



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

Scuola di Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina

Corso di Laurea in Infermieristica

***IL RUOLO DELLO SVEZZAMENTO PRECOCE CON LATTE
VACCINO SULL'ESORDIO DEL DIABETE MELLITO DI
TIPO 1***

Relatore: Prof.ssa MARTINA PIGAZZI

Laureanda: CHIARA COTTA

Matricola: 1224463

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

ABSTRACT

Background: Il diabete, e le sue complicanze, rappresentano uno dei maggiori problemi sanitari nei paesi maggiormente evoluti con una prevalenza in continuo aumento. Il diabete di tipo 1 (DM1) è tipico dell'età pediatrica ed è una malattia ad eziologia multifattoriale dove la predisposizione genetica e i fattori ambientali giocano un ruolo fondamentale per l'insorgenza. Tra i fattori ambientali che sembrano implicati nell'esordio del DM1, il ruolo del latte vaccino è un argomento molto dibattuto.

Obiettivo: questo studio ha come obiettivo la ricerca di evidenze sul ruolo dello svezzamento precoce con latte vaccino sull'emergere del DM1 e discutere il ruolo dell'infermiere nell'educazione e supporto di pazienti e famiglie nella gestione della malattia cronica più frequente nei bambini.

Metodi: gli studi considerati per questa revisione della letteratura sono stati scelti esaminando anche dati quali Pubmed, Cinahl, Cochrane e Scopus. Il quesito di ricerca è stato formulato in forma PEO e le parole chiave sono state ricercate in forma libera o in stringhe di ricerca attraverso l'operatore booleano AND. Sono stati presi in considerazione: trial controllati randomizzati, studi di coorte prospettici, studi di coorte retrospettivi e una revisione sistematica.

Risultati: I risultati sono controversi, ma la maggioranza degli studi analizzati riporta che il latte vaccino introdotto nei primi mesi di vita è un potenziale fattore di rischio per l'insorgenza della malattia DM1, in quanto in grado di influenzare lo sviluppo dei principali autoanticorpi specifici.

Conclusioni: Nonostante i dati a supporto dell'allattamento al seno come fattore preventivo, le prove sul ruolo del latte bovino sull'emergere del DM1 devono essere ulteriormente indagate. Tuttavia, è doveroso che l'infermiere conosca il ruolo dei fattori ambientali sull'incidenza delle patologie croniche, educi le gravide sull'importanza dell'allattamento al seno e di evitare l'introduzione precoce ad alimenti contenenti latte bovino.

Keywords: *diabete mellito di tipo 1 (DM1), chetoacidosi diabetica (DKA), cow milk, autoimmunity (IA), antibodies, autoanticorpi anti-insula pancreatica (ICA), autoanticorpi anti-decarbossilasi dell'acido glutammico (GADA), autoanticorpi anti-insulina (IAA), autoanticorpi anti-tirosina fosfatasi (IA-2A), autoanticorpi anti-trasportatore dello zinco 8*

(ZnT8), breast feeding, cow milk infant formula, immune-mediated diabetes, early infant feeding, autoimmune disease, cow milk role on type 1 diabetes, genetic predisposition, cow milk proteins, TRIGR study, infant feeding, advanced islet autoimmunity, immunoglobulin (Ig).

INDICE

INTRODUZIONE	1
CAPITOLO 1: DIABETE MELLITO DI TIPO 1 ED EZIOLOGIA	3
1.1 Diabete mellito 1	3
1.2 Eziologia	6
1.2.1 Fattori genetici	6
1.2.2 Predisposizione familiare	8
1.2.3 Fattori ambientali	9
1.2.3.1 Microbiota intestinale	10
1.2.3.2 Latte vaccino	12
1.3 Implicazioni in ambito sociale	13
CAPITOLO 2: MATERIALI E METODI	15
2.1 Scopo e quesito di ricerca	15
2.2 Strategia di ricerca	15
2.3 Fonti dei dati	16
2.4 Criteri di selezione	16
CAPITOLO 3: RISULTATI DELLA RICERCA	17
3.1 Presentazione degli studi selezionati	17
3.2 Sintesi dei risultati	45
CAPITOLO 4: DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	51
4.1 Discussione	51
4.2 Implicazioni per la pratica	53
4.3 Conclusioni	54
BIBLIOGRAFIA	55
SITOGRAFIA	60
ALLEGATI	62
Allegato 1	62
Allegato 2	66

INTRODUZIONE

L'argomento scelto per questo elaborato di tesi nasce dall'esperienza vissuta durante il mio tirocinio in pediatria.

In questo contesto ho potuto capire quanto il diabete giovanile sia una malattia subdola e pericolosa per il modo in cui può manifestarsi in alcuni bambini e per le complicanze che comporta se non adeguatamente controllata. Oltre a livello fisico, però, il DM1 causa conseguenze anche sul piano psicologico sia del bambino che di tutti i membri della famiglia. Il rischio di sviluppare problematiche psicologiche aumenta con l'avanzare dell'età nei soggetti con diabete 1. Diversi studi evidenziano che nei giovani adolescenti esiste un'elevata prevalenza di depressione che tende ad associarsi ad una scarsa aderenza alla terapia, maggior rischio di sviluppo di complicanze e aumento delle ospedalizzazioni.

Anche i genitori, nella maggior parte dei casi, sperimentano emozioni negative come sensi di colpa, ansia, elevati livelli di stress e inadeguatezza nei confronti del figlio e della malattia. Le responsabilità di cura e le richieste di malattia, infatti, possono aumentare la sensazione dei genitori di sentirsi sopraffatti oltre a livello cognitivo, emotivo e comportamentale anche nei vari domini di vita come il lavoro, le relazioni familiari e l'espressione di sé o l'auto-miglioramento (Prikket et al., 2019).

Tutto ciò è legato anche al complesso trattamento della patologia che comporta uno stravolgimento dello stile di vita familiare.

Da questo si capisce l'importanza di identificare i fattori che costituiscono un "trigger" per la malattia al fine di sviluppare strategie atte a prevenirla, per migliorare la qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie, per aumentarne la conoscenza e la comprensione e per ridurre i costi sanitari.

Proprio per questi motivi si sviluppa l'interesse di verificare qual è il ruolo del latte vaccino nell'esordio del DM1. L'approfondimento di questo argomento si pone di capire quali informazioni, su alcuni fattori che sembrano essere coinvolti nella patogenesi della malattia (in particolare il latte vaccino), si possono ottenere dagli studi analizzati e quali eventuali strategie adottare per la prevenzione del diabete.

Ho quindi considerato gli studi che includevano infanti con aumentato rischio genetico per il diabete, escludendo la letteratura non pertinente con l'argomento.

L'elaborato di tesi comprende i seguenti capitoli:

- Capitolo 1 – conoscenze pregresse sul DM1, con descrizione dei segni e sintomi, i diversi modi in cui è possibile porre diagnosi di malattia e delle complicanze a breve e lungo termine. Successivamente sono stati descritti i possibili fattori implicati nell'eziologia: predisposizione genetica, familiare e “trigger” ambientali come le infezioni, il microbiota intestinale, meccanismi psicologici e la dieta. È stato riservato un sotto-paragrafo per descrivere il microbiota intestinale e i fattori che possono influenzarne la composizione e uno per il latte vaccino e i meccanismi su come questo potrebbe agire da innesco alla malattia. Infine, sono state descritte le implicazioni del diabete in ambito sociale;
- Capitolo 2 – in questo capitolo viene riportata la metodologia con la quale è stata condotta la revisione della letteratura illustrando il quesito di ricerca, banche dati, parole chiave e i criteri di inclusione ed esclusione per la selezione degli studi;
- Capitolo 3 – vengono presentati gli studi selezionati ed analizzati;
- Capitolo 4 – discussione e conclusioni dei risultati per valutare criticamente diverse strategie di prevenzione

CAPITOLO 1: DIABETE MELLITO DI TIPO 1 ED EZIOLOGIA

1.1 Diabete mellito 1

Il diabete mellito di tipo 1 (DM1), noto anche come insulino-dipendente o giovanile, è un disordine metabolico caratterizzato da iperglicemia cronica causata dalla distruzione, su base autoimmune o idiopatica, delle β -cellule pancreatiche che conduce a deficit assoluto di insulina. Non sono ancora del tutto chiari i fattori che portano allo sviluppo di questa malattia ma sembra possano essere coinvolti fattori genetici, immunologici e ambientali.

Il DM1 si manifesta generalmente prima dei 30 anni, con tre picchi di frequenza nell'età dell'infanzia, rispettivamente all'età di 5, 10 e 15 anni sebbene questo criterio non sia assoluto (L. Cattin, 2016).

Le manifestazioni cliniche dipendono dal grado di iperglicemia. Le tipiche manifestazioni includono le cosiddette “tre P”: poliuria (abbondante produzione di urine), polifagia (aumento della fame) e polidipsia (aumento della sete). La poliuria e la polidipsia sono causate dall'eccessiva perdita di liquidi associata alla diuresi osmotica che causa disidratazione e ingente perdita di elettroliti (Porth & Matfin, 2009, citato da Brunner-Suddarth, 2017) con conseguente ipotensione arteriosa, polso arterioso debole e tachicardia. La polifagia è dovuta allo stato catabolico indotto dal deficit di insulina e dalla conseguente degradazione di proteine e grassi (Porth & Matfin, 2009, citato da Brunner-Suddarth, 2017). Proprio per l'aumentato catabolismo i soggetti si presentano tipicamente magri, questo può derivare anche da un rapido calo ponderale. Altri sintomi sono affaticamento e debolezza, improvvise alterazioni della visione, formicolio o perdita di sensibilità nelle mani o nei piedi, cute secca, lenta guarigione di ulcere/lesioni e infezioni ricorrenti (Brunner-Suddarth, 2017). Inoltre, le persone con DM1 sono inclini anche ad altre malattie autoimmuni come: la tiroidite di Hashimoto, malattia di Basedow-Graves, celiachia, morbo di Addison, vitiligine, epatite autoimmune, myasthenia gravis e anemia perniziosa (ADA,2022).

L'American Diabetes Association stabilisce diversi criteri per la diagnosi del DM1. In assenza di sintomi tipici della malattia è possibile porre diagnosi di DM1 confermando in almeno due diverse occasioni (ADA, 2022):

- Glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl (dove per digiuno si intende almeno 8 ore di astensione dal cibo);

- Glicemia ≥ 200 mg/dl 2 ore dopo carico orale di glucosio. Il test dovrebbe seguire le raccomandazioni WHO, utilizzando un carico di glucosio contenente l'equivalente di 75gr di glucosio anidro dissolto in acqua;
- HbA1c $\geq 6.5\%$ (≥ 48 mmol/mol). Il test dovrebbe essere eseguito in laboratorio utilizzando il metodo NGSP certificato e standardizzato dalla DCCT

In presenza di sintomi tipici di iperglicemia o crisi iperglicemica è possibile porre diagnosi con il riscontro anche in una sola occasione di (ADA, 2022):

- Glicemia casuale ≥ 200 mg/dl (11.1mmol/L)

Ulteriori “*markers*” di malattia molto importanti per identificare i soggetti a rischio di DM1 quando ancora tutti i test metabolici risultano nella norma sono gli autoanticorpi specifici come: autoanticorpi anti-insula pancreatica (ICA), anti-decarbossilasi dell'acido glutammico (GADA), anti-insulina (IAA), anti-tirosina fosfatasi (IA-2A) e anti-trasportatore dello zinco 8 (ZnT8).

E' stato dimostrato che almeno un autoanticorpo è presente nel siero del 95-98% dei pazienti alla diagnosi di DM1 (Buzzetti et al., 2016).

Le ICA si riscontrano nel 70-90% dei pazienti all'esordio e nello 0-5% dei controlli; risultano quindi dotati di elevata sensibilità e specificità; Le IAA si presentano in soggetti mai sottoposti a terapia con insulina esogena e anche questi sono marcatori di autoimmunità specifica per le cellule beta del pancreas, inoltre sembrano essere gli anticorpi più strettamente correlati alla rapidità di evoluzione; i GADA si presentano nei pazienti ad alto rischio di DM1 nell'isoforma GAD65, enzima limitante della via metabolica che trasforma l'acido glutammico in GABA (acido gamma-amimobutirrico), neurotrasmettitore inibitorio del SNC e periferico. Gli autoanticorpi anti-GADA sono identificati nel 50-60% dei nuovi casi di DM1 e nel 2% dei controlli, a differenza di altri autoanticorpi questi rimangono nel siero per molto tempo e ciò consente di valutare questo marker immunologico anche retrospettivamente; infine gli autoanticorpi IA-2A, appartenenti alla famiglia delle tirosina-fosfatasi, si riscontrano nel 65% delle nuove diagnosi di DM1 e nel 2.5% dei soggetti sani e dei soggetti con DM2 (Medical Systems, diagnostica autoanticorpale del diabete mellito di tipo 1, 2016).

La terapia del DM1 si basa sulla somministrazione di insulina associata a un programma nutrizionale e di attività fisica individuale (Ministero della Salute, 2021).

Se la malattia non viene controllata nel tempo comporterà diverse complicanze sia acute che croniche. Le principali complicanze acute sono: chetoacidosi diabetica (DKA) e ipoglicemia. Secondo la definizione ISPAD la DKA è uno stato patologico caratterizzato da iperglicemia, acidosi metabolica, chetonuria e chetonemia (Di Bartolo et al., 2016).

Il deficit di insulina comporta una mancata regolazione del catabolismo con conseguente degradazione di lipidi e proteine che vengono trasformati in corpi chetonici e che a loro volta provocano acidosi metabolica. L'elevato catabolismo (proteolisi e lipolisi) associato all'aumentata produzione di glucosio (glicogenolisi e gluconeogenesi) determinano iperglicemia ed iperosmolarità (Di Bartolo et al., 2016).

A causa della chetosi e dell'acidosi si determinano sintomi gastrointestinali, quali anoressia, nausea, vomito e dolori addominali. L'alito della persona può avere un odore fruttato, caratteristica associata ad un'elevata concentrazione ematica di corpi chetonici. Può inoltre manifestarsi iperventilazione, definita di Kussmaul, caratterizzata da respiri spontanei molto profondi come risposta compensatoria all'acidosi (Porth & Matfin, 2009, citato da Brunner-Suddarth, 2017).

Un'altra complicanza acuta è rappresentata dall'ipoglicemia, condizione che si manifesta quando i livelli di glucosio nel sangue scendono sotto i 70mg/dl. Secondo l'American Diabetes Association questa si presenta attraverso: tremori, sudorazione, brividi, irritabilità, ansia, confusione, tachicardia, vertigini, fame, nausea, pallore, sonnolenza, astenia, visione offuscata, formicolio o intorpidimento di labbra, lingua o guance, problemi di coordinazione, goffaggine e convulsioni. Varie sono le cause di ipoglicemia diabetica tra cui: l'errata somministrazione di insulina in relazione alla glicemia, alterazioni nella dieta e l'eccessivo esercizio fisico.

Il diabete, però, comporta anche una serie di complicanze tardive che colpiscono l'albero vascolare dividendosi in complicanze micro e macrovascolari.

Tra le microvascolari la retinopatia diabetica rappresenta la causa più comune. Essa è generalmente classificata come di fondo o proliferativa. La retinopatia di fondo include caratteristiche come piccole emorragie negli strati intermedi della retina. La retinopatia proliferativa è caratterizzata dalla formazione di nuovi vasi sanguigni sulla superficie della retina e può portare a emorragia vitrea e conseguente cecità (Michael J. Fowler, 2008).

Un'altra complicanza microvascolare è rappresentata dalla nefropatia diabetica, la principale causa di malattia renale allo stadio terminale (ESRD). La presentazione classica della

nefropatia diabetica è caratterizzata da iperfiltrazione e albuminuria nelle prime fasi a cui segue un progressivo declino della funzionalità renale (Manpreet K. Sagoo & Luigi Gnudi, 2019).

Anche la neuropatia diabetica rappresenta una causa molto comune di complicanza cronica del diabete. Questa è riconosciuta dall'American Diabetes Association (ADA) come "la presenza di sintomi e/o segni di disfunzione del nervo periferico nelle persone con diabete dopo l'esclusione di altre cause". Come per altre complicanze microvascolari, il rischio di sviluppare neuropatia diabetica è proporzionale sia all'entità che alla durata dell'iperglicemia e alcuni individui possono possedere attributi genetici che influenzano la loro predisposizione a sviluppare tali complicanze (Michael J. Fowler, 2008).

Infine, il meccanismo patologico alla base delle complicanze macrovascolari è dovuto al restringimento dei vasi di medio e grosso calibro dovuto al processo di aterosclerosi, con un aumento del rischio di malattie cardiovascolari e attacchi ischemici transitori o infarti cerebrali.

1.2 Eziologia

La precisa eziologia del DM1 non è ancora del tutto nota ma esistono alcuni meccanismi di innesco associati alla malattia. Tra i principali fattori sono da considerare:

- Fattori genetici
- Predisposizione familiare
- Fattori ambientali

1.2.1 Fattori genetici

Nell'insorgenza del DM1 i fattori genetici giocano un ruolo molto importante. Esistono diversi polimorfismi genetici che aumentano la possibilità di sviluppare la malattia, ma i principali geni che ne conferiscono maggiore suscettibilità sono gli alleli HLA.

Con la sigla HLA si intendono gli antigeni leucocitari umani, un insieme di proteine di membrana che si trovano in quasi tutte le cellule dell'organismo e responsabili della regolazione del sistema immunitario. I geni che codificano la sintesi degli HLA sono localizzati sul braccio corto del cromosoma 6 e sono suddivisi in due classi principali: la I (MHC-I) che comprende 3 loci A, B, C e la II (MHC-II o HLA-D), che comprende i geni DP, DQ, DR. Gli antigeni di classe I si trovano sulla superficie di tutte le cellule nucleate,

mentre quelli di classe II si trovano sulle cellule APC, sui macrofagi e sui linfociti T e B (Dizionario di medicina, Treccani, 2010).

Gli HLA di classe II rappresentano fino al 50% del rischio genetico di DM1. Anche alcuni alleli HLA di classe I sembra conferiscano un aumento del rischio di malattia, mentre i polimorfismi non HLA contribuiscono al rischio di malattia con effetti minori. Questi includono il gene dell'insulina, CTLA4, PTPN22, il recettore dell'interleuchina 2 α (IL2RA), IFIH1, il blocco CAPSL-IL7R, la lectina CLEC16A, il fattore di trascrizione Th1 STAT4, la tirosina fosfatasi PTPN2 e altri scoperti di recente (Stankov et al., 2013).

Gli antigeni HLA-D di classe II DR e DQ hanno dimostrato di essere più strettamente associati al DM1.

Gli aplotipi DR-DQ che conferiscono il rischio più elevato sono DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01 (abbreviato "DR3") e DRB1*04:01/02/04/05/08-DQA1*03:01-DQB1*03:02/04 (o DQB1*02; abbreviato "DR4") (Noble e Valdes, 2011).

Il gene *INS* localizzato sul cromosoma 11p15.5 conferisce circa il 10% della suscettibilità genetica al DM1. Tutti i polimorfismi si trovano al di fuori delle sequenze codificanti, suggerendo che la suscettibilità al diabete deriva dalla modulazione della trascrizione (Steck e Rewers, 2011).

Anche cambiamenti ereditari nell'espressione genica CTLA-4, codificato sul cromosoma 2q33 e che ha effetti antagonisti sull'attivazione delle cellule T, sono stati riconosciuti come ulteriori geni di suscettibilità DM1 (Mehers e Gillespie, 2008).

Il PTPN22, situato nel cromosoma 1p13, codifica per la proteina linfoide tirosina-fosfatasi inibendo l'attivazione delle cellule T e quando associato ad un polimorfismo a singolo nucleotide sembra aumentare i meccanismi di autoimmunità.

Il gene IL2RA codifica la catena α del complesso recettore dell'interleuchina-2 (IL2), noto anche come CD25, se colpito dall'SNP ss52580101 è strettamente correlato allo sviluppo di DM1 (Lowe et al., 2007, citato da Mehers e Gillespie, 2008).

Infine un sesto gene è stato scoperto essere fortemente associato al diabete di tipo 1: l'IFIH1 o interferone indotto con elicasi C dominio 1 situato nel cromosoma 2q24.3, di cui il polimorfismo rs1990760, la cui funzione è quella di contribuire all'apoptosi delle cellule infettate viralmente nelle risposte antivirali, rendendolo così un sensore o un recettore di riconoscimento dei patogeni per l'infezione virale (Smyth et al., 2006).

Questa molecola può fornire approfondimenti su alcuni studi epidemiologici che hanno suggerito che virus ed enterovirus possono contribuire all'inizio del DM1 (Mehers e Gillespie, 2008).

1.2.2 Predisposizione familiare

Una storia familiare di DM1 rappresenta un ulteriore rischio di sviluppo alla malattia ma si stima che solo il 10-15% dei pazienti di nuova diagnosi abbia una storia familiare positiva (Stankov et al., 2013).

Secondo uno studio sulla popolazione dell'Asia orientale il diabete di tipo 1 era più comune nelle persone con una storia familiare e il rischio era associato alla distanza genetica dei parenti affetti (Kuo et al., 2018).

Il rischio medio di prevalenza nei figli di una persona con DM1 è del ~6% e del ~7% nei fratelli, mentre dal 12% al 67,7% dei gemelli identici dei pazienti con DM1 sono a rischio, rispetto allo 0,4% della popolazione generale (Stankov et al., 2013).

Lo studio di Harjutsalo et al. ha dimostrato che gli uomini con DM1 hanno maggiori probabilità di trasmettere il diabete alla loro prole rispetto alle donne con DM1. Il rischio di DM1 nella prole dei padri diabetici di tipo 1 era 1,7 volte superiore a quello nella prole delle madri diabetiche (Harjutsalo et al., 2006).

Il motivo per cui le madri con DM1 hanno meno probabilità di trasmettere la malattia ai bambini rimane poco chiaro, alcuni ipotizzano possa essere causato dalla perdita selettiva dei feti nelle madri con DM1 poiché il tasso di aborto spontaneo è più alto rispetto alla popolazione generale di solito a causa di iperglicemia al momento del concepimento e nel primo periodo di gravidanza; altri ipotizzano che possa essere dovuto all'upregulation delle cellule Treg CD4, CD25, FOXP3 che sono state trovate significativamente elevate nella prole di madri con DM1 rispetto ai bambini di madri sane (Giwa et al., 2020).

Inoltre è stato scoperto che il rischio di sviluppare DM1 nella prole era associato all'età paterna ma non materna. Più giovane era l'età all'esordio nel padre maggiore era il rischio per la prole. Il rischio era 2,7 volte superiore se il padre diabetico era stato diagnosticato all'età di ≤ 4 anni rispetto all'età tra 15-17 anni. Questo modello non è stato visto nella prole di madri diabetiche (Harjutsalo et al., 2006).

Questo fenomeno potrebbe essere dovuto al caso, ma qualsiasi meccanismo porti a questo dovrebbe essere maggiormente analizzato in studi futuri.

Studi precedenti hanno dimostrato che i fratelli di gemelli identici di pazienti con DM1 hanno un tasso di concordanza più elevato per lo sviluppo della malattia rispetto ai gemelli non identici, sebbene i tassi riportati per i gemelli identici siano altamente variabili (Taylor M. Triolo & Co.,2018).

1.2.3 Fattori ambientali

I fattori ambientali sembrano svolgere un ruolo importante nella patogenesi del DM1.

Studi sperimentali ed epidemiologici hanno suggerito che una serie di fattori tra cui la dieta, le infezioni e il microbiota intestinale, potrebbero favorirne lo sviluppo. Si ritiene che tutti questi fattori potrebbero modificare l'espressione genica attraverso meccanismi epigenetici inducendo così una risposta immunitaria aberrante e l'autoimmunità che insorge sulle isole pancreatiche (Esposito et al., 2019).

E' interessante notare che alcuni studi hanno rivelato che i migranti tendono a sviluppare uno stesso livello di rischio per il DM1 della popolazione nell'area della loro nuova residenza, nonostante la loro origine provenga da una regione a bassa incidenza del mondo. Ciò supporta la teoria degli effetti ambientali dello sviluppo della malattia, che potrebbe essere influenzata da fattori come la stagionalità o la posizione geografica (Giwa et al., 2020).

E' stato riportato che il DM1 segue un modello di insorgenza stagionale, infatti, la malattia viene diagnosticata più frequentemente durante i mesi invernali.

Poiché le infezioni virali sono significativamente più comuni in inverno che in estate, questa è stata considerata una prova indiretta del ruolo che i virus svolgono nell'innescare lo sviluppo di DM1, tra questi ci sono: gli enterovirus, virus dell'herpes e i coxsackievirus. Altri virus potenzialmente associati al DM1 sono parechovirus, rotavirus, virus dell'influenza, virus della rosolia e della parotite (Principi et al, 2017).

L'esatto meccanismo con cui le infezioni virali contribuiscono alla distruzione delle cellule insulari è ancora sconosciuto. Tuttavia, sono stati suggeriti vari meccanismi come il mimetismo molecolare, l'infiammazione, lo stress del reticolo endoplasmatico e l'attivazione o la soppressione delle cellule T da parte dei virus, che sono dannosi per la funzione e la sopravvivenza delle cellule beta del pancreas (Giwa et al., 2020).

Le prove attuali hanno indicato i fattori dietetici come importanti contributori allo sviluppo del DM1.

Alcuni di questi sono stati suggeriti per innescare o accelerare la progressione della malattia, tra cui il glutine ed in particolare l'esposizione precoce al latte vaccino (Dedrick et al., 2020). Infine, I meccanismi psicologici sono direttamente collegati ai segnali ormonali e nervosi che possono modificare la sensibilità all'insulina e influenzare la regolazione del sistema immunitario. È stato ipotizzato che l'aumento dello stress psicologico sia un fattore ambientale associato ad un aumentato rischio di DM1 (Peng e Hagopian, 2007).

1.2.3.1 Microbiota intestinale

Il DM1 sembra essere associato anche alla composizione del microbiota intestinale, con cui si definisce la comunità microbica del tratto enterico costituita prevalentemente da batteri, lieviti, parassiti e virus. Quando queste comunità vivono in equilibrio vi è l'eubiosi, una condizione molto importante in quanto permette alle varie componenti del microbiota intestinale di essere funzionalmente efficaci e soprattutto di essere sincronizzate sia tra loro, sia con gli altri componenti dell'ecosistema intestinale (Edoardo Felisi, 2018).

Nonostante la grande variabilità a livello individuale il microbiota intestinale può essere classificato in sei tipi principali (Milani et al., 2017):

- Il primo tipo costituito da Enterobacteriales;
- Il secondo tipo formato da Bacteroidales e Verrucomicrobiales;
- Il terzo gruppo comprendente membri di Selenomonadales e dei generi Clostridiales Pseudoflavonifractor, Subdoligranum e Deltaproteobacteria Desulfovibrio;
- Il quarto gruppo che comprende tutti i Pasteurellales;
- Il quinto gruppo comprendente la maggior parte dei Clostridiali;
- Il sesto gruppo che coinvolge i generi Clostridiales Anaerostipes, Faecalibacterium, Lactobacillales e Bifidobacteriales

La formazione del microbiota intestinale inizia rapidamente dalla rottura delle membrane. Tra la nascita e l'età di 3 anni, il microbiota infantile cambia drasticamente a causa della sua costante esposizione a nuovi microbi ambientali, materni e antigeni di origine alimentare animale. All'età di 3 anni, queste fluttuazioni diminuiscono man mano che la composizione del microbiota si deposita nel suo stato adulto. I fattori precoci della vita come il metodo di nascita, l'allattamento al seno, l'esposizione al latte vaccino e l'introduzione a cibi solidi hanno dimostrato influenzare la composizione del microbiota precoce, dettando così la sua composizione successiva (Dedrick et al., 2020).

Alla nascita, i neonati sono improvvisamente immersi in un ambiente batterico ricco e vario, e saranno rapidamente colonizzati da un microbiota inizialmente semplice proveniente principalmente dalla madre, in particolare dalla vagina e dalle feci. In caso di allattamento al seno, il latte materno può anche partecipare allo stabilimento batterico neonatale. I neonati sono quindi continuamente esposti a nuovi batteri provenienti dall'ambiente, dal cibo e dalla pelle adulta attraverso l'alimentazione, il contatto fisico e i baci (Butel et al., 2018).

Esistono altri diversi determinanti deputati alla colonizzazione del microbiota intestinale. Tra questi uno è rappresentato dall'età gestazionale alla nascita, in quanto la composizione del microbiota dei neonati prematuri (<37 settimane di gestazione) è diversa delle controparti dei nati a termine. Nei neonati prematuri, dopo la nascita, la colonizzazione del microbiota dipende dall'im maturità degli organi e da fattori ambientali come l'uso di antibiotici, la degenza ospedaliera e l'alimentazione enterale (Rinninella et al., 2019).

Numerosi studi hanno identificato che anche la modalità di nascita influisce sullo sviluppo del microbiota intestinale nei primi anni di vita. Nei neonati partoriti con parto spontaneo, i microbioti intestinali assomigliano a quelli delle loro madri, dominati da *Lactobacillus*, *Prevotella* o *Sneathia*; mentre il microbiota dei bambini nati da parto cesareo sono più simili al microbiota cutaneo, dominato da *Staphylococcus*, *Corynebacterium* e *Propionibacterium* (Tanaka e Nakaiama, 2017).

Il parto cesareo è stato anche associato ad un aumentato rischio di patologie come l'asma, le allergie, DM1 e maggiore incidenza di obesità. Anche il tipo di alimentazione è un importante fattore che determina la colonizzazione microbica precoce. Il microbiota intestinale dei neonati allattati al seno presenta una diversità inferiore rispetto a quello degli alimentati con biberon. I neonati nutriti con latte artificiale, invece, sono esposti a diversi carboidrati, batteri e nutrienti che causano diversi modelli di colonizzazione microbica dell'intestino (Milani et al., 2017).

Secondo lo studio di Esposito et al. sembra che il rischio di sviluppare il DM1 sia dovuto ad un aumento del numero di *Clostridium*, *Bacteroides*, *Veillonella* e una significativa riduzione nel numero di *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Blautia coccoides*/*Eubacterium rectale* e *Prevotella* (Esposito et al., 2019).

1.2.3.2 Latte vaccino

Il latte umano rappresenta la migliore fonte di alimentazione per i neonati poiché in grado di soddisfare le esigenze nutrizionali del bambino per una crescita sana e uno sviluppo ottimale. Per garantire una salute ottimale delle bambine e dei bambini, l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) raccomanda l'allattamento esclusivo nei primi 6 mesi di vita, seguito da un'adeguata, sicura e appropriata alimentazione complementare, proseguendo l'allattamento fino ai due anni di età e oltre, secondo il desiderio di mamma e bambino/a (OMS, 2021).

Secondo un'analisi svolta dall'ISTAT, i bambini allattati esclusivamente al seno per i primi 6 mesi in Italia nel 2013 era del 43% (UNICEF 2015, citato da Francovich e Gargiulo, 2015). Nonostante il latte materno sia il miglior alimento infantile, la decisione di allattare al seno è personale e molto spesso influenzata anche da altri fattori, divenendo così una pratica impossibile, inadatta o inadeguata (Martin et al., 2016).

Esistono, quindi, delle formule per lattanti sostituti del latte materno e classificate in standard o specializzate (Dipasquale et al., 2020) commercializzate in tre tipologie: latte in polvere intero, parzialmente scremato o magro.

La formula più comunemente utilizzata è la standard a base di latte vaccino.

Il latte vaccino è un'emulsione ricca di nutrienti chiave come carboidrati, proteine, lipidi, sali e vitamine. A livello di macronutrienti, il latte bovino è tipicamente composto da acqua (85-87%), grassi (3,7-3,8%), proteine (2,9-3,5%), lattosio (4,5-5%) e carboidrati (5%). A livello di micronutrienti contiene molti composti bioattivi tra cui vitamine, minerali, ammine biogeniche, acidi organici, nucleotidi, oligosaccaridi e immunoglobuline (Foroutan et al., 2019).

Nonostante il latte artificiale in commercio sia molto simile al latte materno, dal punto di vista chimico questi differiscono tra loro in quanto (Piacentini et al., 1995, allegato 1):

- il latte artificiale ha una formulazione standard costante, mentre la composizione del latte materno cambia per provvedere il bambino agli specifici nutrienti nei differenti periodi di vita,
- le formule artificiali hanno un alto livello di proteine (caseine) che incrementano il carico renale,
- Il latte umano non contiene la beta-lattoglobulina considerata altamente allergica,

- Le formule artificiali contengono meno oligosaccaridi che possono esercitare diverse funzioni, tra cui una facilitazione della componente lattica della flora intestinale,
- Il latte umano contiene più catene lunghe di acidi grassi, sia insaturi che polinsaturi, e catene più lunghe che giocano un ruolo nel processo di mielinizzazione e nello sviluppo della vista,
- Le formule artificiali, nonostante in un grado minore del latte vaccino, presentano comunque differenze nei minerali rispetto al latte umano. Per esempio, ferro e calcio sono presenti in quantità minori nel latte materno,
- Il contenuto di enzimi nel latte materno è più alto; la lipasi del latte umano promuove la digestione dei lipidi, mentre le proteasi fanno lo stesso per le proteine.

Il latte nei neonati rappresenta un'importante fonte di energia immediata, contribuisce alla formazione dei tessuti nervosi (guaine mieliniche), ma può essere anche causa di intolleranze.

Sebbene non sia ancora ben chiara l'eziologia del DM1, si ritiene che il latte vaccino rappresenti un potenziale fattore di rischio per lo sviluppo della malattia. Si pensa che la predisposizione causata dall'esposizione precoce alle proteine del latte vaccino sia mediata dall'infiammazione della mucosa intestinale, dall'aumento della permeabilità intestinale e da una risposta immunitaria disregolata alle proteine del latte (Giwa et al., 2020).

Un'altra teoria afferma che l'età in cui il latte vaccino viene introdotto nell'infanzia può produrre un effetto di innesco, per cui l'esposizione all'insulina bovina nella formula del latte può portare alla perdita di tolleranza all'insulina e stimolare l'inizio di cellule T insulino-specifiche. Una volta che il corpo è "innescato" nell'infanzia, l'assunzione di latte vaccino infantile può continuare ad innescare la formazione di cellule T insulino-specifiche, aumentando così il rischio di IA e DM1 in individui sensibili (Lamb et al., 2015).

Da molto tempo questo alimento è oggetto di studio, tuttavia gli studi umani hanno prodotto risultati contraddittori.

1.3 Implicazioni in ambito sociale

Il diabete, e le sue complicanze, rappresenta uno dei maggiori problemi sanitari nei paesi maggiormente evoluti con una prevalenza in continuo aumento. Questa malattia rappresenta tra il 5% e il 10% di tutti i casi diagnosticati di diabete, nonostante la sua prevalenza sia inferiore al diabete di tipo 2, il tipo DM1 è responsabile di un elevato consumo di risorse sanitarie, in particolare tra gli individui più giovani (Franciosi et al., 2013).

Nel 2005 la prevalenza del DM1 in Italia risulta essere lo 0,4 e l'1 per mille. L'incidenza è compresa tra i 6 e i 10 casi per 100.000 per anno nella fascia di età da 0 a 14 anni, mentre è stimata in 6,72 casi per 100.000 per anno nella fascia di età da 15 a 29 anni (Vespasiani et al., 2005).

In Italia le persone con diabete di tipo 1 sono circa 300.000 e l'incidenza di questa condizione è in aumento in tutto il mondo (Ministero della Salute, 2021).

Secondo lo studio di Franciosi et al. del 2013 il costo medio annuo per un paziente adulto con DM1 è di 2450€, in cui la componente maggiore dei costi è rappresentata dalla terapia insulinica e dall'automonitoraggio della glicemia. I costi diretti annuali, inoltre, aumentano in base alla presenza e al numero di complicanze:

- 2263€ senza complicanze,
- 2621€ una complicanza,
- 2815€ due complicanze,
- 5007€ tre o più complicanze

La presenza di complicanze microvascolari è stata associata ad un aumento del 22% dei costi annuali del trattamento; la presenza di complicanze macrovascolari aumenta i costi del 45% circa mentre la concomitante presenza di complicanze micro e macro vascolari raddoppia i costi del 94%, rispetto ai costi di pazienti senza complicanze (Franciosi et al., 2013).

CAPITOLO 2: MATERIALI E METODI

2.1 Scopo e quesito di ricerca

Scopo: comprendere e approfondire il ruolo dell'esposizione precoce di neonati al latte vaccino in associazione alla predisposizione genetica e familiare nello sviluppo del DM1

Quesito di ricerca: lo svezzamento precoce con latte vaccino negli infanti aumenta il rischio di sviluppo di DM1?

Metodo PEO

P	Popolazione/Pazienti	Infanti (tutti i bambini da 0 a 1 anno)
E	Esposizione	Svezzamento precoce con latte vaccino
O	Outcome	Aumento del rischio di sviluppo di DM1

2.2 Strategia di ricerca

Le principali *Keyword* utilizzate sono: “*cow milk*”, “*type 1 diabetes*”, “*autoimmunity*”, “*antibodies*”, “*breast feeding*”, “*cow milk infant formula*”, “*immune-mediated diabetes*”, “*early infant feeding*”, “*autoimmune disease*”, “*cow milk role on type 1 diabetes*”, “*genetic predisposition*”, “*cow milk proteins*”, “*TRIGR study*”, “*infant feeding*”, “*advanced islet autoimmunity*”. Alcune sono state utilizzate in forma libera altre sono state inserite in stringhe di ricerca con l'utilizzo dell'operatore booleano AND come riportato in seguito.

Stringhe di ricerca:

- “*cow milk*” AND “*type 1 diabetes*”
- “*cow milk*” AND “*autoimmunity*”
- “*cow milk*” AND “*antibodies*” AND “*type 1 diabetes*”
- “*cow milk*” AND “*breast feeding*” AND “*type 1 diabetes*”
- “*cow milk infant formula*” AND “*type 1 diabetes*”
- “*cow milk infant formula*” AND “*immune-mediated diabetes*”
- “*breast feeding*” AND “*early infant feeding*” AND “*autoimmune disease*”
- “*cow milk role on type 1 diabetes*”

- *“early infant feeding” AND “type 1 diabetes”*
- *“cow milk” AND “genetic predisposition” AND “type 1 diabetes”*
- *“cow milk proteins” AND “type 1 diabetes”*
- *“TRIGR study”*
- *“infant feeding” AND “advanced islet autoimmunity”*

2.3 Fonti dei dati

Sulla base dei quesiti individuati è stata effettuata una ricerca di letteratura da Luglio a Ottobre 2022 nei seguenti database: Pubmed, The Cochrane Library, Scopus, Cinahl.

Sono stati selezionati articoli in lingua inglese in un arco temporale di 22 anni dalla data di pubblicazione per una maggiore attendibilità dei risultati. La logica di ricerca utilizzata è stata orientata dalla tematica collegata al tipo di popolazione e al contesto in studio.

2.4 Criteri di selezione

Per la selezione dei documenti sono stati applicati i seguenti criteri di inclusione:

- Data di pubblicazione non inferiore all'anno 2000
- Lingua inglese, italiana o francese
- Per pertinenza del titolo o dell'abstract
- Pazienti con diabete di tipo 1
- Pazienti da 0 a 18 anni
- Esposizione al latte vaccino
- Studi sugli esseri umani

Criteri di esclusione:

- Letteratura non pertinente al diabete di tipo 1
- Pazienti con età superiore ai 18 anni

CAPITOLO 3: RISULTATI DELLA RICERCA

3.1 Presentazione degli studi selezionati

Di seguito, vengono presentati gli studi che hanno incontrato i criteri di inclusione per questa ricerca. Le varie evidenze sono elencate in ordine cronologico per mostrare gli sviluppi nel corso degli anni sulle conseguenze dello svezzamento precoce con latte vaccino. Gli ultimi tre studi non rispettano l'ordine cronologico in quanto analizzano esposizioni leggermente diverse rispetto ai primi dieci. L'obiettivo della ricerca è quello di verificare nella letteratura che ruolo riveste lo svezzamento precoce con latte vaccino nell'esordio del diabete insulino-dipendente. Per ogni studio vengono presentati gli elementi principali.

T. Kimpimäki, M. Erkkola, S. Korhonen, A. Kupila, S. M. Virtanen, J. Ilonen, O. Simell, M. Knip. *Short-term exclusive breastfeeding predisposes young children with increased genetic risk of Type I diabetes to progressive beta-cell autoimmunity*. Diabetologia (2001) 44: 63-69. Springer-Verlag 2001.

Disegno di studio: studio di coorte prospettico

Obiettivo: valutare la relazione tra la nutrizione precoce e segni emergenti di autoimmunità associata alle beta cellule nei bambini ad aumentato rischio genetico

Popolazione: sono stati invitati a partecipare allo studio i bambini ad aumentato rischio genetico (alto rischio: DQB1*02/*0302; rischio moderato: DQB1*0302/x, dove x è diversa da *02, *0301, *0602) nati in uno dei tre ospedali universitari finlandesi: Turku, Oulu e Tampere. La ricerca è cominciata nel Novembre 1994 per l'ospedale di Turku, nel Settembre 1995 per l'ospedale di Oulu e nell'Ottobre 1997 per l'ospedale di Tampere. Alla fine di Settembre 1998 sono stati raccolti i consensi per lo screening genetico di 25938 bambini. Di questi, 3596 portava il genotipo ad alto o moderato rischio e almeno un'analisi per le ICA è stata eseguita in 2949 bambini. Di questi, 65 sono risultati positivi per le ICA almeno una volta durante il follow-up. Di questi 65, 26 bambini portavano il genotipo a rischio maggiore (HLA-DQB1*02/*0302). Lo studio comprende, quindi, 65 casi e 390 controlli abbinati per sesso, genotipo HLA-DQB1, regione geografica e data di nascita

Descrizione dello studio: tutti i bambini dello studio sono stati sottoposti allo screening per la valutazione del genotipo a rischio per il DM1. I primi campioni di sangue sono stati prelevati a 3 mesi di età, mentre i successivi a 6 mesi, successivamente ad intervalli di 3-6 mesi nei primi 2 anni e ad intervalli di 6-12 mesi fino all'età di 4 anni. Gli autoanticorpi ICA sono stati utilizzati come screening primario per l'autoimmunità delle beta-cellule e se un bambino risultava positivo per le ICA a 3 mesi venivano valutati anche gli autoanticorpi GADA, IAA e IA-2A. I dati sull'allattamento al seno e l'introduzione di latte vaccino sono stati raccolti attraverso registri ad ogni visita.

Risultati:

- Tra i 65 bambini risultati positivi alle ICA, 22 non hanno sviluppato altri autoanticorpi, 8 sono risultati positivi per due autoanticorpi, 16 bambini a tre e 19 a tutti e quattro. 9 di questi 65 bambini, invece, sono diventati anticorpi negativi durante il follow-up. 41 bambini sono risultati positivi alle IAA almeno una volta e 32 per GADA, 24 bambini sono risultati positivi alle IA-2A mentre 19 di questi positivi a tutti e quattro, 3 a tre autoanticorpi e 2 a due autoanticorpi;
- La durata media dell'allattamento esclusivo al seno è stata di 0.2 mesi più corto nei casi rispetto ai controlli;
- La durata media dell'allattamento al seno totale è stata di 6 mesi nei casi e 6.5 mesi nei controlli;
- L'età media di introduzione al latte vaccino è stata di 2 mesi per i casi e per i controlli;
- Il rischio di sieroconversione alla positività per IA-2A è minore nei bambini allattati esclusivamente al seno per un periodo di tempo maggiore rispetto ai bambini allattati allo stesso modo per un periodo minore (p value=0.04);
- Allattare esclusivamente al seno per un periodo di tempo di 2-3.9 mesi non è statisticamente significativo per lo sviluppo di ICA, IAA, GADA e IA-2A (OR= 1.25, 1.14, 1.13, 0.97 rispettivamente e IC= 0.60-2.57, 0.44-2.95, 0.40-3.21, 0.30-3.18 rispettivamente);
- Allattare esclusivamente al seno per un periodo di tempo maggiore di 4 mesi non è stato significativamente associato al rischio di sviluppo di ICA, IAA, GADA (OR= 0.89, 0.60, 0.62, 0.10 rispettivamente e IC= 0.43-1.83, 0.22-1.61, 0.21-1.82

rispettivamente), mentre sembra essere un fattore protettivo verso lo sviluppo di IA-2A (OR= 0.10 e IC= 0.01-0.82);

- Il rischio di sieroconversione alla positività per IA-2A è maggiore nei bambini che hanno ricevuto latte vaccino più presto ($p=0.015$);
- L'introduzione prima dei 2 mesi di vita al latte vaccino non è stato associato significativamente allo sviluppo di ICA, IAA e GADA (OR= 1.02, 1.50, 1.56 rispettivamente e IC= 0.53-1.97, 0.62-3.60, 0.61-3.97 rispettivamente), mentre rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di IA-2A (OR= 7.29 e IC= 1.48-36.04);
- Anche l'introduzione di latte vaccino tra i 2 e 3.9 mesi non è significativamente associata allo sviluppo di ICA, IAA e GADA (OR= 1.61, 2.77, 2.02 rispettivamente e IC= 0.66-3.96, 0.84-9.15, 0.54-7.62 rispettivamente), mentre sembra essere un fattore di rischio per lo sviluppo di IA-2A (OR= 11.98, IC= 1.76- 81.68)

Questo studio mostra che c'è una riduzione del rischio di sviluppare autoimmunità associata agli anticorpi IA-2A quando la durata dell'allattamento al seno è maggiore di 4 mesi, mentre esiste un aumento del rischio associato ad anticorpi IA-2A se l'introduzione di latte vaccino avviene prima dei 4 mesi di vita. Non è stata trovata associazione significativa per lo sviluppo di altri autoanticorpi quali: ICA, IAA e GADA.

the EURODIAB Substudy 2 Study Group. **Rapid Early Growth Is Associated With Increased Risk of Childhood Type 1 Diabetes in Various European Populations.** Diabetes Care 2002;25(10):1755–1760.

Disegno di studio: studio caso-controllo, retrospettivo

Obiettivo dello studio: confermare che la crescita ponderale precoce è associata ad un aumentato rischio di sviluppare il DM1 in bambini europei e capire il ruolo dell'alimentazione infantile.

Popolazione: sono stati selezionati 683 bambini con diabete al di sotto dei 15 anni di età e 2167 controlli abbinati ai casi per età. sono state raccolte le informazioni sull'alimentazione infantile attraverso intervista e questionari ai genitori. I dati sul peso dei pazienti sono stati

raccolti attraverso accertamenti di routine. I dati sul peso e l'altezza sono stati utilizzati per l'analisi solo se la misurazione è avvenuta prima della data della diagnosi

Risultati:

- I dati sull'obesità infantile, definita come valore di crescita maggiore del 95° percentile, disponibili dopo l'età di 2 anni sono stati associati ad un aumentato rischio di DM1 (OR= 1.73, IC= 1.19-2.52);
- L'allattamento al seno di qualsiasi durata ha dimostrato una riduzione del rischio di sviluppare DM1 (OR= 0.75, IC= 0.58-0.96);
- L'introduzione di latte vaccino prima dei 3 mesi di vita sembra essere un fattore di rischio per lo sviluppo della malattia senza un'associazione significativa (OR= 1.15, IC= 0.74-1.81);
- Anche l'introduzione prima dei 3 mesi di età di formule per lattanti a base di latte vaccino hanno mostrato un incremento del rischio senza associazione significativa (OR= 1.01 e IC= 0.81-1.25);
- L'introduzione di cibi solidi prima dei 3 mesi ha invece mostrato una riduzione del rischio non significativa (OR= 0.74, IC= 0.57-0.95);

In conclusione, lo studio mostra che un aumento di peso veloce dei primi anni di vita è un fattore di rischio per il diabete. Inoltre, l'allattamento al seno è un fattore protettivo significativo verso il rischio di sviluppo del DM1, mentre l'introduzione di latte vaccino prima dei 3 mesi di vita rimane ancora poco chiara perché non è stata trovata un'associazione statisticamente significativa.

Jeanette Wahlberg, Outi Vaarala, Johnny Ludvigsson and the ABIS-study group. *Dietary risk factors for the emergence of type 1 diabetes-related autoantibodies in 2.5-year-old Swedish children*. British Journal of Nutrition (2006), 95, 603–608.

Disegno di studio: studio di coorte prospettico

Obiettivo dello studio: studiare il ruolo di alcuni possibili fattori di rischio dietetici nella patogenesi del DM1.

Popolazione: sono stati reclutati 21700 bambini provenienti dal Sud-Est della Svezia tra l'Ottobre 1997 e Ottobre 1999. I bambini scelti sono rappresentativi della popolazione generale svedese.

Descrizione dello studio: sono stati analizzati campioni di sangue e altri campioni biologici come: urine, feci e capelli per la valutazione della presenza di autoanticorpi. Sono stati raccolti 10861 questionari sui fattori di rischi ambientali a 1, 2.5 e 5 anni di età. In questi veniva chiesto alle madri di riportare la durata dell'allattamento al seno esclusivo e totale, di tenere un diario alimentare dove tenere nota di quali cibi venivano introdotti, in particolare il latte vaccino e i prodotti contenenti glutine e l'età di introduzione dei nuovi alimenti. I parenti di primo grado con diabete e malattia celiaca dovevano essere segnalati.

Risultati:

Variabili	Bambini con autoimmunità GADA e/o IA-2A ad 1 anno e 2 anni di età (n= 37)	Bambini sani (n= 6551)
Interruzione dell'allattamento al seno esclusivo:	n= 30	n= 4935
✓ 0-1 mese	6 (20%)	519 (11%)
✓ 2-4 mesi	7 (23%)	2057 (42%)
✓ 5 o più mesi	17 (57%)	2359 (48%)

Interruzione dell'allattamento al seno totale:	n= 31	n= 5026
✓ mese	5 (16%)	239 (5%)
✓ 2-4 mesi	1 (3%)	614 (12%)
✓ 5 o più mesi	25(81%)	4173 (83%)
Età di introduzione alla formula con latte vaccino:	n= 31	n=4730
✓ 0-1 mese	11 (35.5%)	937 (14.3%)
✓ 2-4 mesi	7 (23%)	1114 (24%)
✓ 5 o più mesi	13 (42%)	2679 (57%)
Alto consumo di latte vaccino:		
✓ Ad 1 anno di età	2/37 (5.4%)	124/607 (20.4%)
✓ A 2 anni di età	0/37 (0%)	190/448 (42.4%)

- Il rischio di sviluppare GADA è aumentato nella prole di madri con diabete di tipo 2 (OR= 3.3, IC= 1.3-8.6, p value= <0.05);
- Anche il rischio di sviluppo di IA-2A nei bambini di madri celiache è aumentato (OR= 2.8, IC= 1.1-7.2, p value= <0.05);
- 1494 hanno riportato che i loro figli sono stati allattati al seno per un totale di 2 mesi e 820 hanno interrotto l'allattamento al seno prima dei 3 mesi;
- Lo svezzamento precoce prima dei 3 mesi è stato associato ad un aumento del rischio di sviluppare positività sia per GADA che per IA-2A (OR= 2.9, IC= 1.1-7.8, p value= 0.036);
- I bambini che hanno ricevuto latte vaccino per 4 o più volte al giorno hanno un aumentato rischio di sviluppo di GADA (2.4, IC= 1.1-5.2, p value= <0.05);
- Il consumo di latte vaccino all'età di 1 anno e a 2.5 anni non è stata associata alla presenza di GADA e/o IA-2A;
- I bambini che sono rimasti positivi sia per GADA che per IA-2A durante il follow-up sono considerati individui ad alto rischio. La durata principale dell'allattamento esclusivo al seno è uguale nei bambini affetti e nei sani (4 .47 vs 4.47 mesi);

- 6 di 30 bambini ad alto rischio, rispetto a 519 di 4935 non affetti hanno interrotto l'allattamento al seno esclusivo durante i primi due mesi di età (OR= 2.12, p value= <0.05). La durata di questo tipo di allattamento nei bambini ad alto rischio è minore rispetto ai bambini sani (6.61 vs 7.09 mesi);
- 11 di 31 bambini ad alto rischio, rispetto a 937 di 4730 non affetti sono stati introdotti alla formula con latte vaccino prima dei due mesi di età (OR= 2.23, p value= 0.01);
- Un'introduzione precoce delle formule con latte vaccino (prima dei due mesi di vita) sono correlate ad un aumentato rischio di autoimmunità delle beta cellule (OR= 2.3, IC= 1.1-4.7, p value= <0.01); in particolare per GADA e/o IA-2A (OR= 6.0, IC= 1.4-26, p value= <0.05)

In questo studio lo svezzamento precoce dei bambini prima dei 3 mesi di età è associato ad un aumentato rischio di autoimmunità delle beta cellule determinato dalla positività a GADA e IA/2A. Una durata più corta dell'allattamento al seno è un fattore di rischio per lo sviluppo di autoimmunità, da ciò si capisce che allattare al seno per almeno 3 mesi protegge contro l'emergere di autoanticorpi associati al DM1. Anche un'introduzione precoce del latte vaccino è associata ad un aumentato rischio di autoimmunità beta cellulare.

Hanna Holmberg, Jeanette Wahlberg, Outi Vaarala and Johnny Ludvigsson for the ABIS study group. *Short duration of breast-feeding as a risk-factor for b-cell autoantibodies in 5-year-old children from the general population*. British Journal of Nutrition (2007), 97, 111–116.

Disegno di studio: studio di coorte prospettico

Obiettivo dello studio: investigare la relazione tra la durata dell'allattamento al seno e lo sviluppo di autoanticorpi contro le beta-cellule in bambini Svedesi di 5 anni.

Popolazione: la popolazione dello studio è composta da bambini nati tra l'1 Ottobre 1997 e l'1 Ottobre 1999 nel Sud-Est della Svezia.

Descrizione dello studio: sono stati seguiti 3788 bambini per un periodo di tempo di circa 6 anni ai quali sono stati misurati gli anticorpi specifici associati al DM1: GADA, IAA e IA2A. I dati sull'allattamento al seno esclusivo e totale, la dieta, fattori ereditari, infezioni ed età dei genitori, educazione ed etnia sono stati ottenuti attraverso questionari compilati alla

nascita e a 1,2-3 e 5-6 anni di età. Nel follow-up del quinto/sesto anno i dati dei questionari erano disponibili da 7443 famiglie e campioni di sangue venosi disponibili da 3788 bambini. Tra questi 3788 bambini a cui sono stati analizzati gli autoanticorpi, 12 hanno sviluppato il DM1 prima di 5-6 anni quindi sono stati esclusi da ulteriori analisi.

Risultati:

- Tra i 3776 rimanenti non-diabetici, la durata media dell'allattamento al seno totale era 8 mesi e per quelli allattati esclusivamente al seno era 4 mesi; All'età di 3 mesi, 2724 su 2916 bambini erano allattati al seno e 2491 su 2867 lo erano esclusivamente;
- 64 di 3776 bambini erano positivi per almeno un autoanticorpo tra GADA, IA-2A e IAA e 266 su 3776 erano positivi per GADA e/o IAA.
- Il numero di bambini positivi per GADA e/o IAA è aumentato nei bambini allattati totalmente al seno per un tempo minore di 4 mesi rispetto a quelli allattati per più tempo;
- Una durata di allattamento al seno minore di 4 mesi è associata ad un aumentato rischio di comparsa di GADA e/o IAA a 5 anni di età (OR= 2.09, IC= 1.45-3.02);
- Il numero di bambini con GADA, IAA e/o IA-2A è aumentato con una durata dell'allattamento al seno esclusivo minore di 4 mesi (p value=0.025);
- Una minor durata dell'allattamento al seno esclusivo è associata ad un aumentato rischio di GADA, IAA e/o IA-2A (p=0.028) all'età di 5 anni;
- La maggior parte dei bambini non diabetici (1219 su 2675, 60.5%) hanno ricevuto per la prima volta una formula a base di latte vaccino a 5-9 mesi di età;
- Nei bambini introdotti alla formula a 1-3 mesi di età la prevalenza di GADA, IAA e/o IA-2A è aumentata rispetto ai bambini introdotti più tardi (p=0.043)

E' stata trovata un'associazione positiva tra una breve durata dell'allattamento al seno totale e la positività per GADA e/o IAA all'età di 5 anni nei pazienti non diabetici della popolazione generale; è stata trovata anche un'associazione positiva tra una breve durata di allattamento al seno esclusivo, come per una precoce introduzione alle formule a base di latte vaccino e comparsa di GADA, IAA e/o IA-2A all'età di 5 anni nei bambini non diabetici. Oltre all'allattamento al seno e l'esposizione a formule a base di latte vaccino, son stati analizzati anche fattori esterni. La prevalenza di IAA è maggiore nei bambini con un parente di primo grado con malattia celiaca (p value=0.044). La prevalenza di IA-2A è

maggiore nei bambini nati da parto cesareo rispetto a quelli nati da parto vaginale (p value=0.027). Tutti questi ultimi fattori, però, non influenzano il rischio mediato dall'allattamento al seno.

Kristiina Luopajarvi, Erkki Savilahti, Suvi M Virtanen, Jorma Ilonen, Mikael Knip, Hans K Åkerblom and Outi Vaarala. *Enhanced levels of cow's milk antibodies in infancy in children who develop type 1 diabetes later in childhood*. *Pediatr Diabetes*. 2008 October ; 9(5): 434–441.

Disegno di studio: Trial controllato randomizzato in doppio cieco

Obiettivo dello studio: analizzare la risposta umorale alla dieta con proteine di latte vaccino nella prima infanzia e la sua relazione con il successivo sviluppo di DM1

Popolazione: la popolazione in studio è composta da 94 neonati, reclutati tra Aprile 1995 e Novembre 1997, con almeno un parente di primo grado affetto dal diabete di tipo 1 e ad alto rischio genetico (HLA-DQB1*02/*0302, *0302/x e *02/y, dove x è diversa da *02, *0301, *0602, *0603 e y è diversa da *0301, *0302, *0602, *0603).

Descrizione dello studio: i soggetti sono stati randomizzati a ricevere, quando il latte materno non era disponibile, una formula proteica (di latte vaccino) adattata convenzionale a base di siero di latte o una formula di intervento a base di caseina ampiamente idrolizzata fino all'età di 6-8 mesi. Sono, dunque, stati seguiti tre gruppi di bambini: i soggetti con diagnosi di DM1 all'età di 7 anni, soggetti che hanno sviluppato positività per almeno un autoanticorpo associato alla malattia durante il follow-up e i bambini autoanticorpi negativi (gruppo di controllo).

La dieta dei lattanti, durante il periodo di intervento, è stata modificata: tutti i prodotti alimentari per l'infanzia contenenti proteine di latte vaccino o carne bovina sono stati esclusi. All'età di 3,6,9,12,18,24 mesi e all'età di 3,5 e 7 anni sono stati prelevati campioni di sangue dal cordone ombelicale e successivamente dal siero per analizzare gli autoanticorpi associati alla malattia

Risultati:

- 8 bambini hanno sviluppato il diabete all'età di 7 anni;

- 15 bambini hanno sviluppato almeno un autoanticorpo associato al DM1 durante il follow-up ma senza sviluppare la malattia;
- 71 bambini sono rimasti autoanticorpi negativi (gruppo di controllo);
- 12 bambini sono risultati positivi alle ICA, 4 per IAA, 3 per GADA e 3 per IA-2A almeno una volta durante il follow-up;
- 3 soggetti sono risultati positivi per 2 anticorpi, 1 per 3 e 1 per tutti e 4;
- 5 dei 15 bambini sono diventati autoanticorpi negativi durante il follow-up;
- La durata media dell'allattamento al seno esclusivo nel gruppo che ha sviluppato DM1 è stata di 1.4 mesi, per il gruppo con almeno un autoanticorpo associato al DM1 e per il gruppo di controllo è stata di 1 mese;
- La durata media dell'allattamento al seno totale nel gruppo di bambini affetti dalla malattia è stato di 4.9 mesi, nei bambini con almeno un autoanticorpo 4.0 mesi e nel gruppo di controllo 8 mesi;
- L'età media di introduzione alle formule di studio è stata 1.4 mesi nei bambini con DM1, 1 mese nei bambini con positività autoanticorpale e 1.1 per il gruppo di controllo;
- I livelli di anticorpi IgA alla formula di latte vaccino erano più alti nei bambini con DM1 (p value=0.022) e tendevano ad aumentare nei bambini che sviluppavano almeno un autoanticorpo (p value= 0.068);
- I livelli di anticorpi IgG contro la betalattoglobulina erano maggiori nei bambini con successivo sviluppo di DM1 (p value= 0.049) e sono aumentati durante il periodo di tempo da 3 a 18 mesi di età (p value= 0.028);
- I livelli di IgA contro la betalattoglobulina sono aumentati nei bambini con autoanticorpo associato alla malattia (p value= 0.012);
- I livelli di anticorpi IgG contro l'insulina bovina sono aumentati a 18 mesi di età nei bambini con positività autoanticorpale

In questo studio è dimostrata una maggiore reattività alle proteine del latte vaccino già nell'infanzia nei bambini che successivamente hanno sviluppato il DM1. L'introduzione di queste proteine, come si può vedere dai risultati dello studio, rappresenta un forte stimolo immunogenico, ciò implica che una risposta immunitaria disregolata agli antigeni alimentari possa essere un evento precoce nella patogenesi della malattia.

Suvi M Virtanen, Jaakko Nevalainen, Carina Kronberg-Kippila, Suvi Ahonen, Heli Tapanainen, Liisa Uusitalo, Hanna-Mari Takkinen, Sari Niinisto, Marja-Leena Ovaskainen, Michael G Kenward, Riitta Veijola, Jorma Ilonen, Olli Simell, and Mikael Knip. ***Food consumption and advanced b cell autoimmunity in young children with HLA-conferred susceptibility to type 1 diabetes: a nested case-control design.*** American Journal of Clinical Nutrition (2012), 95, number 2, 471-478.

Disegno di studio: studio di coorte prospettico

Obiettivo dello studio: lo studio valuta prospetticamente se le assunzioni di cibo durante l'infanzia, in particolare l'assunzione di alimenti per lattanti a base di latte vaccino, altri prodotti a base di latte vaccino, cereali, prodotti a base di carne, prodotti ittici, grassi alimentari, verdure, radici e patate, frutta e dolci, sono associati al rischio di comparsa di autoimmunità associata al DM1

Popolazione: la popolazione dello studio deriva dallo studio per la previsione e prevenzione del diabete (DIPP) formata da bambini a maggiore suscettibilità genetica nati tra il 2 Settembre 1996 e il 31 Agosto 2004 presso l'ospedale universitario di Oulu e tra il 20 Ottobre 1997 e il 5 Settembre 2004 presso l'ospedale universitario di Tampere, per una coorte totale di 6069 soggetti.

Descrizione dello studio: in questo studio vengono considerati due gruppi di soggetti: i casi e i controlli. I casi sono definiti come i bambini ripetutamente positivi per gli ICA e almeno un altro autoanticorpo associato al diabete come IAA, GADA, IA2A o DM1. Le informazioni sulla dieta sono state raccolte attraverso un registro alimentare all'età di 3 e 6 mesi e a 1,2,3,4, e 6 anni. Le informazioni erano disponibili per 232 casi e 926 controlli. I dati alimentari di tutti i soggetti sono stati utilizzati fino al momento in cui l'autoimmunità avanzata delle cellule beta si è presentata per la prima volta. Il registro alimentare è stato utilizzato per 214 casi e 799 controlli a 3 mesi, 193 casi e 792 controlli a 6 mesi, 171 casi e 761 controlli a 1 anno, 94 e 429 controlli a 2 anni, 58 casi e 285 controlli a 3 anni, 37 casi e 161 controlli a 4 anni e 7 casi e 46 controlli a 6 anni rispettivamente. Le informazioni sul sesso dei bimbi, educazione materna, e lo stato del diabete dei parenti di primo grado sono state raccolte attraverso un questionario strutturato completato dai genitori dopo la consegna. Dei casi, 29 bambini aveva un parente di primo grado al momento dello studio (17 bambini con il padre, 10 con la madre, e 5 un fratello) con diabete. 3 bambini dei casi avevano anche

più membri di primo grado affetti. Dei controlli, 44 bambini avevano un parente di primo grado con diabete (20 il padre, 23 madre e 2 con fratelli affetti). Nei controlli, 1 aveva più membri di primo grado affetti.

Risultati:

- 162 casi e 569 controlli portavano il genotipo HLA ad alto rischio, mentre 70 casi e 234 controlli portavano il genotipo HLA a rischio moderato;
- 29 casi e 44 controlli avevano una storia familiare positiva per DM1 mentre 198 casi e 732 controlli avevano una storia familiare negativa per DM1;
- Tra i 6069 bambini ad aumentato rischio di DM1, 601 sono stati trovati due volte positivi alle ICA, 222 ripetutamente positivi alle ICA più almeno un altro autoanticorpo, 175 almeno due volte positivi alle IAA, 159 per GADA e 146 per IA-2A;
- Tra i bambini positivi agli autoanticorpi, 135 hanno progredito verso il DM1 ad un'età media di 4.4 anni, di questi bambini 92 erano ripetutamente positivi alle ICA e almeno un altro autoanticorpo prima di sviluppare la malattia. 17 dei 43 bambini con DM1 aveva o ha avuto uno o più autoanticorpi in un singolo campione di sangue prima o al momento della diagnosi;
- Il consumo di prodotti a base di latte sono aumentati con l'età, mentre il consumo di latte vaccino in formule per lattanti è stato utilizzato prevalentemente nei primi 12 mesi di vita;
- Tra i diversi gruppi di alimenti analizzati, quelli a base di latte vaccino sono risultati essere un fattore di rischio significativo per lo sviluppo di autoimmunità delle isole (OR= 1.05, IC= 1.00-1.10, p value= 0.032);
- In particolare le formule a base di latte vaccino per infanti e prodotti a base di latte fresco sono fattori di rischio statisticamente significativi (OR= 1.05, IC= 1.01-1.09 e p value= 0.017, OR= 1.00, IC= 1.00-1.10 e p value= 0.037 rispettivamente);

In conclusione, questo studio mostra una debole associazione di rischio tra l'apporto di latte vaccino e lo sviluppo di autoimmunità nei bambini con aumentato rischio genetico per DM1.

Evridiki Patelarou, Charis Girvalaki, Hero Brokalaki, Athena Patelarou, Zacharenia Androulaki, and Constantine Vardavas. *Current evidence on the associations of breastfeeding, infant formula, and cow's milk introduction with type 1 diabetes mellitus: a systematic review*. *Nutrition Reviews*, Volume 70, Numero 9, 1 settembre 2012, Pagine 509–519.

Disegno di studio: revisione sistematica

Obiettivo dello studio: valutare l'impatto del tipo di alimentazione, durata dell'allattamento al seno, momento dell'introduzione alle formule per lattanti e introduzione di latte vaccino sul DM1.

Descrizione dello studio: la letteratura della presente revisione sistematica è stata cercata utilizzando l'interfaccia Medline PubMed tra Gennaio 1974 e Maggio 2011. Le parole chiave utilizzate sono state: "breast feeding" OR "infant formula" OR "cow's milk" AND "diabetes mellitus, type 1". Sono stati utilizzati dei criteri di inclusione che hanno portato all'esclusione di alcuni studi: lingua inglese, pubblicazione dopo il 1974, studi epidemiologici (caso-controllo, di coorte, studi controllati randomizzati e trasversali) che valutassero il tipo di alimentazione del bambino nei primi mesi di vita, durata dell'allattamento al seno esclusivo e totale, momento di introduzione delle formule per lattanti e del latte vaccino, effetti sul DM1 durante l'infanzia. I criteri di esclusione sono stati: studi che si riferivano ad animali e adulti, studi condotti tra persone sane con una storia familiare positiva di DM1. Sono stati analizzati 161 studi due volte; 65 di questi sono stati esclusi esaminando il titolo dell'articolo e 35 sono stati esclusi considerando l'abstract. Tra i 61 articoli rimanenti, 41 sono stati esclusi esaminando il testo completo. A seguito di queste tre revisioni 20 studi sono stati recuperati per ulteriori valutazioni. Durante la ricerca degli studi recuperati e leggendo la bibliografia gli scienziati hanno incluso 8 ulteriori studi arrivando ad un totale di 28 articoli per questa revisione sistematica. E' stato utilizzato un modello standard per estrarre le informazioni dagli studi: luogo e data dello studio, progettazione dello studio, popolazione, età dei bambini, metodo utilizzato per la selezione dei dati, obiettivo dello studio, tipo di alimentazione dei bambini, principali scoperte e i metodi utilizzati per l'aggiustamento o l'accoppiamento nelle analisi multivariate. Sono stati scelti 27 studi caso-controllo e 1 studio di coorte.

Risultati:

- 15 studi hanno esaminato il ruolo dell'allattamento al seno (totale ed esclusivo) nel rischio di sviluppare il DM1; 2 studi hanno esaminato il potenziale rischio di DM1 dovuto ad un'esposizione precoce del latte vaccino, 11 studi hanno esaminato il rischio dovuto alle combinazioni della dieta infantile come l'allattamento al seno e l'introduzione a formule per lattanti o latte vaccino;
- Nello studio di Mayer et al. (1988) è riportato che i bambini diabetici sono stati allattati al seno per una durata più breve rispetto al gruppo di controllo e l'allattamento al seno per più di 12 mesi è risultato essere protettivo contro lo sviluppo di DM1 (OR=0.54, IC= 0.27-1.08);
- Siemiatycki et al. (1989) ha riscontrato un aumento del rischio di DM1 tra i bambini che non sono stati allattati al seno;
- Blom et al. (1989) ha osservato che l'allattamento al seno per meno di 3 mesi aumenta il rischio di DM1 tra i bambini con età inferiore a 7 anni (OR=1.7, IC= 1.02-2.98);
- Kyvik et al. (1992) non ha trovato associazione tra durata dell'allattamento al seno e sviluppo di DM1;
- Kostraba et al. (1992) ha esaminato la prima esposizione ai sostituti del latte materno prima dei 3 mesi e il rischio di DM1 nei bambini neri ed è risultato essere un fattore di rischio verso lo sviluppo della malattia (OR=3.3, IC= 1.1-10.0);
- Virtanen et al. (1992) ha scoperto che la durata dell'allattamento al seno per più di 2 mesi e per più di 3 mesi sono un fattore protettivo per lo sviluppo del DM1 (OR= 0.64, IC= 0.42-0.98 e OR= 0.67 IC= 0.48-0.95 rispettivamente); anche l'allattamento esclusivo al seno per più di 2 e 3 mesi è un fattore protettivo (OR=0.60, IC= 0.41-0.89 e OR=0.63, IC= 0.43-0.93 rispettivamente); mentre ha scoperto che l'introduzione di formule artificiali per lattanti a meno di 2 e 3 mesi sono un fattore di rischio per la malattia (OR=1.54, IC= 1.08-2.18 e OR=1.52, IC= 1.11-2.08 rispettivamente);
- Samuelsson et al. (1993) et al. riporta che l'allattamento al seno ha solo un piccolo ruolo nella prevenzione del diabete;
- Verge et al. (1994) ha riportato che l'introduzione alle formule per lattanti a base di latte vaccino sono un fattore di rischio per il DM1 (OR= 1.52, IC= 1.04-2.24), l'allattamento al seno esclusivo per più di 3 mesi è un fattore protettivo (OR= 0.66, IC= 0.45-0.97), mentre l'alto apporto di proteine del latte vaccino 12 mesi prima della

manifestazione dei sintomi di malattia è un fattore di rischio (OR= 1.84, IC= 1.12-3.00);

- Meloni et al. (1997) riporta che il mancato allattamento al seno sembra essere un fattore protettivo (OR= 0.41, IC= 0.19-0.91);
- Secondo McKinney et al. (1999) l'allattamento esclusivo al seno è un fattore protettivo per lo sviluppo del DM1 (OR= 0.65, IC= 0.45-0.94);
- Lo studio EURODIAB (2002) ha scoperto che l'allattamento al seno è un fattore protettivo (OR= 0.75, IC= 0.58-0.96); mentre l'introduzione di latte vaccino o formule per lattanti prima dei 3 mesi di vita sembra essere un fattore di rischio ma l'associazione non è statisticamente significativa (OR= 1.15, IC= 0.74-1.81);
- Secondo Visalli et al. (2004) la durata dell'allattamento al seno per meno di 3 mesi è un fattore di rischio (OR= 2.12, IC= 1.38-3.26); mentre l'apporto di latte vaccino prima dei 3 mesi di vita sembra un fattore di rischio per la malattia ma l'associazione non è statisticamente significativa (OR= 1.49, IC= 0.72-3.11);
- Sadauskaite-Kuehne et al. (2004) riporta che, in Svezia, l'allattamento al seno esclusivo per più di 4 mesi, l'allattamento al seno totale per più di 8 mesi sono fattori protettivi contro il DM1 (OR= 0.54 e IC= 0.36-0.81, OR= 0.61 e IC= 0.38-0.84 rispettivamente); in Lituania il rischio di sviluppare il DM1 è diminuito nei bambini che sono stati allattati esclusivamente al seno per più di 2 mesi (OR= 0.58, IC= 0.34-0.99); anche l'introduzione al latte vaccino ad età maggiore di 7 mesi gioca un ruolo protettivo (OR= 0.62, IC= 0.39-0.99);
- Sipetic et al. (2005) afferma che l'allattamento al seno per meno di 4 mesi, l'introduzione di latte vaccino a meno di 5 mesi e l'introduzione precoce di sostituti di latte supplementare sono fattori di rischio per lo sviluppo di DM1 (OR= 2.09 e IC= 1.30-2.3.36, OR= 3.39 e IC= 2.04-5.66, OR= 5.75 e IC= 2.91-11.36 rispettivamente);
- Nello studio di Malcova et al. (2006) il mancato allattamento al seno rappresenta un fattore di rischio (OR= 1.93, IC=1.33-2.80); l'allattamento al seno per più di 12 mesi è un fattore protettivo (OR= 0.42, IC= 0.22-0.81); l'introduzione a formule per lattanti o altra alimentazione supplementare a 1-3 mesi sembra essere un fattore di rischio ma l'associazione non è statisticamente significativa (OR= 1.11, IC= 0.83-1.50);
- In Rosenbauer et al. (2007) un allattamento al seno per un periodo minore di 5 mesi è un fattore di rischio per lo sviluppo del DM1 (OR= 1.31, IC= 1.01-1.69), mentre il

consumo di latte vaccino superiore a 200 ml/die è un fattore protettivo (OR= 0.69, IC= 0.51-0.95);

- In Rosenbauer et al. (2008), invece, un periodo prolungato di allattamento al seno maggiore di 5 mesi è un fattore protettivo (OR= 0.71, IC= 0.54-0.93); l'introduzione alle formule artificiali/latte vaccino sono fattori di rischio (OR= 1.30, IC= 1.04-1.61);
- Savilahti e Saarinen (2009) riportano che l'alimentazione giornaliera con formule a base di latte vaccino a meno di 3.8 mesi sembra essere un fattore protettivo verso il DM1 nonostante l'associazione non sia statisticamente significativa (OR= 0.66, IC= 0.38-1.13), mentre a più di 3.8 mesi è un fattore di rischio (OR= 1.03, IC= 1.72); l'introduzione di latte vaccino per la prima volta a meno di 0.1 mesi sembra essere un fattore protettivo nonostante l'associazione non sia statisticamente significativa (OR= 0.91, IC= 0.63-1.32) mentre a più di 0.1 mesi sembra essere un fattore di rischio nonostante la non significatività statistica dell'associazione (OR= 1.09, IC= 0.79-1.52); infine un allattamento al seno totale per meno di 5.8 mesi e per più di 5.8 mesi sembra essere un fattore protettivo e di rischio rispettivamente, ma senza significatività statistica (OR= 0.95 e IC= 0.63-1.42, OR= 1.05 e IC= 0.77-1.43)

La presente revisione sistematica riporta diversi studi in cui l'allattamento al seno totale o esclusivo rappresenta un fattore protettivo contro il rischio di sviluppo di DM1. Allo stesso modo, sette studi sottolineano che un breve periodo di allattamento al seno possa essere un fattore di rischio. Inoltre, un aumento del rischio per DM1 è stato associato, in cinque studi, all'introduzione precoce di sostituti del latte materno come il latte vaccino o le formule artificiali per lattanti. Uno studio, invece, ha trovato un'associazione inversa tra l'assenza di allattamento al seno e rischio di DM1; mentre cinque studi non hanno trovato associazione tra allattamento al seno e introduzione precoce al latte vaccino.

Molly M. Lamb, Melissa Miller, Jennifer A. Seifert, Brittnei Frederiksen, Miranda Kroehl, Marian Rewers and Jill M. Norris. *The effect of childhood cow's milk intake and hla-dr genotype on risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the diabetes autoimmunity study in the young (daisy)*. *Pediatr Diabetes*. 2015 February ; 16(1): 31–38.

Disegno di studio: studio di coorte prospettico

Obiettivo: testare le associazioni tra l'assunzione di latte vaccino infantile e il rischio di IA e progressione verso DM1. Testare le interazioni tra l'assunzione di latte vaccino infantile e l'età di introduzione del latte o il genotipo HLA-DR per l'associazione con IA e la progressione a DM1.

Popolazione: la popolazione dello studio è composta da 2500 bambini ad aumentato rischio genetico per il DM1 reclutati dal 1993 al 2006.

Descrizione dello studio: sono stati seguiti due gruppi: un gruppo consiste in bambini non affetti da DM1 con storia familiare positiva, identificati e reclutati tra 0-8 anni; il secondo gruppo consiste nei bambini nati all'ospedale St. Joseph a Denver, Colorado. Sono state effettuate visite cliniche a 9, 15 e 24 mesi per i bambini arruolati alla nascita, mentre il follow-up per i bambini arruolati successivamente è iniziato al momento dell'iscrizione ed è continuato in modo prospettico per entrambe le coorti ogni anno dall'età di 2 a 15 anni.

Sono stati analizzati gli autoanticorpi IAA, IA-2A e GADA.

Sono stati successivamente raccolti i dati della dieta infantile attraverso interviste telefoniche o faccia a faccia a 3,6,9,12 e 15 mesi di età per i bambini arruolati dalla nascita, mentre per quelli arruolati più tardi nell'infanzia i dati sono stati raccolti attraverso questionario al momento dell'iscrizione.

Risultati:

- La coorte di bambini è stata seguita per 9.9 anni;
- Il 21.6% dei bambini che non ha sviluppato IA e il 36.1% dei bambini che hanno sviluppato IA portava il genotipo HLA-DR3/4, DQ8 ad alto rischio;
- Il 49.2% di bambini che non ha sviluppato IA e il 57.1% che hanno sviluppato autoimmunità avevano una storia familiare di DM1;
- L'età media all'introduzione di proteine del latte vaccino nei bambini con autoimmunità è stata di 4.2 mesi e 4.7 mesi per quelli che non hanno sviluppato;

- L'esposizione dietetica alle proteine del latte vaccino in associazione ad un genotipo HLA-DR basso/moderato rappresenta un fattore di rischio sullo sviluppo di autoimmunità delle isole (HR= 1.41, IC= 1.0-1.84, p value= 0.01), mentre sembra essere un fattore protettivo per quelli con genotipo HLA-DR ad alto rischio nonostante l'associazione non sia statisticamente significativa (HR= 0.85, IC= 0.61-1.18);
- L'esposizione dietetica alle proteine del latte vaccino a 1 e 3 mesi di età rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di autoimmunità (HR= 1.36 e IC= 1.07-1.72, HR= 1.25 e IC= 1.01-1.55 rispettivamente), mentre l'assunzione di latte vaccino a 6 mesi sembra rappresentare un fattore di rischio senza associazione significativa (HR= 1.11, IC= 0.87-1.41);
- L'introduzione a 9 mesi sembra sia un fattore protettivo contro l'autoimmunità ma l'associazione risulta statisticamente non significativa (HR= 0.99, IC= 0.72-1.35);
- Il 29% dei bambini con genotipo HLA-DR3/4, DQ8 ad alto rischio ha sviluppato il DM1;
- Il 51% di bambini che non hanno sviluppato la malattia aveva una storia familiare di DM1;
- Non si notano grandi differenze nell'età media di introduzione del latte vaccino tra i bambini che hanno sviluppato e non hanno sviluppato la malattia (4.83 mesi vs 4.89 rispettivamente);
- Infine, l'assunzione di proteine del latte vaccino è stata associata alla progressione verso il DM1 nei bambini con autoimmunità (HR= 1.59, IC= 1.13-2.25);
- Non è stata trovata alcuna interazione significativa tra l'assunzione di latte vaccino ed età di introduzione di quest'ultimo (p value= 0.88);
- L'interazione tra assunzione di latte vaccino e genotipo HLA non è statisticamente significativa (p value= 0.16)

In conclusione, lo studio ha rivelato che il latte vaccino può influenzare l'intera patogenesi del DM1. Tuttavia, il rischio di sviluppare autoimmunità associata alla malattia trasmessa dall'assunzione di latte vaccino dipendeva dal genotipo del soggetto, mentre il rischio di sviluppare il DM1 non dipendeva dal genotipo.

Leena Hakola, Hanna-Mari Takkinen, Sari Niinistö, Suvi Ahonen, Jaakko Nevalainen, Riitta Veijola, Jorma Ilonen, Jorma Toppari, Mikael Knip, and Suvi M. Virtanen. *Infant Feeding in Relation to the Risk of Advanced Islet Autoimmunity and Type 1 Diabetes in Children With Increased Genetic Susceptibility: A Cohort Study*. American Journal of Epidemiology, Vol. 187, No. 1, June 1, 2017.

Disegno di studio: studio di coorte prospettico

Obiettivo dello studio: valutare se l'allattamento al seno e l'età di introduzione di alimenti complementari sono associati al rischio di autoimmunità delle isole o del DM1. Il secondo obiettivo è quello di studiare se il tempo di follow-up e i geni associati all'aumentato rischio di DM1 modificano l'associazione tra le esposizioni infantili e l'avanzare dell'autoimmunità o DM1.

Popolazione: la popolazione dello studio fa parte dello studio finlandese per la previsione e prevenzione del diabete (DIPP). Sono stati selezionati 6081 bambini, nati negli ospedali universitari di Tampere e Oulu tra Settembre 1996 e Settembre 2004, con genotipi che conferiscono un aumentato rischio genetico per il DM1.

Descrizione dello studio: sono stati seguiti due gruppi di bambini: i casi, quelli che presentavano autoimmunità delle isole e i controlli, associati ai casi per data di nascita, sesso, genotipo HLA e area di nascita. i genitori dei partecipanti sono stati invitati a partecipare alle visite ad intervalli di 3-12 mesi fino all'età di 15 anni o fino alla manifestazione clinica del DM1. I dati sull'alimentazione sono stati raccolti attraverso questionario consegnato a 3, 6, 12, 18 e 24 mesi di età. Le informazioni richieste sono state su: durata dell'allattamento al seno, utilizzo di formule per lattanti e vitamine, età di introduzione ad alimenti complementari.

Risultati:

- 1149 bambini portavano il genotipo HLA ad alto rischio, di questi 121 hanno sviluppato autoanticorpi (HR= 2.25, IC= 1.78-2.84) e 68 il DM1 (HR= 2.39, IC= 1.77-3.24);
- 238 portavano il genotipo HLA a rischio moderato, di questi 238 hanno sviluppato autoanticorpi (HR=1.00) e 120 DM1 (HR=1.00);

- 43 bambini con autoimmunità avevano una storia positiva familiare per DM1 (HR= 2.15, IC= 1.52-3.04) e 27 bambini con DM1 avevano una storia familiare positiva per DM1 (HR= 2.73, IC= 1.78-4.20);
- 307 bambini con autoimmunità presentavano storia familiare negativa per DM1 (HR= 1.00) e 157 con DM1 non avevano familiari positivi per la malattia (HR= 1.00);
- 1860 bambini sono stati allattati esclusivamente al seno per meno di 5 giorni, di questi 106 hanno sviluppato autoimmunità delle cellule (HR= 1.01, IC= 0.77-1.32) e 55 hanno sviluppato il DM1 (HR= 0.86, IC= 0.60-1.22) ma questi valori non hanno dimostrato un'associazione significativa;
- 2103 bambini sono stati allattati esclusivamente al seno per 0.5-2.99 mesi, di questi 136 hanno sviluppato autoimmunità delle isole (HR= 1.17, IC=0.91-1.52) e 65 hanno sviluppato il DM1 (HR= 0.88, IC= 0.63-1.23) senza associazione statisticamente significativa;
- 1945 bambini sono stati allattati al seno esclusivamente per più di 2.99 mesi, di questi 117 hanno sviluppato autoimmunità delle cellule (HR= 1.00) e 68 hanno sviluppato il DM1 (HR= 1.00). Questa esposizione non ha mostrato essere un fattore di rischio o protettivo verso l'autoimmunità delle cellule o DM1;
- Anche l'allattamento al seno totale, per un periodo di 5.0-9.0 mesi non ha mostrato valori statisticamente significativi sul rischio di sviluppare autoanticorpi o DM1 (IC= 1.00-1.71 e IC= 0.63-1.33, IC= 0.87-1.50 e IC= 0.76-1.56 rispettivamente), mentre l'allattamento al seno totale per un periodo di tempo maggiore di 9 mesi non ha mostrato essere un fattore di rischio o protettivo per lo sviluppo di autoanticorpi o DM1 (HR= 1.00);
- L'esposizione al latte vaccino prima di 9 giorni di vita, tra i 0.9-4 mesi sembrava essere un fattore di rischio sia per lo sviluppo di autoimmunità delle cellule sia per lo sviluppo di DM1 ma senza associazione statisticamente significativa (IC= 0.84-1.45 e IC= 0.64-1.36, IC= 0.78-1.34 e IC= 0.69-1.42 rispettivamente);
- Infine l'esposizione al latte vaccino dopo i 4 mesi ha stessa influenza sia sullo sviluppo di autoimmunità delle isole sia per lo sviluppo di DM1 (HR= 1.00)

In questo studio, l'allattamento al seno, l'età di introduzione del latte vaccino, l'età di introduzione di altri cibi nell'infanzia non è stata associata significativamente alla comparsa di autoimmunità delle isole o al DM1.

İpek Çiçekli and Raika Durusoy. *Breastfeeding, nutrition and type 1 diabetes: a case-control study in Izmir, Turkey*. International Breastfeeding Journal (2022) 17:42.

Disegno di studio: studio retrospettivo, caso-controllo

Obiettivo dello studio: investigare sui potenziali fattori di rischio nutrizionali, soprattutto l'allattamento al seno, che possono essere associati allo sviluppo di DM1 e determinare la relazione tra questi fattori con la malattia.

Popolazione: sono stati reclutati 246 bambini presso l'ospedale pediatrico universitario Ege, presso la città di Izmir, in Turchia tra Gennaio e Marzo 2020. Il gruppo dei casi era formato da 120 bambini dai 4 ai 14 anni di età con diagnosi di DM1, mentre il gruppo di controllo era formato da 126 bambini non diabetici tra i 4 e 14 anni.

Descrizione dello studio: sono stati seguiti due gruppi di studio: i casi e i controlli. I dati sono stati raccolti attraverso un questionario ai genitori dei bambini. Ai genitori del gruppo dei casi è stato chiesto di riportare la data della diagnosi, altezza, peso corporeo e i livelli di HbA1c al momento della diagnosi. Le informazioni del questionario si riferivano sia ai bambini, che alla madre e alla famiglia. I dati riguardanti i bambini chiedevano: dati antropometrici, durata dell'allattamento al seno, consumo della formula per infanti, introduzione di altri cibi nella dieta, infezioni, supplementazioni (vitamina D e probiotici) e attività fisica; i dati riguardanti le madri comprendevano: dati antropometrici e storia della gravidanza; i dati riguardanti la famiglia comprendevano: caratteristiche socio-demografiche come l'educazione e storia familiare

Risultati:

- La durata media dell'allattamento al seno esclusivo è risultato maggiore nel gruppo di controllo. Tra i casi il tasso di allattamento al seno esclusivo per meno di un mese è stato di 47.8% e di 30.6% tra i controlli. Questa differenza è statisticamente significativa (p value= 0.037);
- 18 (15.6%) casi e 28 (22.6%) controlli sono stati allattati esclusivamente al seno per 1-2 mesi;
- 26 (22.6%) casi e 30 (24.2%) controlli sono stati allattati esclusivamente al seno per 3-5 mesi;

- 16 (13.9%) casi e 28 (22.6%) controlli sono stati allattati esclusivamente al seno 6 mesi;
- L'allattamento al seno esclusivo rappresenta un fattore protettivo statisticamente significativo contro lo sviluppo di DM1 (OR= 0.85, IC= 0.76-0.96);
- La durata media dell'allattamento totale al seno è risultata maggiore nel gruppo dei casi rispetto ai controlli. Tra i casi il tasso di allattamento totale al seno per meno di 6 mesi è stato di 17.9% nel gruppo dei casi e 16.1% nel gruppo dei controlli. questa differenza non si è mostrata statisticamente significativa (p value= 0.977);
- 27 (23.0%) casi e 28 (22.5%) controlli sono stati allattati totalmente al seno per 6-12 mesi;
- 62 (52.9%) casi e 57 (45.9%) controlli sono stati allattati totalmente al seno per 13-24 mesi;
- 14 (11.9%) casi e 12 (9.6%) controlli sono stati allattati totalmente al seno per 24 mesi o più;
- L'allattamento al seno totale non rappresenta un fattore di rischio o protettivo contro il DM1 (OR= 1.00, IC= 0.98-1.03);
- 14 (12.3%) casi e 16 (13.4%) controlli sono stati introdotti a formule a base di latte vaccino. Questa associazione non è risultata essere statisticamente significativa (p value= 0.921);
- 72 (63.7%) casi e 77 (64.7%) controlli sono stati introdotti al latte vaccino tra i 6 e 7 mesi di vita;
- L'introduzione di latte vaccino a meno di 6 mesi di vita sembra rappresentare un fattore protettivo contro lo sviluppo di DM1 ma l'associazione non è statisticamente significativa (OR= 0.56, IC= 1.29-5.16, p value= 0.113)
- L'introduzione di latte vaccino a 6 mesi o più rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di DM1 (OR= 2.77, IC= 1.08-7.09, p value= 0.034)
- 27 (23.8%) casi e 26 (21.8%) controlli sono stati introdotti al latte vaccino a più di 12 mesi

In questo studio, l'allattamento al seno esclusivo rappresenta un fattore protettivo contro lo sviluppo del DM1, mentre non è stata trovata la stessa associazione con l'allattamento totale al seno. E' stato anche osservato che il consumo delle formule per lattanti introdotte dopo i 6 mesi rappresentano un fattore di rischio significativo per la malattia.

J. Lempainen, S. Tauriainen, O. Vaarala, M. Mäkelä, H. Honkanen, J. Marttila, R. Veijola, O. Simell, H. Hyöty, M. Knip, J. Ilonen. *Interaction of enterovirus infection and cow's milk-based formula nutrition in type 1 diabetes-associated autoimmunity*. Diabete Metab Res Rev 2012;28:177–185.

Disegno di studio: studio di coorte prospettico

Obiettivo: questo studio si pone di analizzare l'effetto combinato delle infezioni da virus enterale, adenovirus, rotavirus e virus respiratorio sinciziale acquisite precocemente e dell'esposizione alla formula a base di latte vaccino sull'emergere dell'autoimmunità umorale associata al diabete 1.

Popolazione: la popolazione analizzata deriva dallo studio finlandese di previsione e prevenzione del diabete (DIPP), composta da 99 bambini positivi per almeno due degli autoanticorpi associati al DM1 durante il follow-up e 477 soggetti con genotipi ad aumentato rischio genetico associato alla malattia.

Descrizione dello studio: sono stati seguiti due gruppi di bambini: i casi, cioè i positivi per almeno un autoanticorpo e i controlli. La popolazione dello studio è stata seguita prospetticamente ad intervalli di 3 mesi fino all'età di 1 anno, intervalli di 3-6 mesi fino a 24 mesi e intervalli di 6-12 mesi in seguito.

Sono state eseguite le genotipizzazioni per la valutazione dei soggetti a rischio; successivamente sono stati esaminati gli anticorpi IgG e IgA contro l'antigene del coxsackievirus B4 purificato, adenovirus, gli anticorpi IgG specifici del virus respiratorio sinciziale, gli anticorpi IgG leganti l'insulina bovina e gli autoanticorpi: ICA, IAA, GADA e IA-2A. Il soggetto viene considerato positivo per uno specifico autoanticorpo se il test risulta positivo in almeno due campioni di siero consecutivi

Risultati:

- 23 soggetti del gruppo di controllo hanno sviluppato positività per un singolo autoanticorpo e 8 per autoanticorpi multipli;
- 47 casi hanno sviluppato DM1 durante il follow-up;
- 251 soggetti sono stati esposti all'alimentazione artificiale prima dei 3 mesi di vita, mentre 221 bambini dall'età di 3 mesi o più;

- 15 soggetti hanno contratto l'infezione da enterovirus, 13 da adenovirus, 28 da rotavirus e 42 l'infezione da virus respiratorio sinciziale a 6 mesi di età; mentre ad 1 anno di età, 83 bambini hanno contratto l'infezione da enterovirus, 68 da adenovirus, 97 da rotavirus e 152 da virus respiratorio sinciziale;
- Nei bambini esposti alla formula di latte vaccino prima dei 3 mesi di età, che hanno contratto l'infezione da rotavirus nei primi 6 mesi di vita, hanno mostrato un aumento di positività per ICA statisticamente significativa (p value= 0.014) e GADA (p value= 0.031), mentre non è mostrata un'associazione statisticamente significativa nello sviluppo del DM1 (p value= 0.078);
- Nei bambini esposti alla formula di latte vaccino prima dei 3 mesi di età che hanno contratto l'infezione da enterovirus nei primi 12 mesi di vita hanno mostrato un aumento di positività statisticamente significativa per ICA (p value= 0.001), IAA (p value= <0.001), GADA (p value= <0.001) e IA-2A (p value=0.001), mentre non c'è un'associazione statisticamente significativa nello sviluppo del DM1 (p value= 0.17);
- Nei bambini esposti alla formula di latte vaccino prima di 3 mesi e che hanno contratto infezione da rotavirus nei primi 12 mesi di vita si può osservare un aumento della positività per ICA statisticamente significativo (p value= 0.04), ma non sullo sviluppo del DM1 (p value= 0.26);
- Si vede un aumento dei livelli di IA-2A statisticamente significativo nei bambini esposti alla formula di latte vaccino prima di 3 mesi con infezione da adenovirus contratta entro i 12 mesi di vita (p value= 0.03), ma non sullo sviluppo del DM1 (p value= 0.20);
- Nei bambini esposti a formula di latte vaccino prima dei 3 mesi che hanno contratto infezione da virus respiratorio sinciziale prima dei 12 mesi di vita è possibile vedere un aumento dei livelli di GADA statisticamente significativi (p value= 0.04), ma non sullo sviluppo del DM1 (p value= 0.75);

In questo studio, si può notare un aumento della reattività autoanticorpale tra l'esposizione alla formula di latte vaccino prima dei 3 mesi di vita e alcune infezioni come: infezione da rotavirus, adenovirus, enterovirus e virus respiratorio sinciziale. Non è, però, mostrata una diretta associazione con lo sviluppo di DM1.

Sandra Hummel, Andreas Beyerlein, Roy Tamura, Ulla Uusitalo, Carin Andrén Aronsson, Jimin Yang, Anna Riikonen, Åke Lernmark, Marian J. Rewers, William A. Hagopian, Jin-Xiong Lei, Olli G. Simell, Jorma Toppari, Anette-G. Ziegler, Beena Akolkar, Jeffrey P. Krischer, Suvi M. Virtanen, Jill M. Norris. *First infant formula type and risk of islet autoimmunity in the environmental determinants of diabetes in the young (teddy) study*. Diabetes Care 2017;40:398–404.

Disegno di studio: studio di coorte prospettico

Obiettivo: lo studio si pone di individuare se l'introduzione di una formula a base di latte vaccino idrolizzato come prima formula sia associata ad un ridotto rischio di autoimmunità delle isole.

Popolazione: la popolazione dello studio è composta da 8506 soggetti ad aumentato rischio genetico reclutati tra Settembre 2004 e Febbraio 2010 in sei centri di ricerca clinica: tre negli stati uniti (Colorado, Georgia/Florida e Washington) e tre in Europa (Finlandia, Germania e Svizzera).

Interventi: è stata esaminata la presenza di autoanticorpi GADA, IA-2A e IAA al fine di identificare la presenza di autoimmunità persistente (definita come la presenza di almeno un autoanticorpo insulare tra gli autoanticorpi contro GADA, IA-2A e IAA in due o più visite consecutive confermate da due laboratori) delle isole.

Sono state raccolte le informazioni sulla dieta infantile nei primi 3 mesi di vita attraverso questionario del principale caregiver durante la prima visita clinica a 3-4 mesi dopo la nascita. Le informazioni sulle caratteristiche demografiche di base e sulla storia familiare del diabete sono state raccolte attraverso il modulo di screening.

Risultati:

- 686 bambini hanno sviluppato un autoanticorpo, mentre 410 autoanticorpi multipli;
- 3319 portavano il genotipo HLADR3/4, 1664 il genotipo DR4/4, 1782 HLADR3/3 e 1741 altri genotipi HLA;
- 922 bambini avevano un parente di primo grado con DM1, mentre 337 avevano la madre con DM1;
- Durante i primi 3 mesi di vita 5523 bambini hanno ricevuto una formula a base di latte vaccino idrolizzata, 266 hanno assunto una formula di latte vaccino ampiamente

idrolizzata, 274 una formula a base di latte vaccino parzialmente idrolizzata, 214 altre formule; 2198 non hanno ricevuto formule a base di latte vaccino o latte vaccino, mentre 31 non hanno ricevuto formule artificiali ma sono stati introdotti al latte vaccino nei primi tre mesi;

- Il follow-up medio è stato di 8 anni;
- L'introduzione di una formula a base di latte vaccino ampiamente idrolizzata durante i primi 7 giorni di vita rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di autoimmunità associata al DM1 (HR= 1.57, IC= 1.04-2.38, p value=0.03);
- L'introduzione di una formula a base di latte vaccino parzialmente idrolizzato durante i primi 7 giorni di vita sembra invece essere un fattore protettivo contro lo sviluppo di autoimmunità ma l'associazione non è statisticamente significativa (HR= 0.99, IC= 0.48-2.06, p value= 0.99);
- Anche la mancata introduzione al latte vaccino nei primi 7 giorni di vita sembra giocare un ruolo protettivo nei confronti dell'autoimmunità senza, però, un'associazione statisticamente significativa (HR= 0.97, IC= 0.82-1.16, p value= 0.76);
- L'introduzione di una formula a base di latte vaccino ampiamente idrolizzato durante i primi 3 mesi di vita sembra essere un fattore di rischio ma senza un'associazione statisticamente significativa (HR= 1.38, IC= 0.95-2.01, p value= 0.09);
- L'introduzione di una formula a base di latte vaccino parzialmente idrolizzata durante i primi 3 mesi di vita sembra invece essere un fattore protettivo contro lo sviluppo di autoimmunità ma senza un'associazione statisticamente significativa (HR= 0.83, IC=0.49-1.41, p value= 0.49);
- Non c'è associazione tra esposizione ed esito con l'introduzione di nessuna formula durante i primi 3 mesi di vita (HR= 1.00, IC= 0.84-1.21, p value= 0.97);
- Non c'è associazione statisticamente significativa nell'introduzione di normale latte vaccino durante i primi 3 mesi di vita nonostante questo sembra essere un fattore di rischio per lo sviluppo di autoimmunità (HR= 1.72, IC=0.64-4.61, p value= 0.28)

In conclusione, questo studio indica che il rischio di autoimmunità delle isole non è ridotto, ma potrebbe anche aumentare nei bambini che ricevono come prima formula quella a base di latte vaccino ampiamente idrolizzata rispetto alla formula di latte vaccino non idrolizzata.

Mikael Knip, Hans K. Åkerblom, Eva Al Taji, Dorothy Becker, Jan Bruining, Luis Castano, Thomas Danne, Carine de Beaufort, Hans-Michael Dosch, John Dupre, William D. Fraser, Neville Howard, Jorma Ilonen, Daniel Konrad, Olga Kordonouri, Jeffrey P. Krischer, Margaret L. Lawson, Johnny Ludvigsson, Laszlo Madacsy, Jeffrey L. Mahon, Anne Ormison, Jerry P. Palmer, Paolo Pozzilli, Erkki Savilahti, Manuel Serrano-Rios, Marco Songini, Shayne Taback, Outi Vaarala, Neil H. White, Suvi M. Virtanen, and Renata Wasikowa. *Effect of hydrolyzed infant formula vs conventional formula on risk of type 1 diabetes*. The TRIGR Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018 Jan 2; 319(1): 38–48.

Disegno di studio: studio controllato randomizzato in doppio cieco

Obiettivo dello studio: questo studio si pone di analizzare l'ipotesi che lo svezzamento ad una formula ampiamente idrolizzata diminuisca l'incidenza cumulativa del DM1 negli infanti.

Popolazione: la popolazione dello studio è composta da 2159 neonati, con suscettibilità alla malattia conferita dagli alleli HLA (HLADQB1 ad alto, moderato e lieve rischio) e un parente di primo grado con diabete di tipo 1, reclutati da Maggio 2002 a Gennaio 2007 in 78 centri di studio e 15 paesi. La popolazione dello studio è stata seguita fino al momento in cui il partecipante più giovane ha compiuto 10 anni nel Febbraio 2017.

Interventi: sono state eseguite le genotipizzazioni attraverso campioni di sangue dal cordone ombelicale o campioni di sangue raccolto dal tallone su carta da filtro.

I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere lo svezzamento alle formule di intervento e di controllo: 1081 soggetti sono stati esposti alla formula di intervento a base di caseina ampiamente idrolizzata, mentre 1078 alla formula di controllo composta per l'80% da proteine del latte vaccino intatte e per il 20% da proteine del latte idrolizzate. L'intervento non ha superato gli 8 mesi di età.

Sono state eseguite regolari interviste nutrizionali familiari all'età di 0,5,1,2,3,4,5,6,7 e 8 mesi ed è stata analizzata la presenza di autoanticorpi del latte vaccino in campioni di siero.

Risultati:

Numero di bambini portatori di specifici alleli HLA

Genotipo HLA ad alto rischio	Genotipo HLA a rischio moderato	Genotipo HLA a rischio lieve	Genotipo HLA a rischio estremamente lieve
560 (23.9%)	953 (44.1%)	668 (31.0%)	22 (1.0%)

- 1052 bambini avevano solo la madre affetta da DM1, 722 solo il padre affetto, 308 solo un fratello o sorella con DM1 e 77 più di un membro della famiglia affetto;
- La durata media dell'allattamento al seno nei bambini svezzati con la formula d'intervento è stata di 7.8 mesi; la durata media dell'allattamento al seno esclusivo in questo gruppo è stata di 0.29 mesi; l'età media della prima introduzione alla formula d'intervento è stata 2.0 mesi e la durata media dello svezzamento con formula d'intervento è stata 9.0 mesi;
- Nel gruppo di bambini che hanno ricevuto la formula di controllo, invece, la durata media dell'allattamento al seno è stata 7.1 mesi; la durata media dell'allattamento al seno esclusivo è stata 0.29 mesi, l'età media di introduzione della formula di controllo è stata 1.8 mesi e la durata media dello svezzamento con questa formula è stata 10.0 mesi;

Autoanticorpi, numero (%)	Idrolizzato di caseina	Formula di controllo
ICA+	394 (36.5%)	373 (34.8%)
IAA+	183 (17.0%)	162 (15.1%)
GADA+	207 (19.2%)	186 (17.3%)
IA-2A+	115 (10.7%)	102 (9.5%)

- L'età media di sieroconversione è stata di 1.6 anni nel gruppo svezzato con idrolizzato di caseina (formula d'intervento) e 1.5 anni tra i bambini svezzati con la formula di controllo;
- Durante il follow-up 91 bambini nel gruppo d'intervento e 82 nel gruppo di controllo hanno sviluppato il diabete e non c'è stata differenza significativa dell'età media alla diagnosi di diabete tra i due gruppi;

- Secondo i risultati nei bambini svezzati con formula d'intervento c'è un rischio maggiore di sviluppare il DM1, nonostante l'associazione non sia statisticamente significativa (HR= 1.116, IC= 0.828,1.504);
- Prendendo in considerazione i genotipi di rischio alto e moderato l'intervento con idrolizzato di caseina ha rappresentato comunque un fattore di rischio per il DM1 anche se non è stata trovata associazione significativa (HR= 1.019 e IC= 0.644-1.612, HR= 1.549 e IC= 0.938-2.560 rispettivamente); mentre tenendo conto dei genotipi a rischio lieve sembra questi proteggano dallo sviluppo della malattia, ma anche in questo caso non c'è associazione statisticamente significativa (HR= 0.797 e IC= 0.405-1.570 e HR= 0 rispettivamente)

In questo studio, l'utilizzo di una formula a base di idrolizzato di caseina rispetto alla formula a base di latte vaccino normale non ha ridotto l'incidenza del DM1 nei bambini ad alta suscettibilità genetica per la malattia.

3.2 Sintesi dei risultati

Vengono riportati in tabella i principali risultati degli studi analizzati:

Esposizioni	Risultati	Tipologia di studio	Bibliografia
Allattamento al seno (totale o esclusivo) e/o introduzione a latte vaccino	L'allattamento esclusivo al seno è risultato un fattore protettivo verso lo sviluppo di autoimmunità, l'introduzione di latte vaccino un fattore di rischio	Studio di coorte prospettico	Kimpimäki T, Erkkola M, Korhonen S, Kupila A, Virtanen SM, Ilonen J, et al. Short-term exclusive breastfeeding predisposes young children with increased genetic risk of Type I diabetes to progressive beta-cell autoimmunity. Diabetologia. gennaio 2001;44(1):63–9.

	L'allattamento al seno è risultato un fattore di rischio per il DM1 e l'introduzione di latte vaccino non ha mostrato associazione significativa	Studio retrospettivo, caso-controllo	the EURODIAB Substudy 2 Study Group. Rapid Early Growth Is Associated With Increased Risk of Childhood Type 1 Diabetes in Various European Populations. <i>Diabetes Care</i> . 1 ottobre 2002;25(10):1755–60.
	Lo svezzamento precoce con latte vaccino è risultato essere un fattore di rischio per lo sviluppo di autoimmunità	Studio di coorte prospettico Studio di coorte prospettico	Wahlberg J, Vaarala O, Ludvigsson J, Group the A study. Dietary risk factors for the emergence of type 1 diabetes-related autoantibodies in 2½-year-old Swedish children. <i>British Journal of Nutrition</i> . marzo 2006;95(3):603–8. Lamb MM, Miller M, Seifert JA, Frederiksen B, Kroehl M, Rewers M, et al. The effect of childhood cow's milk intake and HLA-DR genotype on risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young. <i>Pediatric Diabetes</i> . 2015;16(1):31–8.
	La minore durata di allattamento al seno ed	Studio di coorte prospettico	Holmberg H, Wahlberg J, Vaarala O, Ludvigsson J,

	<p>esposizione precoce al latte vaccino sono risultati essere fattori di rischio per lo sviluppo di autoimmunità</p>		<p>Group for the A study. Short duration of breast-feeding as a risk-factor for β-cell autoantibodies in 5-year-old children from the general population. <i>British Journal of Nutrition</i>. gennaio 2007;97(1):111–6.</p>
	<p>Maggiore reattività alle proteine del latte vaccino nei bambini che più tardi sviluppavano il DM1 nell'infanzia</p>	<p>Trial controllato randomizzato</p>	<p>Luopajarvi K, Savilahti E, Virtanen SM, Ilonen J, Knip M, Åkerblom HK, et al. Enhanced levels of cow's milk antibodies in infancy in children who develop type 1 diabetes later in childhood. <i>Pediatric Diabetes</i>. 2008;9(5):434–41.</p>
	<p>L'introduzione precoce di latte vaccino è risultata essere un rischio per lo sviluppo del DM1</p> <p>13 studi affermano che l'allattamento al seno riveste un ruolo</p>	<p>Studio di coorte prospettico</p> <p>Revisione sistematica</p>	<p>Virtanen SM, Nevalainen J, Kronberg-Kippilä C, Ahonen S, Tapanainen H, Uusitalo L, et al. Food consumption and advanced β cell autoimmunity in young children with HLA-conferred susceptibility to type 1 diabetes: a nested case-control design. <i>Am J Clin Nutr</i>. febbraio 2012;95(2):471–8.</p> <p>Patelarou E, Girvalaki C, Brokalaki H, Patelarou A, Androulaki Z, Vardavas C.</p>

protettivo nello sviluppo del DM1, 6 studi riportano che l'esposizione precoce al latte vaccino è un fattore di rischio, 1 studio riporta che il mancato allattamento al seno riveste un ruolo protettivo, 1 studio non riporta associazione tra allattamento al seno e rischio di sviluppo di DM1, 2 studi affermano che l'esposizione precoce al latte vaccino non ha associazione significativa con il DM1 e 2 studi riportano che l'introduzione precoce di latte vaccino è un fattore protettivo contro la malattia

L'allattamento al seno e l'esposizione precoce al latte vaccino non hanno mostrato avere associazione significativa con il

Studio di coorte prospettico

Current evidence on the associations of breastfeeding, infant formula, and cow's milk introduction with type 1 diabetes mellitus: a systematic review. Nutrition Reviews. 1 settembre 2012;70(9):509–19.

Hakola L, Takkinen HM, Niinistö S, Ahonen S, Nevalainen J, Veijola R, et al. Infant Feeding in Relation to the Risk of Advanced Islet Autoimmunity and Type 1 Diabetes in Children With

	<p>rischio di autoimmunità delle isole</p> <p>L'esposizione prima dei 6 mesi al latte vaccino è un fattore protettivo, l'esposizione dopo i 6 mesi un fattore di rischio</p>	<p>Studio retrospettivo, caso-controllo</p>	<p>Increased Genetic Susceptibility: A Cohort Study. American Journal of Epidemiology. 1 gennaio 2018;187(1):34–44.</p> <p>Çiçekli İ, Durusoy R. Breastfeeding, nutrition and type 1 diabetes: a case-control study in Izmir, Turkey. Int Breastfeed J. 27 maggio 2022;17(1):42.</p>
<p>Esposizione precoce al latte vaccino e infezioni da: enterovirus, rotavirus, adenovirus e virus</p>	<p>E' mostrata l'associazione tra esposizione precoce al latte vaccino e infezioni da alcuni tipi di virus sul rischio di sviluppo di autoimmunità</p>	<p>Studio di coorte prospettico</p>	<p>Lempainen J, Tauriainen S, Vaarala O, Mäkelä M, Honkanen H, Marttila J, et al. Interaction of enterovirus infection and cow's milk-based formula nutrition in type 1 diabetes-associated autoimmunity. Diabetes/Metabolism</p>

CAPITOLO 4: DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

4.1 Discussione

In questa tesi si è voluto trattare il ruolo del latte vaccino nell'esordio del diabete di tipo 1 (DM1) mediante una revisione della letteratura, in quanto questo argomento è ancora dibattuto in ambito scientifico.

Attraverso l'analisi di 13 studi, tra i quali, 8 studi di coorte prospettici, una revisione sistematica, 2 trial controllati randomizzati e 2 studi caso-controllo retrospettivi è apparso che tra i fattori principali che si devono considerare ci sono: l'analisi della durata dell'allattamento al seno (esclusivo e/o totale), l'analisi sierologica dopo l'introduzione di proteine del latte vaccino, l'analisi della dieta dei bambini e l'analisi degli autoanticorpi specifici associati alla malattia DM1.

Sei studi analizzano l'esposizione all'allattamento al seno e l'esposizione al latte vaccino, in quanto causa diretta della precoce assunzione di alimenti a base di latte bovino. Secondo Kimpimäki et al. l'allattamento al seno per più di 4 mesi protegge dal rischio di sviluppare autoimmunità per IA-2A, mentre un'esposizione prima dei 4 mesi di vita al latte vaccino ne comporta un rischio. Anche gli studi di Wahlberg et al. e Holmberg et al. analizzano il rischio di autoimmunità specifica per il DM1 e trovano risultati simili allo studio sopracitato. Lo studio EURODIAB mostra risultati a favore dell'allattamento al seno per ridurre il rischio di sviluppo del DM1 rispetto all'esposizione al latte vaccino, anche se studi di associazione con l'esordio di DM1 non risultano significativi. Questo studio, inoltre, analizza l'insorgenza di obesità infantile attraverso la rilevazione di peso, altezza, calcolo del BMI e DM1. Un veloce aumento di peso durante i primi mesi di vita sembra essere direttamente associato ad una minor durata dell'allattamento al seno e quindi all'assunzione di formule per lattanti con conseguente aumento del rischio di DM1, tuttavia è uno studio isolato e questo argomento meriterebbe un approfondimento ulteriore per confermare o smentire questa associazione. Lo studio di Luopajarvi et al. invece analizza l'associazione tra latte vaccino e DM1 attraverso la misurazione delle immunoglobuline (Ig) nel sangue.

Le IgA costituiscono circa il 15% delle immunoglobuline totali nel sangue ma sono presenti anche nella saliva, lacrime, secrezioni gastriche, respiratorie e nel latte materno. Queste forniscono una protezione contro le infezioni delle mucose (tratto respiratorio, alte e basse vie e tratto gastrointestinale, stomaco e intestino). Le IgG rappresentano circa il 70-80% delle immunoglobuline del sangue. Gli anticorpi IgG sono prodotti durante la prima

infezione o all'esposizione di antigeni estranei, aumentano dopo qualche settimana dal contatto per poi diminuire e stabilizzarsi (Lab Tests Online, 2020).

In questo studio si osserva una maggiore reattività alle proteine del latte vaccino già nell'infanzia nei bambini che successivamente hanno sviluppato la malattia. Questo fenomeno sembra sia dovuto ad un aumento della permeabilità intestinale e/o ad una ritardata maturazione del microbiota intestinale nei bambini che sviluppano più tardi il DM1 (Luopajarvi et al. 2008).

Nella revisione sistematica di Patelarou et al. vengono considerati numerosi studi che riportano che l'allattamento al seno totale/esclusivo è un fattore protettivo contro il DM1, mentre altri ne enfatizzano il rischio solo se l'allattamento avviene per un periodo di tempo inferiore ai 4 mesi. Questi dati si spiegano con il fatto che il latte materno contiene diverse sostanze antimicrobiche come la lattoferrina, lisozima e IgA che rappresentano una protezione contro diversi batteri come l'Escherichia coli, Vibrio cholerae, Streptococcus pneumoniae, Clostridium difficile, Salmonella e contro altri numerosi virus. A tal proposito viene riportato lo studio di Lempainen et al. in cui vengono analizzate le esposizioni a diversi virus in associazione alle proteine del latte vaccino. È stato osservato che l'esposizione prima dei 3 mesi al latte vaccino ed entro i 12 mesi ad enterovirus, adenovirus, rotavirus e virus respiratorio sinciziale aumentano il rischio di autoimmunità, cioè di esprimere autoanticorpi ICA, GADA e IA-2A sia a causa di un aumento della permeabilità intestinale, sia per l'attivazione di cellule T autoreattive contro le cellule beta del pancreas. I risultati però non supportano un collegamento significativo con l'insorgenza del DM1.

Hakola et al. non trovano un'associazione significativa tra l'allattamento al seno, l'esposizione al latte vaccino e l'introduzione di cibi complementari e l'esordio di DM1. Viceversa; lo studio di İpek Çiçekli et.al riporta che l'introduzione di formule a base di latte vaccino dopo i 6 mesi di età rappresenta un fattore di rischio per il DM1.

Infine, sono stati scelti due studi Hummel et al. e Knip et al. che mettono a confronto vari livelli di idrolizzazione delle formule per lattanti con quelle non idrolizzate per identificare se queste rappresentano un minor rischio di sviluppo di DM1, premettendo che l'esposizione precoce al latte vaccino comporta un aumento del rischio della malattia. Le formule ampiamente idrolizzate non contengono insulina bovina intatta, la sostanza che sembrerebbe scatenare la risposta immunitaria. I risultati mostrano che l'assunzione di una formula ampiamente idrolizzata non riduce il rischio ma che potrebbe addirittura aumentarlo.

Questa ricerca, in linea generale, mostra che diversi studi supportano un rischio più alto di sviluppare il DM1 in neonati che vengono allattati con latte in formula o per meno di 4 mesi al seno. Dall'analisi di altri studi sono emersi però risultati contrastanti. Tuttavia, sia gli studi prospettici che retrospettivi caso-controllo potrebbero essere soggetti a bias di richiamo, di valutazione o dall'uso di misure metodologiche inadeguate, come la grandezza del campione e aggiustamenti per i potenziali fattori confondenti. Esiste una grande difficoltà anche nella raccolta dei dati sulla dieta dei bambini che a volte risultano poco precisi. Anche a causa della scarsa disponibilità di studi sull'argomento, ulteriori ricerche dovrebbero quindi essere ben progettate al fine di indagare i principali fattori di rischio per il DM1 e l'esposizione al latte vaccino. L'infermiere si erge a figura chiave al fine di aiutare e assistere le famiglie nella raccolta dei dati promuovendo ricerche e studi che hanno una valenza globale e possono garantire un miglioramento nelle conoscenze delle malattie croniche pediatriche e dei sistemi di prevenzione.

4.2 Implicazioni per la pratica

Le prove riportate dalle evidenze scientifiche suggeriscono di considerare il latte vaccino come un possibile "*trigger*" per il DM1. A tal proposito dunque dovrebbero essere promossi interventi per sensibilizzare le donne su questo argomento mediante la promozione dell'allattamento al seno, in quanto fattore protettivo contro la malattia DM1. L'infermiere dovrebbe saper comunicare concetti come questo non solo come attività di divulgazione di informazioni scientifiche attraverso il web o i media, ma promuovere la diffusione di messaggi chiari e che si adattino all'età della gravida, e al livello socio-culturale. Inoltre, le future neo-mamme dovrebbero essere seguite all'interno di una relazione di fiducia e un percorso che consenta loro di poter esprimere i propri dubbi in maniera del tutto libera. Il ruolo dell'infermiere risulta essere estremamente importante per riconoscere i bisogni madre-bambino e favorirne una buona sincronizzazione per promuovere una nutrizione adeguata; inoltre l'infermiere dovrebbe anche essere in grado di coinvolgere il futuro padre nel periodo dell'allattamento al fine di essere in grado di aiutare concretamente la propria compagna nei momenti difficili. Per fare tutto questo è quindi fondamentale un'adeguata formazione continua degli infermieri. Infine, è importante non dimenticare l'impegno delle istituzioni nel promuovere l'alimentazione con latte materno alle donne in condizioni più svantaggiate.

4.3 Conclusioni

Il proposito di questa revisione della letteratura era quello di verificare qual è il ruolo dell'esposizione precoce al latte vaccino nell'esordio del DM1. Dalla ricerca effettuata emerge che l'allattamento al seno totale ed esclusivo rappresenta un fattore protettivo contro lo sviluppo di autoimmunità e DM1, ciò implica che una durata di allattamento materno più corta comporta un aumento del rischio. Il ruolo dell'esposizione precoce al latte vaccino rimane ancora poco chiaro, alcuni studi riportano che l'introduzione nei primi mesi di vita di proteine del latte bovino rappresenti un fattore di rischio verso lo sviluppo di autoanticorpi specifici per la malattia, mentre altri affermano che l'associazione causa-effetto è debole o non esiste. Si può però dedurre che l'esposizione tardiva al latte vaccino, e quindi una durata di allattamento al seno più lunga, debba essere l'opzione preferita dalle mamme. Il DM1 rappresenta una malattia altamente invalidante ed è per questo che la ricerca, in questo campo, dovrebbe continuare al fine di trovare strategie per prevenire e permettere di ridurre l'incidenza di questa patologia. A tal proposito l'infermiere dovrebbe informare le famiglie, in particolare le mamme, sull'importanza dell'allattamento al seno come fattore preventivo e protettivo non solo contro il DM1, ma anche contro altre patologie, e promuovere questo stile di vita aiutando nelle pratiche dell'allattamento. Queste piccole attenzioni e conoscenze potrebbero portare non solo ad una minore incidenza delle malattie a eziologia autoimmune, ma anche ad una maggior protezione del piccolo verso altre patologie, e soprattutto garantire un buon equilibrio per la gestione della famiglia, in quanto il latte materno è facilmente disponibile e gratuito.

BIBLIOGRAFIA

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic Targets: *Standards of Medical Care in Diabetes—2022*. *Diabetes Care*. 1 gennaio 2022;45(Supplement_1):S83–96.
2. Butel MJ, Waligora-Dupriet AJ, Wydau-Dematteis S. The developing gut microbiota and its consequences for health. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. dicembre 2018;9(6):590–7.
3. Cattin L. Il diabete mellito: etiopatogenesi ed inquadramento clinico. *G Ital Nefrol* 2016; 33 (S68).
4. Çiçekli İ, Durusoy R. Breastfeeding, nutrition and type 1 diabetes: a case-control study in Izmir, Turkey. *Int Breastfeed J*. 27 maggio 2022;17(1):42.
5. Di Bartolo P., Grassi G., Bruttomesso D., Lapolla A., Tumini S. La chetoacidosi diabetica Documento di consenso. *La vita della SID*. Dicembre 2016; vol.28-n.4.
6. Dipasquale V, Serra G, Corsello G, Romano C. Standard and Specialized Infant Formulas in Europe: Making, Marketing, and Health Outcomes. *Nutrition in Clinical Practice*. 2020;35(2):273–81.
7. EURODIAB Substudy 2 Study Group. Rapid Early Growth Is Associated With Increased Risk of Childhood Type 1 Diabetes in Various European Populations. *Diabetes Care*. 1 ottobre 2002;25(10):1755–60.
8. Foroutan A, Guo AC, Vazquez-Fresno R, Lipfert M, Zhang L, Zheng J, et al. Chemical Composition of Commercial Cow’s Milk. *J Agric Food Chem*. 1 maggio 2019;67(17):4897–914.

9. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes*. 2008;26(2):6.
10. Franciosi M, Lucisano G, Amoretti R, Capani F, Bruttomesso D, Di Bartolo P, et al. Costs of treatment and complications of adult type 1 diabetes. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 1 luglio 2013;23(7):606–11.
11. Giwa AM, Ahmed R, Omidian Z, Majety N, Karakus KE, Omer SM, et al. Current understandings of the pathogenesis of type 1 diabetes: Genetics to environment. *World J Diabetes*. 15 gennaio 2020;11(1):13–25.
12. Hakola L, Takkinen HM, Niinistö S, Ahonen S, Nevalainen J, Veijola R, et al. Infant Feeding in Relation to the Risk of Advanced Islet Autoimmunity and Type 1 Diabetes in Children With Increased Genetic Susceptibility: A Cohort Study. *American Journal of Epidemiology*. 1 gennaio 2018;187(1):34–44.
13. Harjutsalo V, Reunanen A, Tuomilehto J. Differential Transmission of Type 1 Diabetes from Diabetic Fathers and Mothers to Their Offspring. *Diabetes*. 1 maggio 2006;55(5):1517–24.
14. Hinkle J.L., Cheever K.H. Brunner & Suddarth. *Infermieristica medico-chirurgica*. 5. ed. Vol.2. Milano: Casa Editrice Ambrosiana; 2017. 929 p.
15. Holmberg H, Wahlberg J, Vaarala O, Ludvigsson J, Group for the A study. Short duration of breast-feeding as a risk-factor for β -cell autoantibodies in 5-year-old children from the general population. *British Journal of Nutrition*. gennaio 2007;97(1):111–6.
16. Hummel S, Beyerlein A, Tamura R, Uusitalo U, Andrén Aronsson C, Yang J, et al. First Infant Formula Type and Risk of Islet Autoimmunity in The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study. *Diabetes Care*. 17 gennaio 2017;40(3):398–404.

17. Kimpimäki T, Erkkola M, Korhonen S, Kupila A, Virtanen SM, Ilonen J, et al. Short-term exclusive breastfeeding predisposes young children with increased genetic risk of Type I diabetes to progressive beta-cell autoimmunity. *Diabetologia*. 10 gennaio 2001;44(1):63–9.
18. Knip M, Åkerblom HK, Al Taji E, Becker D, Bruining J, Castano L, et al. Effect of Hydrolyzed Infant Formula vs Conventional Formula on Risk of Type 1 Diabetes. *JAMA*. 2 gennaio 2018;319(1):38–48.
19. Kuo CF, Chou IJ, Grainge MJ, Luo SF, See LC, Yu KH, et al. Familial aggregation and heritability of type 1 diabetes mellitus and coaggregation of chronic diseases in affected families. *CLEP*. 10 ottobre 2018;10:1447–55.
20. Lamb MM, Miller M, Seifert JA, Frederiksen B, Kroehl M, Rewers M, et al. The effect of childhood cow's milk intake and HLA-DR genotype on risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *Pediatric Diabetes*. 2015;16(1):31–8.
21. Lempainen J, Tauriainen S, Vaarala O, Mäkelä M, Honkanen H, Marttila J, et al. Interaction of enterovirus infection and cow's milk-based formula nutrition in type 1 diabetes-associated autoimmunity. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2012;28(2):177–85.
22. Luopajarvi K, Savilahti E, Virtanen SM, Ilonen J, Knip M, Åkerblom HK, et al. Enhanced levels of cow's milk antibodies in infancy in children who develop type 1 diabetes later in childhood. *Pediatric Diabetes*. 2008;9(5):434–41.
23. Martin CR, Ling PR, Blackburn GL. Review of Infant Feeding: Key Features of Breast Milk and Infant Formula. *Nutrients*. 11 maggio 2016;8(5):279.
24. Mehers KL, Gillespie KM. The genetic basis for type 1 diabetes. *British Medical Bulletin*. 1 dicembre 2008;88(1):115–29.

25. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev.* 8 novembre 2017;81(4):e00036-17.
26. Noble JA, Valdes AM. Genetics of the HLA Region in the Prediction of Type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep.* 13 settembre 2011;11(6):533.
27. Patelarou E, Girvalaki C, Brokalaki H, Patelarou A, Androulaki Z, Vardavas C. Current evidence on the associations of breastfeeding, infant formula, and cow's milk introduction with type 1 diabetes mellitus: a systematic review. *Nutrition Reviews.* 1 settembre 2012;70(9):509–19.
28. Peng H, Hagopian W. Environmental factors in the development of Type 1 diabetes. *Rev Endocr Metab Disord.* 1 settembre 2006;7(3):149–62.
29. Piacentini G.L., Boner A.L., Richelli C.C., Gaburro D. Artificial feeding: progresses and problems. *Ann. Ist. Super. Sanità*, vol.31 , n.4 (1995), pp.411-418.
30. Prikken S, Oris L, Rassart J, Missotten LC, Weets I, Moons P, et al. Parental illness intrusiveness and youth glycaemic control in type 1 diabetes: intergenerational associations and processes. *PSYCHOL HEALTH.* aprile 2019;34(4):438–55.
31. Principi N, Berioli MG, Bianchini S, Esposito S. Type 1 diabetes and viral infections: What is the relationship? *Journal of Clinical Virology.* 1 novembre 2017;96:26–31.
32. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggianno GAD, Gasbarrini A, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms.* 10 gennaio 2019;7(1):14.

33. Sagoo MK, Gnudi L. Diabetic Nephropathy: An Overview. *Methods Mol Biol.* 2020;2067:3–7.
34. Smyth DJ, Cooper JD, Bailey R, Field S, Burren O, Smink LJ, et al. A genome-wide association study of nonsynonymous SNPs identifies a type 1 diabetes locus in the interferon-induced helicase (IFIH1) region. *Nat Genet.* giugno 2006;38(6):617–9.
35. Stankov K, Benc D, Draskovic D. Genetic and Epigenetic Factors in Etiology of Diabetes Mellitus Type 1. *Pediatrics.* 1 dicembre 2013;132(6):1112–22.
36. Steck AK, Rewers MJ. Genetics of Type 1 Diabetes. *Clinical Chemistry.* 1 febbraio 2011;57(2):176–85.
37. Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergology International.* 1 ottobre 2017;66(4):515–22.
38. Triolo TM, Fouts A, Pyle L, Yu L, Gottlieb PA, Steck AK, et al. Identical and Nonidentical Twins: Risk and Factors Involved in Development of Islet Autoimmunity and Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 30 luglio 2018;42(2):192–9.
39. Vespasiani G, Nicolucci A, Giorda C. EPIDEMIOLOGIA DEL DIABETE. :6.
40. Virtanen SM, Nevalainen J, Kronberg-Kippilä C, Ahonen S, Tapanainen H, Uusitalo L, et al. Food consumption and advanced β cell autoimmunity in young children with HLA-conferred susceptibility to type 1 diabetes: a nested case-control design. *Am J Clin Nutr.* febbraio 2012;95(2):471–8.
41. Wahlberg J, Vaarala O, Ludvigsson J, Group the A study. Dietary risk factors for the emergence of type 1 diabetes-related autoantibodies in 2½-year-old Swedish children. *British Journal of Nutrition.* marzo 2006;95(3):603–8.

SITOGRAFIA

1. Autoanticorpi specifici del diabete autoimmune: indicazioni al dosaggio – Il Diabete Online [Internet]. [citato 13 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.ildiabeteonline.it/autoanticorpi-specifici-del-diabete-autoimmune-indicazioni-al-dosaggio/>
2. Dedrick S, Sundaresh B, Huang Q, Brady C, Yoo T, Cronin C, et al. The Role of Gut Microbiota and Environmental Factors in Type 1 Diabetes Pathogenesis. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2020 [citato 13 agosto 2022];11. Disponibile su: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2020.00078>
3. DIAGNOSTICA AUTOANTICORPALE DEL DIABETE MELLITO DI TIPO 1 [Internet]. Medical Systems SpA. [citato 3 ottobre 2022]. Disponibile su: <http://www.medicalsystems.it/didattica/diagnostica-autoanticorpale-del-diabete-mellito-di-tipo-1/>
4. Esposito S, Toni G, Tascini G, Santi E, Berioli MG, Principi N. Environmental Factors Associated With Type 1 Diabetes. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2019 [citato 1 agosto 2022];10. Disponibile su: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2019.00592>
5. Francovich L., Gargiulo L. Il percorso della maternità: gravidanza, parto e allattamento nell'indagine della salute dell'ISTAT [Internet]. Disponibile su: [Presentazione di PowerPoint \(istat.it\)](#)
6. HLA, antigene in «Dizionario di Medicina» [Internet]. [citato 11 agosto 2022]. Disponibile su: [https://www.treccani.it/enciclopedia/antigene-hla_res-989608c5-98fe-11e1-9b2f-d5ce3506d72e_\(Dizionario-di-Medicina\)](https://www.treccani.it/enciclopedia/antigene-hla_res-989608c5-98fe-11e1-9b2f-d5ce3506d72e_(Dizionario-di-Medicina))

7. Immunoglobuline (IgG, IgA, IgM) | Lab Tests Online-IT [Internet]. [citato 16 settembre 2022]. Disponibile su: <https://labtestsonline.it/tests/immunoglobuline-igg-iga-igm>
8. Ipoglicemia (basso livello di glucosio nel sangue) | ADA [Internet]. [citato 27 luglio 2022]. Disponibile su: <https://www.diabetes.org/healthy-living/medication-treatments/blood-glucose-testing-and-control/hypoglycemia>
9. Microbiota intestinale: cos'è, com'è composto, che ruolo svolge? [Internet]. Microbioma.it. 2018 [citato 12 settembre 2022]. Disponibile su: <https://microbioma.it/gastroenterologia/microbiota-intestinale-cose-come-composto-che-ruolo-svolge/>
10. Salute M della. Diabete mellito tipo 1 [Internet]. [citato 27 agosto 2022]. Disponibile su: <https://www.salute.gov.it/portale/nutrizione/dettaglioContenutiNutrizione.jsp?id=5546&area=nutrizione&menu=croniche>
11. Salute M della. Terapia - Diabete mellito tipo 1 [Internet]. [citato 10 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.salute.gov.it/portale/nutrizione/dettaglioContenutiNutrizione.jsp?id=5546&area=nutrizione&menu=croniche&tab=5>
12. Salute M della. Latte materno, istruzioni per l'uso [Internet]. [citato 10 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.salute.gov.it/portale/allattamento/dettaglioContenutiAllattamento.jsp?id=5249&area=allattamento&menu=comefare>

ALLEGATI

Allegato 1. La seguente tabella, recuperata dallo studio di Piacentini et al. (1995), compara la composizione del latte materno, latte vaccino e delle formule artificiali per lattanti


COSTITUENTI	UNITA'	LATTE MATERNO	LATTE VACCINO	FORMULE ARTIFICIALI
Peso specifico		1031	1032	
pH		7.1	6.8	
Calorie	Kcal	71 (65-75)	69 (66-79)	67.6 (64.3-72)
Proteine				
<i>Totale</i>	gr	1.0(0.9-1.4)	3.3 (3.1-4.0)	1.6 (1.4-1.8)
Caseine/siero proteine	%	40/60	82/18	57/43
Caseine		0.25	2.7	
Siero proteine		0.64	0.60	
Aminoacidi				
essenziali	mg	48	172	
Fenilalanina		68	228	
Isoleucina		22	95	
Istidina		100	350	
Leucina		73	277	
Lisina		25	88	
Metionina		50	164	
Treonina		18	49	
Triptofano		70	245	
Valina				
Aminoacidi non essenziali	mg	116	166	
Acido aspartico		230	688	
Acido glutammico		35	75	
Alanina		45	129	
Arginina		22	32	
		0	11	

Cistina		80	250	
Glicina		69	160	
Prolina		61	179	
Serina				
Tirosina				
Azoto non proteico	mg	50	28	
Urea		25	1.3	
Creatina		3.7	9	
Creatinina		3.5	0.3	
Acido urico		0.5	0.8	
Glucosamina		4.7	?	
Azoto a-aminico		1.3	4.8	
Ammonio		0.2	0.6	
Altri		-	7.4	
Lipidi				
<i>Totale</i>	gr	3.8 (3.5-4.0)	3.7 (3.5-5.2)	3.5 (3.1-3.7)
Acidi grassi saturi/insaturi		45/55	65/35	46/53
Acidi grassi saturi (% di acidi grassi)		45	65	
Acido butirrico		-	2-4	
Acido caproico		-	<1	
Acido caprilico		-	0.4-0.6	
Acido caprico		1.8	1.9-3	
Acido laurico		6.7	2-4.3	
Acido miristico		6.5	11-13	
Acido palmitico		20.4	25-32	
Acido stearico		6.5	10-15.2	
	gr			
Acidi grassi insaturi		55	35	
<i>% acidi grassi totali</i>		3.1	2-3	
Acido palmitoleico		36.5	30-35	

Acido oleico		11	1.7	13
Acido linoleico		0.9	Tracce	1.4
Acido alfa-linoleico		0.5	Tracce	
Acido arachidonico		0.2	-	
Acido eicosapentaenoico		0.3	-	
Acido docosaesaenoico				
Colesterolo	mg	20-25	10-15	
Glucidi				
<i>Totale</i>	gr	7.0 (6.5-7.5)	4.8 (4.5-5.0)	7.4 (6.9-8.8)
Lattosio		6	4.8	6.6 (3.7-7.6)
Oligosaccaridi		1.1	0.1	1.2 (maltodestrine)
Minerali				
<i>Totale</i>	mg	200 (150-250)	720 (700-750)	gr 0.3 (0.2-0.4) mEq
Cl		42	102	1.16 (0.5-1.6)
K		54.6	136.5	1.8 (1.7-2.4)
Na		16.1	57.5	0.9 (0.7-1.2)
				mg
Ca		33	137	51 (42-65)
P		15	92	31.4
Ca/P		2.1	1.3	1.6 (1.4-2)
Mg		4	13	
Fe		0.05	0.03-0.06	0.6 (0.1-0.8)
Zn		0.3	0.4	0.4 (0.2-0.5)
Cu		0.03	0.008	0.034 (0.015-0.041)
I		0.003	0.021	


Mn		0.001	0.003	0.01 (0.005-0.075)
Se		0.002	0.0025	0.006 (0.004-0.01)
Vitamine				
A	UI	200	100-170	
D	UI	2.2	1.4	42 (32-64)
E	UI	0.2-0.5	0.04	
K	μg	1.5	6	
B1	mg	0.016	0.044	
B2		0.04	0.175	
B6		0.01	0.02-0.06	
B12	μg	0.03	0.4	
Acido folico	μg	5	6	
PP	mg	0.15-0.19	0.09	
Acido pantotenico		0.2	0.35	
C		4-5.5	1.1	
Biotina	μg	0.1-2.5	3.5	


Allegato 2. Tabella di selezione degli studi


<i>Banca dati</i>	<i>Parole chiave e filtri utilizzati</i>	<i>Numero di studi trovati</i>	<i>Numero di studi scelti</i>	<i>Titolo dello studio scelto</i>
	<p>Filtri utilizzati per la ricerca su Pubmed: data di pubblicazione dal 2000, studi su esseri umani, tutti i bambini da 0-18 anni, lingue inglese, italiano e francese</p> <p>“Cow milk” AND “breast feeding” AND “type 1 diabetes”</p>	<p>156 senza filtri 103 con filtri</p>	3	<p>Wahlberg J, Vaarala O, Ludvigsson J, Group the A study. Dietary risk factors for the emergence of type 1 diabetes-related autoantibodies in 2½-year-old Swedish children. British Journal of Nutrition. marzo 2006;95(3):603–8.</p> <p>Çiçekli İ, Durusoy R. Breastfeeding, nutrition and type 1 diabetes: a case-control study in Izmir, Turkey. Int Breastfeed J. 27 maggio 2022;17(1):42.</p> <p>Holmberg H, Wahlberg J, Vaarala O, Ludvigsson J, Group for the A study. Short duration of breast-feeding as a risk-factor for β-cell autoantibodies in 5-year-old children from the general population. British Journal of Nutrition. gennaio 2007;97(1):111–6.</p>

	<p><i>“Cow milk infant formula” AND “type 1 diabetes”</i></p>	<p>94 studi senza filtri 60 studi con filtri</p>	<p>0</p>	
	<p><i>“Cow milk infant formula” AND “immune-mediated diabetes”</i></p>	<p>78 studi con filtri 51 studi senza filtri</p>	<p>1</p>	<p>the EURODIAB Substudy 2 Study Group. Rapid Early Growth Is Associated With Increased Risk of Childhood Type 1 Diabetes in Various European Populations. Diabetes Care. 1 ottobre 2002;25(10):1755–60.</p>
	<p><i>“Breast feeding” AND “early infant feeding” AND “autoimmune disease”</i></p>	<p>127 studi senza filtri 85 studi con filtri</p>	<p>1</p>	<p>Kimpimäki T, Erkkola M, Korhonen S, Kupila A, Virtanen SM, Ilonen J, et al. Short-term exclusive breastfeeding predisposes young children with increased genetic risk of Type I diabetes to progressive beta-cell autoimmunity. Diabetologia. gennaio 2001;44(1):63–9.</p>
	<p><i>“Cow milk role on type 1 diabetes”</i></p>	<p>128 studi senza filtri 49 studi con filtri</p>	<p>0</p>	

	<p><i>“Early infant feeding” AND “type 1 diabetes”</i></p>	<p>16 studi senza filtri 9 studi con filtri</p>	<p>0</p>	
	<p><i>“Cow milk” AND “type 1 diabetes”</i></p>	<p>548 studi senza filtri 208 studi con filtri</p>	<p>2</p>	<p>Lamb MM, Miller M, Seifert JA, Frederiksen B, Kroehl M, Rewers M, et al. The effect of childhood cow’s milk intake and HLA-DR genotype on risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young. <i>Pediatric Diabetes</i>. 2015;16(1):31–8.</p> <p>Patelarou E, Girvalaki C, Brokalaki H, Patelarou A, Androulaki Z, Vardavas C. Current evidence on the associations of breastfeeding, infant formula, and cow’s milk introduction with type 1 diabetes mellitus: a systematic review. <i>Nutrition Reviews</i>. 1 settembre 2012;70(9):509–19.</p>
	<p><i>“Cow milk” AND “genetic predisposition” AND “type 1 diabetes”</i></p>	<p>50 studi senza filtri 29 studi con filtri</p>	<p>1</p>	<p>Luopajarvi K, Savilahti E, Virtanen SM, Ilonen J, Knip M, Åkerblom HK, et al. Enhanced levels of cow’s milk antibodies in infancy in children who develop type 1 diabetes later in childhood. <i>Pediatric Diabetes</i>. 2008;9(5):434–41.</p>

	<p>“Cow milk” AND “antibodies” AND “type 1 diabetes”</p>	<p>145 studi senza filtri 63 studi con filtri</p>	<p>0</p>	
	<p>Filtri utilizzati per ricerca su Cinahl: lingua inglese, tutti i neonati, data di pubblicazione dal 2000</p>			
	<p>“Cow milk” AND “breast feeding” AND “type 1 diabetes”</p>	<p>39 studi senza filtri 22 studi con filtri</p>	<p>0</p>	
	<p>“Breast feeding” AND “early infant feeding” AND “autoimmune disease”</p>	<p>1 studio trovato</p>	<p>0</p>	
	<p>“Cow milk role on type 1 diabetes”</p>	<p>2 studi trovati</p>	<p>0</p>	
	<p>“Early infant feeding” AND “type 1 diabetes”</p>	<p>16 studi senza filtri 9 studi con filtri</p>	<p>0</p>	
	<p>“Cow milk” AND “type 1 diabetes”</p>	<p>141 studi senza filtri 49 studi con filtri</p>	<p>1</p>	<p>Virtanen SM, Nevalainen J, Kronberg-Kippilä C, Ahonen S, Tapanainen H, Uusitalo L, et al. Food consumption and advanced β cell autoimmunity in young children with HLA-conferred susceptibility to type 1 diabetes: a nested case-control design. Am</p>

				J Clin Nutr. febbraio 2012;95(2):471–8.
	<p>“Cow milk proteins” AND “type 1 diabetes”</p>	<p>27 studi senza filtri 13 studi con filtri</p>	0	
	<p>“Cow milk” AND “autoimmunity”</p>	<p>26 studi senza filtri 18 studi con filtri</p>	1	<p>Lempainen J, Tauriainen S, Vaarala O, Mäkelä M, Honkanen H, Marttila J, et al. Interaction of enterovirus infection and cow’s milk-based formula nutrition in type 1 diabetes-associated autoimmunity. Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2012;28(2):177–85.</p>
	<p>Filtri utilizzati per la ricerca su Scopus: anno di pubblicazione dal 2000</p>			
	<p>“Cow milk” AND “breast feeding” AND “type 1 diabetes”</p>	<p>22 studi senza filtri 19 studi con filtri</p>	1	<p>Knip M, Åkerblom HK, Al Taji E, Becker D, Bruining J, Castano L, et al. Effect of Hydrolyzed Infant Formula vs Conventional Formula on Risk of Type 1 Diabetes. JAMA. 2 gennaio 2018;319(1):38–48.</p>
	<p>“Breast feeding” AND “early infant feeding” AND “autoimmune disease”</p>	<p>11 studi senza filtri 10 studi con filtri</p>	0	

	<p><i>“Cow milk role on type 1 diabetes”</i></p> <p>8 studi senza filtri 7 studi con filtri</p> <p><i>“Early infant feeding” AND “type 1 diabetes”</i></p> <p>31 studi senza filtri 27 studi con filtri</p> <p><i>“Cow milk” AND “type 1 diabetes”</i></p> <p>53 studi senza filtro 47 studi con filtro</p> <p><i>“Cow milk” AND “autoimmunity”</i></p> <p>27 studi senza filtri 25 studi con filtri</p> <p><i>“TRIGR study”</i></p> <p>26 studi con filtri e senza filtri</p>	0	0	
 Scopus	<p>Filtri utilizzati per la ricerca su Scopus: data di pubblicazione dal 2000, lingua inglese e francese</p>			

	<p>“Cow milk and type 1 diabetes”</p>	<p>289 studi senza filtri 225 studi con filtri</p>	<p>0</p>	
	<p>“Cow milk role on type 1 diabetes”</p>	<p>80 studi senza filtri 61 studi con filtri</p>	<p>0</p>	
	<p>“Early infant feeding” AND “type 1 diabetes”</p>	<p>193 studi senza filtri 158 studi con filtri</p>	<p>0</p>	
	<p>“Cow milk” AND “autoimmunity”</p>	<p>134 studi senza filtri 78 con filtri</p>	<p>1</p>	<p>Hummel S, Beyerlein A, Tamura R, Uusitalo U, Andrén Aronsson C, Yang J, et al. First Infant Formula Type and Risk of Islet Autoimmunity in The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study. <i>Diabetes Care</i>. 17 gennaio 2017;40(3):398–404.</p>
	<p>“Infant feeding” AND “advanced islet autoimmunity”</p>	<p>4 studi con e senza filtri</p>	<p>1</p>	<p>Hakola L, Takkinen HM, Niinistö S, Ahonen S, Nevalainen J, Veijola R, et al. Infant Feeding in Relation to the Risk of Advanced Islet Autoimmunity and Type 1 Diabetes in Children With Increased Genetic Susceptibility: A Cohort Study. <i>American Journal of Epidemiology</i>. 1 gennaio 2018;187(1):34–44.</p>