



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA

CORSO DI LAUREA IN DIETISTICA  
Presidente Prof.ssa Valerie Tikhonoff

TESI DI LAUREA

**Controllo glicometabolico e fattori di rischio  
cardiovascolare in bambini e adolescenti con diabete di  
tipo 1, trattati con il sistema MINIMED™ 780G advanced  
hybrid closed loop: il ruolo della composizione dietetica e  
dei modelli alimentari.**

Relatore

Ch.mo Prof. Giovanni Sartore

Correlatore

Dietista Dr.ssa Francesca Tomasselli

Correlatore

Prof. Marco Marigliano

Laureando

Zena Campedelli

Anno accademico 2023-2024

## ABSTRACT

Il diabete di tipo 1 in età pediatrica rappresenta una sfida clinica significativa per la gestione del controllo glicemico e la prevenzione delle complicanze a lungo termine, in particolare quelle cardiovascolari. L'introduzione di tecnologie avanzate, come il sistema MiniMed™ 780G Advanced Hybrid Closed Loop, ha rivoluzionato la terapia del diabete di tipo 1, consentendo una erogazione dinamica e automatizzata dell'insulina. Tuttavia, il ruolo della composizione dietetica e dei modelli alimentari nel potenziare i benefici di tali dispositivi resta ancora poco esplorato.

Questo studio osservazionale ha coinvolto 31 bambini e adolescenti afferenti al Centro Regionale per la Diabetologia Pediatrica di Verona, trattati con il sistema MiniMed™ 780G. Attraverso un'analisi combinata delle metriche glicemiche (time in range, time above range, fabbisogno insulinico), dei fattori di rischio cardiovascolare (colesterolo LDL, trigliceridi, rapporto vita-altezza) e dei diari alimentari ponderati, sono stati valutati gli effetti di una dieta bilanciata sui parametri metabolici e cardiovascolari.

I risultati evidenziano una relazione positiva tra un'alimentazione ricca di fibre e grassi insaturi e un miglioramento del controllo glicemico, togliendo l'attenzione esclusiva da carboidrati e zuccheri, con un aumento del time in range e un miglior profilo lipidico, riducendo i livelli di colesterolo LDL e trigliceridi. Inoltre, un minore rapporto vita-altezza è stato osservato nei pazienti con abitudini alimentari equilibrate, sottolineando l'impatto della dieta sulla riduzione dell'adiposità centrale, un marker cruciale per il rischio cardiovascolare. Tuttavia, la limitata dimensione del campione ha ostacolato l'identificazione di associazioni più robuste, evidenziando la necessità di studi futuri con coorti più ampie e approcci longitudinali.

Questi risultati sottolineano il valore di un approccio integrato e multidisciplinare nella gestione del T1D pediatrico, dove tecnologia avanzata e interventi dietetici personalizzati lavorano sinergicamente per ottimizzare il controllo metabolico e ridurre i fattori di rischio a lungo termine. Questo studio rappresenta un contributo importante nella direzione di una cura sempre più personalizzata e basata sull'evidenza, aprendo la strada a nuove prospettive cliniche che potrebbero rivoluzionare la gestione del type 1 diabetes nei giovani pazienti.

*Alla mia amatissima nonna Teresa, luce che splende nei momenti bui,  
pilastro indistruttibile ed insostituibile.*

*Alla mia carissima mamma, che trasforma il dolore in amore, che mi  
accompagna ancora e guida i miei passi.*

*Alla mia dolcissima zia Anna Rosa, custode fidata di ogni mio più  
profondo desiderio e segreto.*

## Indice

### Parte Prima

1. Introduzione
  - 1.1 Inquadramento del diabete di tipo 1 in età pediatrica
  - 1.2 Controllo glicemico e complicanze a lungo termine
  - 1.3 Tecnologia MiniMed™ 780G e sistemi AHCL
  - 1.4 Ruolo della dieta nella gestione del diabete e nella prevenzione dei CVRF

### Parte Seconda

2. Revisione della Letteratura
  - 2.1 Tecnologie avanzate per la gestione del diabete di tipo 1: i sistemi AHCL
    - 2.1.1 Benefici e limiti del sistema AHCL
  - 2.2 Composizione dietetica e controllo glicemico
    - 2.2.1 Effetto di fibre, grassi e proteine sui parametri glicemici
    - 2.2.2 Effetto di carboidrati complessi e zuccheri sui parametri glicemici
    - 2.2.3 Modelli alimentari (dieta mediterranea)
  - 2.3 Dieta e fattori di rischio cardiovascolare
    - 2.3.1 Effetti di diversi tipi di grassi e zuccheri sui CVRF

### Parte Terza

3. Scopo dello Studio
  - 3.1 Scopo primario
  - 3.2 Scopi secondari

### Parte Quarta

4. Materiali e Metodi
  - 4.1 Partecipanti
  - 4.2 Disegno dello studio e procedure di Raccolta Dati
    - 4.2.1 Diario alimentare
    - 4.2.2 Metadieta
    - 4.2.3 Monitoraggio glicemico
    - 4.2.4 Raccolta dati antropometrici
    - 4.2.5 Variabili ematochimiche e cliniche
    - 4.2.6 Regimi insulinici

#### 4.3 Analisi Statistica

##### 4.3.1 Test statistici e modelli di analisi

##### 4.3.2 Determinazione della dimensione del campione

#### Parte Quinta

##### 5. Risultati

###### 5.1 Analisi e normalizzazione dei dati (test Kolmogorov-Smirnov)

###### 5.2 Analisi dei campioni (Unpaired t-Student test)

###### 5.3 Effetti della dieta sui parametri glicemici e CVRF (Pearson's Product-Moment Correlation Coefficient).

###### 5.4 Multiple Logistic Regression model

#### Parte Sesta

##### 6. Discussione

###### 6.1 Interpretazione dei risultati

###### 6.2 Confronto con la letteratura esistente, con l'ipotesi di partenza e con i risultati attesi

###### 6.3 Implicazioni cliniche per la gestione del T1D pediatrico

###### 6.4 Limiti dello studio

#### Parte Settima

##### 7. Conclusioni

###### 7.1 Riassunto dei principali risultati

###### 7.2 Raccomandazioni per studi futuri

#### Bibliografia

#### Allegati

##### 1. Il diario alimentare

##### 2. Database

#### Ringraziamenti

## **PARTE PRIMA**

### **1. Introduzione**

#### **1.1 Inquadramento del diabete di tipo 1 in età pediatrica**

Il diabete di tipo 1 (T1D) è una malattia cronica autoimmune caratterizzata dalla distruzione delle cellule  $\beta$  delle isole del Langerhans pancreatiche, responsabili della produzione di insulina, un ormone essenziale per la regolazione del glucosio nel sangue. L'insulina, ormone anabolizzante per eccellenza, è stata scoperta nel 1921 dall'inglese John James Macleod e dal canadese Frederick Grant Bating, premio nobel per la medicina nel 1923. La distruzione delle  $\beta$  cell porta a un deficit parziale ("luna di miele") o assoluto di insulina e, di conseguenza, a un'iperglicemia persistente. Il T1D è il tipo di diabete più comune in età pediatrica, rappresentando circa il 90% dei casi di diabete nei bambini e negli adolescenti nei paesi occidentali. L'utilizzo di insulina esterna è quindi necessario e fondamentale per la sopravvivenza dei pazienti pediatrici e per la gestione efficace della malattia (1).

Epidemiologia: l'incidenza del T1D varia notevolmente a livello globale, con una prevalenza particolarmente alta nei paesi nordici, come la Finlandia, e molto più bassa nei paesi asiatici come il Giappone. In Italia il diabete di tipo 1 rappresenta circa il 10% dei casi di diabete, ha una prevalenza circa dello 0,5% (dati ISTAT) e le persone con diabete di tipo 1 sono circa 300.000. L'incidenza si colloca a un livello intermedio, con un trend di crescita che viene attribuito a una combinazione di fattori genetici e ambientali, benché i meccanismi precisi di queste variazioni non siano ancora completamente chiari (1). Il costante aumento dei casi rende la prevenzione e l'identificazione precoce del T1D una priorità per il sistema sanitario nazionale (ministero della salute: Diabete mellito di tipo 1).

Classificazione e Diagnosi: la diagnosi del diabete di tipo 1 (T1D) si basa su criteri glicemici definiti, come la glicemia a digiuno  $\geq 126$  mg/dL ( $\geq 7.0$  mmol/L) o la glicemia  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 11.1$  mmol/L) due ore dopo un test da carico orale di glucosio (OGTT) standardizzato con 75 g di glucosio. Un singolo valore di glicemia casuale  $\geq 200$  mg/dL accompagnato da sintomi classici del diabete, come poliuria, polidipsia e perdita di peso inspiegabile, può anch'esso essere diagnostico. È essenziale confermare i valori glicemici anomali con una seconda misurazione, a meno che i sintomi siano chiari e la

glicemia sia significativamente elevata. Inoltre, il test OGTT è particolarmente utile in individui con valori di glicemia a digiuno compresi tra 110 e 125 mg/dL (6.1-6.9 mmol/L), per identificare anomalie nel metabolismo del glucosio non rilevabili attraverso il solo test a digiuno. La presenza di autoanticorpi specifici, come gli autoanticorpi contro il glutammato decarbossilasi (GAD), l'IA-2 e lo ZnT8, può confermare la diagnosi di T1D, consentendo la distinzione da altre forme di diabete, quali il diabete di tipo 2 (T2D) e il Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) (1,2).

Stadi della Malattia: le linee guida dell'International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) individuano quattro stadi progressivi per il T1D (3):

Stadio 1: Presenza di autoanticorpi specifici senza alterazioni glicemiche, in assenza di sintomi evidenti.

Stadio 2: Autoanticorpi presenti insieme a disfunzioni glicemiche rilevabili tramite OGTT, ma ancora asintomatici.

Stadio 3: Manifestazione clinica del diabete con iperglicemia persistente, portando alla diagnosi clinica.

Stadio 4: T1D conclamato, con necessità di terapia insulinica continua per mantenere il controllo glicemico e prevenire complicanze.

Fattori di Rischio: sia fattori genetici sia ambientali giocano un ruolo cruciale nell'insorgenza del T1D. I geni dell'antigene leucocitario umano (HLA) sono fortemente associati al rischio di sviluppare la malattia, in particolare combinazioni di alleli come HLA-DR3 e HLA-DR4, che aumentano la predisposizione al T1D. Tuttavia, circa l'85% dei bambini con T1D non ha una storia familiare della malattia, suggerendo un ruolo rilevante dei fattori ambientali nella patogenesi (4). Questi includono infezioni virali, specifici fattori alimentari e alterazioni del microbiota intestinale, che possono fungere da fattori scatenanti per la risposta autoimmune (1).

Fattori Ambientali e Trigger Autoimmuni: oltre ai fattori genetici, alcuni fattori ambientali sembrano influire sul rischio di T1D. Ad esempio, infezioni virali e cambiamenti nella flora intestinale sono stati correlati con l'aumento del rischio di attivazione autoimmune e con la progressiva distruzione delle cellule beta pancreatiche. In particolare, infezioni da enterovirus sono state identificate come possibili fattori innescanti per il T1D (1).

Obiettivi della Prevenzione e del Monitoraggio: la diagnosi precoce del T1D e lo

screening per la presenza di autoanticorpi possono giocare un ruolo cruciale nella prevenzione e nel monitoraggio della malattia. Implementare interventi preventivi in pazienti con rischio elevato può aiutare a ridurre l'insorgenza di complicanze acute, come la chetoacidosi diabetica (DKA), e a migliorare l'efficacia del trattamento. La DKA è una complicanza acuta del diabete caratterizzata da una triade di iperglicemia, chetoacidosi e squilibrio elettrolitico. I criteri diagnostici includono glicemia  $>11$  mmol/L ( $>200$  mg/dl), pH venoso  $<7,3$  o bicarbonati sierici  $<18$  mmol/L, e chetonemia o chetonuria significative. È causata principalmente da una carenza di insulina associata all'aumento degli ormoni controregolatori (glucagone, catecolamine, cortisolo e ormone della crescita), che porta a iperglicemia, chetosi e acidosi metabolica. La perdita di liquidi ed elettroliti attraverso la diuresi osmotica aggrava la disidratazione e può determinare gravi complicazioni se non trattata tempestivamente.

La definizione di target glicemici, inclusa l'adozione di un intervallo di glicemia target, è fondamentale per la gestione del T1D in età pediatrica, poiché aiuta a evitare complicanze a lungo termine e a migliorare la qualità della vita dei pazienti. Le linee guida ISPAD raccomandano l'uso del monitoraggio continuo del glucosio (CGM) per raggiungere target glicemici specifici e mantenere l'emoglobina glicata (HbA1c) entro livelli di sicurezza ( $<7,0\%$ ) per ridurre i rischi associati a episodi di iperglicemia e ipoglicemia (1,5,6).

## **1.2 Controllo glicemico e complicanze a lungo termine**

Il mantenimento di un controllo glicemico ottimale è essenziale per prevenire le complicanze a lungo termine nei pazienti pediatrici con T1D, migliorando sia la qualità della vita sia la gestione delle complicanze microvascolari e macrovascolari. Secondo le linee guida della International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) del 2022, l'obiettivo è mantenere i livelli di HbA1c al di sotto del 7% (53 mmol/mol), bilanciando la riduzione dei rischi di complicanze con la prevenzione di episodi ipoglicemici severi (1). Le principali complicanze microvascolari comprendono la retinopatia diabetica, la nefropatia diabetica e la neuropatia periferica e autonoma. La retinopatia diabetica, una delle cause principali di perdita della vista, può comparire già in età pediatrica se il controllo glicemico è insufficiente. ISPAD raccomanda screening regolari a partire dai 10 anni o da 2-5 anni dopo la diagnosi di T1D (3). La nefropatia



diabetica, altra complicanza critica, inizia generalmente con la presenza di microalbuminuria; si consiglia un monitoraggio annuale dell'albumina urinaria dagli 11 anni in poi per diagnosticare tempestivamente il danno renale (1). La neuropatia diabetica, benché meno comune in età pediatrica, è correlata alla durata della malattia e all'iperglicemia persistente, richiedendo valutazioni cliniche annuali nei pazienti di lunga durata (4). Anche se le complicanze macrovascolari si sviluppano solitamente in età adulta, alcuni giovani con T1D e alti livelli glicemici protratti possono sviluppare precocemente patologie cardiovascolari, come l'aterosclerosi. Studi evidenziano che una gestione attenta della glicemia e dei livelli lipidici possa ridurre significativamente il rischio di queste complicanze nei pazienti pediatrici (3). L'adozione di uno stile di vita sano, che includa attività fisica regolare e una dieta bilanciata, è un ulteriore fattore protettivo contro i rischi cardiovascolari nei giovani con T1D (5). Una gestione nutrizionale appropriata è cruciale per mantenere il controllo glicemico nei bambini e negli adolescenti con T1D. ISPAD suggerisce una dieta bilanciata, con una distribuzione equilibrata di carboidrati, proteine e grassi per evitare iperglicemia postprandiale (7). La conta dei carboidrati rappresenta una strategia fondamentale per determinare il corretto dosaggio di insulina per ogni pasto, contribuendo alla stabilità glicemica e riducendo il rischio di complicanze micro e macrovascolari (8). Recenti studi, come quello di Antar et al. (9), approfondiscono l'importanza del controllo glicemico e dell'identificazione di nuovi mediatori e target terapeutici. Secondo questo studio, un miglioramento del controllo glicemico e un'attenzione particolare alla regolazione dei mediatori infiammatori possono ridurre l'incidenza di complicanze croniche nel T1D, aprendo nuove possibilità per trattamenti efficaci e specifici (9). Negli ultimi anni, i sistemi di somministrazione automatizzata di insulina, come l'Advanced Hybrid Closed Loop (AHCL), hanno migliorato notevolmente il controllo glicemico nei pazienti pediatrici. Questi sistemi, regolando automaticamente l'insulina basale in base alle variazioni glicemiche, aumentano il tempo trascorso nel range ottimale (TIR) e riducono le oscillazioni glicemiche (10). Con l'uso di sistemi AHCL, si osserva una riduzione dell'HbA1c e un incremento del TIR, dimostrando un potenziale significativo per prevenire le complicanze a lungo termine (4). L'integrazione di queste tecnologie nella gestione clinica è raccomandata per ottimizzare gli outcome nei pazienti pediatrici (1).

### **1.3 Tecnologia MiniMed™ 780G e sistemi AHCL**

La tecnologia MiniMed™ 780G rappresenta un'importante innovazione nella gestione del T1D, particolarmente indicata per bambini e adolescenti. Questo sistema appartiene alla categoria dei sistemi AHCL, che combinano una pompa per insulina con un sensore CGM e algoritmi avanzati in grado di adattare in tempo reale il rilascio di insulina basale e dei boli correttivi (1,10). Grazie a questo funzionamento automatico, il MiniMed™ 780G consente ai pazienti di mantenere i livelli glicemici entro il range target (TIR) con maggiore efficacia, riducendo la frequenza di episodi di iperglicemia e ipoglicemia (10).

Gli studi clinici hanno dimostrato che l'uso del MiniMed™ 780G porta a un miglioramento significativo del TIR, con valori che superano il 70%, e a una riduzione dell'emoglobina glicata. In una sperimentazione multicentrica condotta su bambini e adolescenti con T1D, si è osservata una riduzione dell'HbA1c dal 8,6% al 6,5% nei partecipanti, con un aumento del TIR dal 42,1% al 78,8% (4,10). Questi risultati sottolineano il potenziale del MiniMed™ 780G nel favorire un controllo glicemico ottimale nei pazienti pediatrici, migliorando la loro qualità della vita e riducendo il carico della gestione quotidiana del diabete, grazie alla possibilità di ridurre l'intervento manuale (3,7).

L'algoritmo avanzato integrato nel MiniMed™ 780G permette inoltre una gestione personalizzata e dinamica della glicemia, rispondendo alle variazioni nei livelli glicemici in base all'attività fisica e alle abitudini alimentari. I benefici associati a questo sistema, osservati anche in contesti di vita reale, evidenziano una riduzione della variabilità glicemica e del rischio di complicanze legate a fluttuazioni glicemiche frequenti. Un'analisi di oltre 4000 utenti ha dimostrato che il MiniMed™ 780G è in grado di mantenere la maggior parte dei pazienti con un TIR superiore al 70% e un HbA1c inferiore al 7% senza aumentare il rischio di ipoglicemia (4,5).

In sintesi, l'utilizzo del sistema MiniMed™ 780G AHCL si è dimostrato un'opzione efficace per migliorare gli esiti clinici nei pazienti pediatrici con T1D. La capacità di mantenere un controllo glicemico stabile e minimizzare le escursioni glicemiche rappresenta un'opportunità significativa per prevenire complicanze a lungo termine e migliorare la qualità di vita dei pazienti, riducendo il rischio di complicanze micro- e macrovascolari.

#### **1.4 Ruolo della dieta nella gestione del diabete e nella prevenzione dei CVRF**

L'alimentazione gioca un ruolo fondamentale nella gestione del T1D, influenzando il controllo glicemico e contribuendo alla prevenzione delle complicanze micro- e macrovascolari nel lungo termine. L'approccio nutrizionale per i pazienti pediatrici con T1D mira non solo a mantenere livelli glicemici stabili, ma anche a ottimizzare l'apporto di nutrienti e a minimizzare il rischio di complicanze cardiovascolari. È dimostrato che una dieta varia ed equilibrata può ridurre la resistenza insulinica e prevenire l'accumulo di grasso viscerale, che rappresenta un importante fattore di rischio per le complicanze cardiovascolari (7,8).

La gestione dei carboidrati (CHO) è un elemento cruciale nel controllo del T1D. La conta dei carboidrati è una strategia dietetica ampiamente utilizzata nella gestione del T1D che consente ai pazienti di regolare le dosi di insulina in base alla quantità di carboidrati consumati durante i pasti. Questo approccio si basa sulla stima precisa del contenuto di carboidrati degli alimenti, espressa in grammi, e sull'applicazione di un rapporto insulina-carboidrati (ICR), che indica quante unità di insulina sono necessarie per metabolizzare una determinata quantità di carboidrati. La conta dei carboidrati migliora il controllo glicemico postprandiale, riduce la variabilità glicemica e favorisce un maggiore coinvolgimento attivo del paziente nella gestione della terapia. L'accuratezza della conta è essenziale e richiede un'adeguata educazione alimentare, spesso supportata da strumenti come bilance alimentari, applicazioni digitali e tabelle nutrizionali (11). Diversi studi hanno evidenziato l'importanza di un apporto controllato e bilanciato di carboidrati, sia in termini di qualità sia di quantità (7). Una dieta che includa principalmente carboidrati complessi e a basso indice glicemico (GI) contribuisce a mantenere stabili i livelli di glucosio nel sangue e riduce le oscillazioni glicemiche. Inoltre, l'adozione della dieta mediterranea, caratterizzata da un alto contenuto di fibre, grassi insaturi e antiossidanti, ha dimostrato di migliorare il profilo lipidico e ridurre i marker infiammatori, supportando la prevenzione cardiovascolare nei giovani con T1D (12).

L'indice glicemico e il carico glicemico (GL) sono parametri importanti per valutare l'impatto glicemico dei carboidrati consumati. Il GI rappresenta la velocità con cui i carboidrati di un alimento aumentano la glicemia rispetto a un alimento di

riferimento, mentre il GL tiene conto sia del GI che della quantità di carboidrati presenti in una porzione, fornendo un'indicazione più precisa dell'effetto complessivo di un pasto. Una dieta a basso GI/GL, ricca di carboidrati complessi e fibre, è associata a una maggiore stabilità glicemica e a una riduzione della variabilità glicemica. Questo effetto benefico è amplificato quando la dieta include proteine e grassi sani, come quelli monoinsaturi, che rallentano l'assorbimento dei carboidrati e riducono i picchi glicemici postprandiali. Le linee guida ISPAD raccomandano, infatti, un approccio dietetico che bilanci carboidrati complessi, grassi sani e proteine, al fine di migliorare il profilo lipidico e ridurre il rischio di iperglicemia e ipoglicemia (7,13,14).

Oltre a GI e GL, l'assunzione di fibre alimentari è particolarmente raccomandata per migliorare il controllo glicemico e ridurre la variabilità glicemica. Le fibre rallentano l'assorbimento dei carboidrati, limitando i picchi glicemici postprandiali e stabilizzando la glicemia. Un adeguato apporto di fibre, infatti, è associato a un miglioramento del tempo trascorso nel TIR e a una riduzione dei livelli di HbA1c, con potenziali benefici nella prevenzione delle complicanze a lungo termine (15).

Anche i grassi svolgono un ruolo importante nella gestione del T1D e nella prevenzione cardiovascolare. Il consumo moderato di grassi sani, come i monoinsaturi e polinsaturi, ha effetti positivi sul profilo lipidico e può ridurre il rischio di malattie cardiovascolari. È invece raccomandato limitare l'assunzione di grassi saturi e trans, che sono associati all'aterosclerosi precoce e a un aumentato rischio di complicanze cardiovascolari. In sintesi, una dieta bilanciata, con un rapporto adeguato di carboidrati, proteine e grassi, rappresenta una strategia essenziale per una gestione integrata del T1D nei giovani e per la prevenzione delle complicanze cardiovascolari nel lungo termine (5,16).

## **PARTE SECONDA**

### **2. Revisione della letteratura**

#### **2.1 Tecnologie per il monitoraggio del diabete mellito di tipo 1: i sistemi AHCL**

Negli ultimi anni, si sono verificati notevoli progressi nella gestione del T1D grazie

allo sviluppo di tecnologie avanzate. Tra queste, i sistemi di somministrazione automatizzata di insulina (AID), e in particolare i sistemi AHCL, rappresentano un'importante innovazione per il miglioramento del controllo glicemico. Gli AHCL integrano una pompa per insulina con un sensore CGM, creando una pompa aumentata da sensore (SAP). Tale sistema è in grado di regolare automaticamente il tasso di insulina basale e somministrare boli correttivi per mantenere i livelli glicemici all'interno di un intervallo predefinito, riducendo il rischio di episodi di ipoglicemia e iperglicemia. La regolazione automatizzata dell'insulina, facilitata da un algoritmo di controllo avanzato, consente di migliorare l'adesione alla terapia e di ridurre l'onere gestionale per i pazienti e le loro famiglie, migliorando complessivamente la qualità della vita dei pazienti pediatrici e adulti con T1D (17).

Il sistema MiniMed™ 780G è attualmente uno dei dispositivi AHCL più avanzati. Destinato a pazienti di età superiore ai sei anni, questo dispositivo si è rivelato sicuro ed efficace nel migliorare il controllo glicemico senza incrementare il rischio di ipoglicemia. In un'analisi su larga scala condotta su 4120 utenti, è stato dimostrato che l'80% dei pazienti ha raggiunto un tempo nell'intervallo glicemico target (TIR) superiore al 70%, con una riduzione significativa dell' HbA1c sotto la soglia del 7%. Questi dati evidenziano come l'uso del MiniMed™ 780G in contesti reali possa offrire un notevole miglioramento nel controllo glicemico dei pazienti pediatrici, riducendo anche la variabilità glicemica (18).

In uno studio multicentrico randomizzato di sei mesi, condotto da Brown e colleghi (17), il sistema AHCL ha dimostrato di migliorare significativamente il TIR rispetto alla terapia convenzionale. Lo studio ha incluso pazienti pediatrici e adolescenti, mostrando come l'utilizzo di AHCL possa ridurre le fluttuazioni glicemiche e migliorare i risultati clinici a lungo termine. Inoltre, una revisione sistematica di Weisman et al. ha confermato l'efficacia del sistema AHCL, evidenziando miglioramenti consistenti nel controllo glicemico e una riduzione del carico psicologico per i pazienti e le famiglie, aspetti che facilitano una migliore adesione alla terapia (19).

La letteratura indica che i sistemi AHCL non sono esenti da limitazioni. Nonostante i benefici in termini di automazione e qualità della vita, i costi elevati e la complessità del dispositivo possono rappresentare barriere per l'accesso e l'aderenza al trattamento. La necessità di frequenti calibrazioni e di un supporto educativo continuo per garantire una

gestione ottimale del sistema, sottolinea l'importanza di un adeguato programma formativo e di un'assistenza continua ai pazienti e alle loro famiglie (10). Anche Piccini et al. hanno rilevato che l'efficacia del sistema AHCL può essere influenzata dalle variazioni individuali nel comportamento e nella gestione del dispositivo, suggerendo la necessità di personalizzare l'approccio educativo per massimizzare i risultati clinici (20).

Nel complesso, i sistemi AHCL come il MiniMed™ 780G rappresentano un'importante risorsa per la gestione del T1D, con il potenziale di migliorare significativamente il controllo glicemico e la qualità della vita dei pazienti pediatrici.

### **2.1.1 Benefici e limiti del sistema AHCL**

I sistemi Advanced Hybrid Closed Loop (AHCL) rappresentano una delle innovazioni tecnologiche più avanzate per la gestione del diabete di tipo 1 (T1D), particolarmente utili per la popolazione pediatrica. Uno dei principali benefici del sistema AHCL è la capacità di monitorare e regolare l'erogazione dell'insulina in tempo reale, automatizzando molte delle decisioni terapeutiche quotidiane e riducendo così il carico di gestione per i pazienti e le loro famiglie. Il sistema MiniMed™ 780G è attualmente uno dei dispositivi più avanzati in commercio, e integra un sistema CGM con una pompa per insulina e algoritmi intelligenti che modulano l'erogazione insulinica basale e somministrano automaticamente boli correttivi in risposta alle variazioni glicemiche (10).

Uno studio sul “Real-World Performance of the MiniMed™ 780G System” ha dimostrato che questo sistema è associato a un aumento significativo del TIR e a una riduzione dei livelli di HbA1c nei pazienti pediatrici. Questi risultati sono particolarmente evidenti nelle fasce di età più giovani, che tendono a beneficiare maggiormente dell'automazione delle decisioni insuliniche. Inoltre, l'automazione riduce notevolmente il peso della gestione manuale della terapia, migliorando l'aderenza e la qualità della vita sia dei pazienti che dei loro caregiver (18).

Un altro aspetto positivo è l'impatto psicologico: l'uso del sistema AHCL è stato associato a una riduzione dei livelli di ansia e stress legati alla gestione del T1D. Uno studio dedicato agli esiti psicosociali conseguenti all'uso del sistema ibrido avanzato a ciclo chiuso, nei bambini e negli adolescenti con T1D, ha riportato che i caregiver dei

pazienti pediatrici percepiscono una diminuzione dell'onere psicologico e un miglioramento generale nella qualità della vita familiare, poiché l'automazione dei processi riduce la costante preoccupazione per il monitoraggio glicemico e la somministrazione dell'insulina (21).

Tuttavia, nonostante i numerosi vantaggi, i sistemi AHCL presentano anche alcuni limiti significativi. Uno dei principali svantaggi è il costo elevato sia dell'acquisto che della manutenzione del dispositivo, che può limitare l'accessibilità per alcune famiglie. Inoltre, il sistema richiede competenze tecniche per la gestione e l'eventuale risoluzione di problemi tecnici, che possono rappresentare una barriera per l'uso ottimale. Le linee guida ISPAD 2022 forniscono indicazioni dettagliate sugli aspetti pratici e sui requisiti di calibrazione del sistema AHCL, sottolineando la necessità di una calibrazione frequente per garantire l'accuratezza dei dati glicemici e un uso efficiente del dispositivo.

Infine, è importante considerare che l'efficacia del sistema può essere influenzata da variabili esterne, come l'aderenza del paziente e del caregiver alle raccomandazioni di gestione del dispositivo e il supporto educativo continuo. L'ISPAD suggerisce che l'educazione e il supporto formativo siano essenziali per massimizzare i benefici del sistema AHCL, aiutando i pazienti e le loro famiglie a utilizzare il dispositivo in modo ottimale e a comprendere l'importanza della calibrazione e del monitoraggio regolare (11,22).

In sintesi, i sistemi AHCL, e in particolare il MiniMed™ 780G, offrono una combinazione di miglioramenti clinici e psicosociali per la gestione del T1D nei bambini e adolescenti. Tuttavia, le barriere economiche e tecniche e la necessità di un supporto educativo continuo restano aspetti critici che devono essere affrontati per garantirne un uso più ampio e ottimizzato.

## **2.2 Composizione dietetica e controllo glicemico**

La composizione della dieta rappresenta un aspetto cruciale nella gestione del T1D, poiché influisce direttamente sulla risposta glicemica e sul controllo glicemico complessivo. Numerosi studi hanno dimostrato che una distribuzione equilibrata dei macronutrienti e un'adeguata qualità dietetica possono aiutare a stabilizzare i livelli glicemici, riducendo la variabilità e migliorando il TIR. In particolare, un consumo elevato di fibre è associato a una riduzione della glicemia postprandiale e a una migliorata

variabilità glicemica, contribuendo a un maggiore controllo glicemico complessivo (1,3).

L'apporto di proteine e grassi, soprattutto se consumati in combinazione con i carboidrati, può rallentare l'assorbimento del glucosio, riducendo i picchi glicemici postprandiali. Questo effetto è particolarmente rilevante per i bambini e adolescenti con T1D, poiché aiuta a gestire le fluttuazioni glicemiche che spesso seguono i pasti (4,5). Studi longitudinali indicano che una dieta di alta qualità, ricca di alimenti integrali, frutta, verdura e fibre, è associata a un migliore controllo glicemico nei giovani con T1D (3,7).

Modelli alimentari specifici, come la dieta mediterranea, si sono dimostrati efficaci nel migliorare il controllo glicemico e la variabilità della glicemia nei pazienti con T1D. La dieta mediterranea, caratterizzata da un alto consumo di fibre, grassi insaturi e antiossidanti, promuove una risposta glicemica più stabile e riduce il rischio di complicanze cardiovascolari (8,9). Questo modello alimentare ha dimostrato di essere particolarmente benefico negli adolescenti, favorendo non solo il controllo glicemico ma anche il benessere generale.

Gli studi sui comportamenti alimentari nei giovani con T1D evidenziano inoltre che i pattern dietetici regolari e l'aderenza alle raccomandazioni nutrizionali, come quelle espresse nelle linee guida italiane per un'alimentazione sana, contribuiscono a raggiungere obiettivi glicemici e a prevenire le complicanze a lungo termine (10,12).

### **2.2.1 Effetto di fibre, grassi e proteine sui parametri glicemici**

La composizione dietetica svolge un ruolo cruciale nel modulare i parametri glicemici nei pazienti con T1D, influenzando la variabilità glicemica, il TIR e la gestione complessiva del glucosio. In particolare, le fibre, i grassi e le proteine hanno dimostrato di influire sulla risposta glicemica postprandiale e sulla stabilità dei livelli glicemici.

Le fibre alimentari, specialmente quelle solubili provenienti da fonti integrali e a basso indice glicemico, migliorano la gestione del controllo glicemico nei giovani con T1D. La loro capacità di rallentare l'assorbimento dei carboidrati riduce i picchi di glucosio postprandiali e contribuisce a una minore variabilità glicemica, come indicato dalle ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022 (7). L'assunzione di fibre sembra correlata con una maggiore stabilità glicemica, poiché aumenta il TIR e riduce il rischio di iper- e ipoglicemia. Uno studio ha rilevato che un maggior apporto di fibre nella dieta è associato a una glicemia postprandiale più bassa, favorendo un miglior controllo



glicemico complessivo e una riduzione della variabilità glicemica (9).

Inoltre, una dieta ricca di fibre alimentari può supportare la salute intestinale, aspetto che a sua volta contribuisce indirettamente a migliorare il controllo metabolico e la salute cardiovascolare nei pazienti con T1D. Ad esempio, lo studio The Mediterranean Diet for Adolescents with Type 1 Diabetes ha dimostrato che un'alimentazione caratterizzata da un alto contenuto di fibre e grassi sani, come quelli monoinsaturi, è associata a un incremento del TIR, una riduzione della pressione diastolica e una diminuzione dei livelli di colesterolo LDL nei giovani con T1D (9).

I grassi influenzano i parametri glicemici attraverso il rallentamento dello svuotamento gastrico e l'assorbimento del glucosio. Grassi monoinsaturi, come quelli presenti nella dieta mediterranea, hanno un effetto positivo sul controllo glicemico e sul profilo lipidico. Tuttavia, i pasti con un alto contenuto di grassi, in particolare grassi saturi, possono indurre un aumento glicemico ritardato, prolungando i livelli elevati di glicemia nel tempo. Le ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022 suggeriscono che una corretta assunzione di grassi sani può ridurre le fluttuazioni glicemiche durante e dopo l'attività fisica, migliorando il controllo glicemico complessivo (23).

Uno studio sul rapporto tra alimentazione e rischio cardiovascolare ha evidenziato che un elevato apporto di grassi saturi è associato a un peggioramento del controllo glicemico e a un aumento del rischio cardiovascolare. Ridurre l'apporto di grassi saturi e aumentare i grassi insaturi contribuisce a ottimizzare il controllo metabolico, favorendo una migliore qualità della vita per i pazienti pediatrici (7,24).

Le proteine influenzano i livelli glicemici, soprattutto quando vengono consumate insieme ai carboidrati. Anche se non aumentano direttamente la glicemia, possono stimolare la secrezione di glucagone, incrementando così la produzione epatica di glucosio. Questo effetto è più evidente nei pasti con elevato apporto proteico, dove si osserva un aumento dei livelli di glucosio a distanza di alcune ore dal pasto. Studi evidenziano che includere proteine nei pasti può stabilizzare la glicemia postprandiale, contribuendo a una gestione più efficace dei livelli glicemici immediati, aspetto particolarmente rilevante per i pazienti pediatrici, poiché aiuta a mantenere la glicemia entro il range ottimale (12,25).

Un equilibrio appropriato tra fibre, grassi e proteine è essenziale per ottimizzare i

parametri glicemici nei pazienti con T1D. Un approccio dietetico personalizzato, basato sulla composizione dei macronutrienti, può contribuire a migliorare la gestione glicemica e a ridurre il rischio di complicanze a lungo termine. La letteratura suggerisce che una maggiore consapevolezza dell'effetto dei macronutrienti sui livelli glicemici può facilitare un miglioramento dell'autogestione del T1D, potenziando così il controllo glicemico e il benessere complessivo dei pazienti.

### **2.2.2 Effetto di carboidrati complessi e zuccheri sui parametri glicemici**

L'assunzione di carboidrati è un determinante cruciale della variabilità glicemica nei pazienti con T1D, poiché influenza direttamente i livelli glicemici postprandiali e il controllo complessivo del glucosio. La gestione glicemica in pazienti con T1D richiede quindi una scelta accurata della tipologia di carboidrati e una distribuzione strategica nel corso della giornata, privilegiando alimenti che contengano carboidrati complessi ed a basso carico glicemico, per mantenere la glicemia entro il range target e ridurre le oscillazioni glicemiche .

I carboidrati complessi, specialmente se provenienti da fonti a basso carico glicemico e ricchi di fibre, sono stati associati a un miglioramento della risposta glicemica postprandiale e a una minore variabilità glicemica (10). Uno studio multicentrico ha dimostrato che un consumo di carboidrati compreso tra il 40% e il 44% dell'intake calorico totale era correlato a un miglior controllo glicemico, aumentando la probabilità di mantenere la glicemia entro il range target di 70-180 mg/dL. Questo livello di assunzione si è dimostrato efficace nel ridurre i picchi glicemici e nel favorire una maggiore stabilità postprandiale rispetto a consumi più elevati. L'adozione di una dieta ispirata alla dieta mediterranea, caratterizzata da carboidrati complessi, un alto contenuto di fibre e grassi sani, ha evidenziato un aumento significativo del TIR e una riduzione della pressione diastolica e dei livelli di colesterolo LDL nei giovani con T1D (9).

Le linee guida ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) raccomandano un'assunzione bilanciata di carboidrati, con un'enfasi su quelli a basso indice glicemico e fonti alimentari ricche di fibre, per ridurre il rischio di iperglicemia postprandiale e migliorare il controllo glicemico (5). Uno studio ha anche rilevato come un maggior apporto di fibre sia stato associato a una minore incidenza di picchi glicemici e a una riduzione della variabilità glicemica, suggerendo l'importanza di una dieta ricca di

fibres per la gestione del T1D.

Gli zuccheri semplici, a causa della loro rapida digeribilità, provocano fluttuazioni glicemiche significative e sono stati correlati a una maggiore incidenza di episodi iperglicemici. Ayano-Takahara et al. hanno osservato che un maggiore apporto di carboidrati totali era associato a una minore incidenza di iperglicemia ( $r = -0.50$ ,  $p = 0.003$ ), suggerendo che un adeguato bilanciamento tra carboidrati complessi e semplici possa ridurre il rischio di picchi glicemici elevati (8,26). D'altra parte, una dieta ricca di zuccheri semplici ha dimostrato di aumentare la glicemia media, riducendo il TIR complessivo dei pazienti, rendendo evidente la necessità di limitare l'assunzione di zuccheri nella gestione del T1D (27,28).

Per mitigare l'effetto glicemico degli zuccheri semplici, uno studio ha proposto l'uso di un secondo bolo di insulina per ottimizzare il profilo glicemico postprandiale negli adolescenti con T1D. Questo approccio innovativo ha dimostrato che un secondo bolo potrebbe essere efficace nel ridurre i picchi glicemici postprandiali legati al consumo di zuccheri semplici, evidenziando l'importanza di strategie personalizzate per migliorare il controllo glicemico (25,26).

La letteratura offre risultati contrastanti sull'assunzione ottimale di carboidrati per i pazienti con T1D. Mentre alcuni studi evidenziano che un maggiore apporto di carboidrati totali può migliorare il TIR, altri sottolineano l'importanza di ridurre l'assunzione di zuccheri semplici per limitare le fluttuazioni glicemiche e ottimizzare il controllo del glucosio (6,24). Un approccio personalizzato basato su strumenti di monitoraggio glicemico continuo potrebbe rappresentare la soluzione più efficace, consentendo un adeguamento dell'assunzione di carboidrati in base alle risposte glicemiche individuali.

Un apporto moderato di carboidrati complessi, associato a una riduzione dell'assunzione di zuccheri semplici, appare ideale per migliorare i parametri glicemici nei pazienti con T1D. L'adozione del conteggio dei carboidrati e l'utilizzo di strategie innovative, come i boli multipli, possono ulteriormente supportare un controllo glicemico ottimale. La letteratura e le linee guida ISPAD evidenziano che la dieta mediterranea, ricca di carboidrati complessi e grassi sani, favorisce il controllo glicemico e riduce i rischi cardiovascolari. Tuttavia, data la variabilità dei risultati, la gestione dell'assunzione di carboidrati dovrebbe essere adattata alle esigenze individuali per garantire un equilibrio ottimale e sostenibile nella gestione del T1D.

### **2.2.3 Modelli alimentari (dieta mediterranea)**

La dieta mediterranea è ampiamente riconosciuta per i suoi benefici sulla salute cardiovascolare e metabolica, e rappresenta uno dei modelli alimentari meglio studiati al mondo. La sua diffusione a livello scientifico iniziò con il Seven Countries Study, uno studio pionieristico condotto negli anni '50 dal fisiologo americano Ancel Keys. Questo studio multicentrico confrontò le abitudini alimentari e i rischi cardiovascolari in diverse popolazioni e dimostrò che le popolazioni mediterranee, come quelle italiane e greche, avevano tassi di malattie cardiovascolari significativamente inferiori rispetto a quelle dei paesi del Nord Europa e degli Stati Uniti, grazie a un'alimentazione ricca di alimenti vegetali, olio d'oliva e pesce.

I meccanismi di azione della dieta mediterranea:

- Fibra alimentare: La dieta mediterranea è naturalmente ricca di fibre grazie all'elevato consumo di verdure, frutta, legumi e cereali integrali

- Grassi insaturi e olio d'oliva: L'olio d'oliva, principale fonte di grassi nella dieta mediterranea, è composto prevalentemente da acidi grassi monoinsaturi.

[L'utilità di mantenere corretti apporti di fibra e di grassi benefici, nell'alimentazione della popolazione, in particolare nella parte affetta da T1D è già stata ampiamente trattata nei capitoli precedenti.]

- Antiossidanti e polifenoli: La dieta mediterranea è ricca di composti antiossidanti derivati principalmente da frutta, verdura e olio d'oliva. Questi composti proteggono le cellule dallo stress ossidativo e hanno effetti antinfiammatori che possono ridurre il rischio di complicanze microvascolari e macrovascolari nei giovani pazienti con T1D (7,25,29).

Altri modelli alimentari, ad esempio la dieta a basso indice glicemico) e carico glicemico, come indicato dalle linee guida ISPAD, sono spesso raccomandate per i pazienti con T1D, poiché riducono i picchi glicemici postprandiali e migliorano la variabilità glicemica. Tuttavia, tali diete possono risultare restrittive a lungo termine e talvolta difficili da seguire. La dieta mediterranea, pur essendo prevalentemente a basso indice glicemico, offre una maggiore varietà e una struttura più flessibile, il che può migliorare l'aderenza dei pazienti nel lungo periodo. Gli studi comparativi indicano che la dieta mediterranea è associata a un controllo glicemico paragonabile, ma con benefici

aggiuntivi sul profilo lipidico e sulla riduzione dei marker infiammatori, non sempre evidenti con le diete a basso GI/GL (7,30).

La Western diet, invece, è in netto contrasto con la Mediterranean diet: è caratterizzata da un elevato consumo di zuccheri, grassi saturi e alimenti ultra-processati, che favoriscono i picchi glicemici e aumentano il rischio di obesità e dislipidemie, peggiorando il controllo glicemico e aumentando il rischio cardiovascolare nei pazienti con T1D. La dieta mediterranea si dimostra superiore in quanto promuove alimenti non raffinati e grassi sani, contribuendo alla prevenzione delle complicanze e al miglioramento della qualità della vita (6,12,24).

Numerosi studi hanno analizzato l'efficacia della dieta mediterranea nei pazienti con T1D, evidenziando risultati promettenti in termini di controllo glicemico e riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare. Uno studio prospettico su adolescenti con T1D ha mostrato che l'adozione della dieta mediterranea per un periodo di sei mesi ha portato a un significativo miglioramento del TIR, nonché a una riduzione dei livelli di colesterolo LDL e della pressione diastolica. Questi risultati suggeriscono che la dieta mediterranea può essere un modello alimentare efficace per la gestione del T1D e per la prevenzione delle complicanze cardiovascolari (6).

Un ulteriore studio ha confrontato la dieta mediterranea con diete a basso GI e GL in pazienti pediatriche con T1D, dimostrando che entrambi i modelli alimentari hanno migliorato il controllo glicemico, ma la dieta mediterranea ha avuto effetti aggiuntivi sul miglioramento del profilo lipidico e sul ridotto rischio di infiammazione cronica, due importanti fattori nella prevenzione delle complicanze a lungo termine (27,28).

La dieta mediterranea rappresenta un modello alimentare equilibrato e sostenibile, particolarmente adatto per i pazienti con T1D, poiché migliora il controllo glicemico, favorisce la salute cardiovascolare e offre una struttura flessibile e varia, che ne facilita l'aderenza nel tempo. A differenza di altre diete più restrittive, la dieta mediterranea fornisce una combinazione ottimale di nutrienti, promuovendo un apporto adeguato di fibre, grassi sani e antiossidanti. Integrare i principi della dieta mediterranea nella gestione nutrizionale del T1D potrebbe contribuire a migliorare la qualità della vita dei pazienti e a ridurre il rischio di complicanze associate al diabete.

### **2.3 Dieta e fattori di rischio cardiovascolare**

La relazione tra alimentazione e fattori di rischio cardiovascolare (CVRF) nei pazienti con T1D è ormai ampiamente riconosciuta. Nei giovani con T1D, la prevenzione delle complicanze micro- e macrovascolari rappresenta un obiettivo fondamentale della gestione nutrizionale, poiché l'insorgenza precoce di alterazioni metaboliche può aumentare il rischio cardiovascolare a lungo termine (5).

Ridurre il consumo di grassi saturi e zuccheri raffinati e aumentare l'apporto di fibre può migliorare il profilo metabolico, contribuendo alla prevenzione dell'accumulo di grasso viscerale, un noto predittore di rischio cardiovascolare. Il rapporto vita-altezza (WHtR) è un parametro utile nella valutazione del rischio cardiovascolare nei giovani con T1D. WHtR, infatti, è un indice predittivo di complicanze cardiovascolari che tiene conto della distribuzione del grasso corporeo. Studi dimostrano che un WHtR superiore a 0.5 è correlato a un aumento del rischio di aterosclerosi precoce e altre complicanze metaboliche. Questo indice è semplice da calcolare e fornisce informazioni complementari rispetto all'indice di massa corporea (BMI), permettendo una valutazione più accurata del rischio cardiovascolare nei pazienti pediatrici con T1D.

L'accumulo di grasso viscerale, spesso indicato da un WHtR elevato, è associato a un aumento dei livelli di infiammazione cronica e a un peggioramento del controllo glicemico. Un'alimentazione equilibrata, basata su carboidrati complessi e grassi sani, e un'attività fisica regolare possono contribuire a ridurre il WHtR e, di conseguenza, il rischio cardiovascolare nei giovani pazienti (16,31).

Un altro aspetto cruciale nella gestione dei CVRF è l'integrazione dell'attività fisica con un'alimentazione equilibrata. L'esercizio regolare migliora la sensibilità insulinica e riduce i livelli di glucosio e lipidi plasmatici, mentre una dieta ricca di fibre e povera di grassi saturi potenzia ulteriormente questi effetti benefici. L'interazione tra dieta ed esercizio fisico è particolarmente importante nei pazienti pediatrici, in quanto contribuisce a mantenere un peso corporeo sano e a migliorare i parametri cardiovascolari (23). La systematic review di Marlow et al., del 2024, ha evidenziato che l'intervento sui comportamenti alimentari, come la riduzione dell'assunzione di grassi saturi e l'aumento del consumo di fibre, può migliorare il profilo lipidico e ridurre l'accumulo di grasso corporeo (32).

Il profilo lipidico alterato, caratterizzato da livelli elevati di colesterolo LDL e trigliceridi e da bassi livelli di colesterolo HDL, è un importante predittore di rischio

cardiovascolare nei pazienti con T1D. Le linee guida ISPAD del 2018 evidenziano che un controllo inadeguato del glucosio e una dieta ricca di grassi saturi possono aggravare queste alterazioni. Un'analisi recente ha evidenziato che l'introduzione di grassi sani, come quelli monoinsaturi e polinsaturi, può migliorare significativamente il colesterolo HDL e ridurre il colesterolo LDL, contribuendo a una protezione cardiovascolare (16,33).

Inoltre, l'aderenza a modelli dietetici come la dieta mediterranea, ricchi di grassi insaturi e antiossidanti, è stata associata a un miglioramento del profilo lipidico e a una riduzione dei marker infiammatori. L'assunzione di alimenti come pesce, olio d'oliva, frutta secca e semi dovrebbe quindi essere promossa per ridurre il rischio cardiovascolare nei giovani con T1D.

Lo stress ossidativo e l'infiammazione cronica sono stati identificati come meccanismi centrali nello sviluppo delle complicanze vascolari nei pazienti con T1D. Una dieta ricca di antiossidanti, come quella mediterranea, può contribuire a ridurre i livelli di marker infiammatori come la proteina C-reattiva (CRP) e l'interleuchina-6 (IL-6), migliorando così la salute cardiovascolare. Gli studi hanno dimostrato che l'integrazione di alimenti ricchi di polifenoli, come frutta, verdura e tè verde, può avere un effetto protettivo contro il danno vascolare precoce nei giovani con T1D (31).

La letteratura sottolinea l'importanza di un approccio dietetico personalizzato nella gestione dei CVRF nei pazienti con T1D. L'intervento nutrizionale dovrebbe essere mirato non solo al miglioramento del controllo glicemico, ma anche alla modulazione dei fattori di rischio cardiovascolare attraverso una dieta equilibrata e bilanciata. Strategie come il monitoraggio regolare del profilo lipidico e dei marker infiammatori, insieme a un'educazione alimentare continua, possono contribuire a una gestione ottimale dei rischi cardiovascolari e alla prevenzione delle complicanze a lungo termine (11,34).

### **2.3.1 Effetti di diversi tipi di grassi e zuccheri sui CVRF**

La gestione nutrizionale dei bambini e adolescenti con T1D è cruciale per ridurre il rischio cardiovascolare, dato che i macronutrienti influenzano significativamente il metabolismo e i marcatori di rischio. Grassi e zuccheri svolgono un ruolo primario nel modellare il profilo lipidico, il controllo glicemico e l'infiammazione (15,16,24).

Gli acidi grassi saturi sono associati a un aumento del colesterolo LDL e del colesterolo non-HDL, aggravando il rischio cardiovascolare. È stato dimostrato che un consumo superiore al 10% delle calorie totali proveniente da grassi saturi contribuisce a peggiorare il profilo lipidico e ad aumentare i marker di infiammazione (15,35). Viceversa, l'inclusione di grassi insaturi, come quelli contenuti in olio d'oliva, avocado e pesce, migliora i livelli di colesterolo HDL, riducendo i fattori di rischio cardiovascolare (15,24).

Una dieta mediterranea, caratterizzata da un elevato apporto di grassi insaturi e fibre, è associata a una riduzione significativa del CVRF nei giovani con T1D, migliorando il controllo metabolico e prevenendo l'accumulo di grasso viscerale (15,29).

Gli zuccheri semplici, soprattutto quelli aggiunti, sono correlati a un aumento dell'HbA1c, dei trigliceridi e del grasso corporeo, peggiorando il rischio cardiovascolare. Nei bambini con T1D, un consumo regolare di snack dolci e bevande zuccherate è stato associato a un peggioramento della glicemia e a un aumento del colesterolo LDL.

L'adozione di carboidrati complessi a basso indice glicemico, come cereali integrali e legumi, riduce le fluttuazioni glicemiche, migliorando il profilo lipidico e riducendo i marker infiammatori. Questo approccio si rivela essenziale per mantenere una dieta bilanciata, che tenga sotto controllo i livelli glicemici e lipidici (15,24,35,36).

Le fibre alimentari giocano un ruolo protettivo significativo nel migliorare il controllo glicemico, ridurre i livelli di colesterolo LDL e non-HDL e diminuire i marker infiammatori. Gli studi dimostrano che incrementare l'apporto di fibre fino a 35 g al giorno è associato a una riduzione del rischio di mortalità cardiovascolare e a un miglioramento del controllo metabolico, indipendentemente dal tipo di diabete.

Incrementare l'apporto di fibre alimentari di almeno 15 g al giorno, favorendo cereali integrali e legumi, per migliorare il controllo glicemico e ridurre i CVRF.

Limitare i grassi saturi a meno del 10% delle calorie totali, privilegiando fonti di grassi insaturi, come pesce, noci e olio extravergine d'oliva.

Promuovere un consumo regolare di carboidrati complessi a basso indice glicemico, riducendo al minimo zuccheri semplici e snack dolci, per migliorare il



profilo lipidico e ridurre le fluttuazioni glicemiche.

La qualità e la quantità dei macronutrienti nella dieta influenzano in modo significativo il rischio cardiovascolare nei bambini e adolescenti con T1D. Un approccio dietetico bilanciato, basato su grassi insaturi, carboidrati complessi e fibre alimentari, rappresenta una strategia efficace per ridurre i CVRF e migliorare la salute metabolica (15,24,35).

## **PARTE TERZA**

### **3. Scopi dello studio**

#### **3.1 Scopo primario**

Negli ultimi anni, la ricerca sull'associazione tra l'assunzione di nutrienti e le metriche del monitoraggio continuo della glicemia (CGM) è stata piuttosto limitata. Tuttavia, studi preliminari hanno suggerito che la qualità complessiva della dieta e la distribuzione dei macronutrienti possono avere un impatto significativo sul controllo glicemico nei giovani con diabete di tipo 1 (T1D). Nansel et al. hanno, per esempio, dimostrato che una dieta ricca di alimenti integrali, fibre e carboidrati e con un basso indice glicemico e grassi insaturi è associata a un controllo glicemico migliore (23). In aggiunta, Ayano-Takahara S et al. hanno evidenziato come un maggiore apporto di carboidrati sia positivamente correlato al tempo trascorso nell'intervallo glicemico ottimale (TIR) negli adulti con T1D (24). Anche modelli alimentari che prevedono pasti regolari e una diminuzione della frequenza degli spuntini sembrano migliorare gli esiti glicemici e la qualità della dieta nei bambini con T1D.

L'obiettivo principale di questa tesi è verificare l'ipotesi che la composizione della dieta, includendo fibre, carboidrati, grassi e proteine, colesterolo e tipologia lipidica influisca in maniera significativa sulle metriche del CGM e sui fattori di rischio cardiovascolare nei giovani con T1D che utilizzano sistemi ibridi di somministrazione di insulina a circuito chiuso (AHCL). Si prevede che una dieta caratterizzata da un alto contenuto di grassi e da un basso apporto di fibre richieda un maggiore fabbisogno di insulina e sia associata a un TIR più basso e/o a un TAR più alto. Inoltre, una dieta ricca di

grassi potrebbe essere correlata ad un indice di massa corporea standardizzato (BMI-SDS) più elevato, tenendo conto dei fattori confondenti. La ricerca intende esplorare come tali variabili dietetiche influenzino le metriche glicemiche e i fattori di rischio cardiovascolare nella popolazione studiata.

### **3.2 Scopo secondario**

Un ulteriore obiettivo di questa tesi è esplorare l'associazione tra le abitudini alimentari e le metriche del CGM nei giovani con T1D che utilizzano sistemi AHCL. Questo studio mira a fornire una comprensione dettagliata dell'influenza data dalla routine nei pasti sul controllo glicemico, con l'obiettivo di contribuire allo sviluppo di strategie nutrizionali ottimizzate per i giovani affetti da T1D. Si auspica che i risultati ottenuti possano migliorare le pratiche cliniche e offrire indicazioni pratiche per i pazienti e i professionisti sanitari, al fine di ottimizzare il controllo glicemico e ridurre i rischi associati al T1D. Non è ad esempio ancora chiaro come in questi sistemi ibridi la quantità dei carboidrati espressa in percentuale sull'apporto calorico influenzi il TIR e il fabbisogno di insulina.

In conclusione, questa tesi si propone di colmare il gap esistente nella letteratura scientifica riguardo all'associazione tra dieta e controllo glicemico nei giovani con T1D che utilizzano sistemi AHCL, offrendo nuove prospettive e contributi significativi nel campo della gestione nutrizionale del diabete di tipo 1. Lo studio si propone di analizzare in dettaglio come la composizione dei pasti e i modelli alimentari possano influenzare le metriche di variabilità glicemica, il tempo trascorso nell'intervallo glicemico ottimale e altri fattori di rischio correlati, fornendo una base solida per future ricerche e interventi clinici.

## **PARTE QUARTA**

### **4. Materiali e Metodi**

#### **4.1 Partecipanti**

Tra il 2023 ed il 2024 sono stati reclutati 30 bambini e giovani: 12 femmine e 18

maschi affetti da diabete di tipo 1 in terapia insulinica con il sistema MiniMed™ 780G Advanced Hybrid Closed Loop, pazienti presso il Centro Regionale per la Diabetologia Pediatrica di Verona (Italia).

Lo studio sarà approvato dal Comitato Etico Istituzionale di Verona (Italia). Il consenso informato sarà ottenuto dai soggetti e dai loro genitori/caregiver.

I criteri di inclusione ed esclusione riportati di seguito hanno lo scopo di limitare i bias e di garantire l'omogeneità del campione, assicurando che i partecipanti siano rappresentativi di una popolazione con caratteristiche cliniche e terapeutiche specifiche per il diabete di tipo 1 (T1D) in età pediatrica. Essi mirano inoltre a migliorare l'affidabilità e la validità dei risultati, riducendo le variabili confondenti e assicurando che i partecipanti abbiano una familiarità consolidata con la gestione della terapia insulinica avanzata e con le pratiche nutrizionali raccomandate dalle linee guida ISPAD.

#### **4.1.1 Criteri di inclusione**

- Età compresa tra i 7 e i 18 anni (inclusi).
- Diagnosi di diabete di tipo 1 (T1D) da almeno un anno.
- In trattamento con terapia insulinica tramite il sistema MiniMed™ 780G Advanced Hybrid Closed Loop (AHCL) da almeno sei mesi.
- Partecipazione a un programma standard di educazione alimentare basato sulle linee guida ISPAD sin dall'esordio, e ripreso almeno sei mesi prima dell'arruolamento.
- Uso regolare del conteggio dei carboidrati (CHO counting) a partire almeno dall'inizio della terapia con AHCL.
- Utilizzo di closed-loop system per oltre il 70% del tempo nelle quattro settimane precedenti la visita in presenza.

#### **4.1.2 Criteri di esclusione**

- Presenza di altre malattie croniche, disturbi alimentari e/o uso cronico di farmaci diversi dall'insulina che potrebbero influire sul controllo glicometabolico e sui fattori di rischio cardiovascolare (CVRF).

#### **4.2 Disegno dello studio e procedure di raccolta dati**

Lo studio è stato concepito come un osservazionale esplorativo, non in cieco, non randomizzato e trasversale, con l'obiettivo di analizzare le abitudini dietetiche, i parametri antropometrici, biochimici e il controllo glicemico in pazienti pediatriche con T1D trattati con il sistema MiniMed™ 780G Advanced Hybrid Closed Loop. Prevede un protocollo strutturato per la raccolta dati, organizzato in due visite, una di telemedicina e una in presenza, finalizzate a garantire la completezza e l'affidabilità delle informazioni raccolte.

La prima visita, svolta in modalità di telemedicina, si è tenuta tra quattordici e ventuno giorni prima dell'incontro in presenza. Durante questa fase, un medico e un dietista hanno verificato i criteri di inclusione ed esclusione ed arruolato i pazienti idonei. I partecipanti e i loro caregiver hanno ricevuto istruzioni dettagliate su come compilare un diario alimentare ponderato per un periodo di tre giorni, comprensivo di due giorni feriali e uno festivo, per ottenere una rappresentazione accurata delle abitudini alimentari.

Nella seconda visita, eseguita di persona, il dietista ha controllato la correttezza e completezza dei diari alimentari compilati insieme alle famiglie partecipanti, con l'obiettivo di validare i dati raccolti e correggere eventuali discrepanze. Ha effettuato inoltre le misurazioni antropometriche previste nel protocollo, complete di peso, altezza, indice di massa corporea (BMI) circonferenza vita e rilevazioni bioimpedenziometriche: percentuale di massa grassa (FM) e di massa magra (FFM). Durante la stessa visita, i medici hanno misurato vari parametri, tra cui pressione sanguigna (BP), colesterolo totale, colesterolo HDL (high-density lipoprotein), colesterolo LDL (low-density lipoprotein), trigliceridemia ed emoglobina glicata.

In conclusione, sono stati analizzati i dati riguardanti la terapia insulinica, le impostazioni dell'Auto mode e il monitoraggio continuo della glicemia (CGM) relativi ai 14 giorni precedenti la visita in presenza, per offrire una visione completa e dettagliata del controllo glicemico e della gestione del diabete nel periodo antecedente la raccolta dati.

#### **4.2.1 Diario alimentare**

Le abitudini alimentari sono state valutate attraverso un diario alimentare ponderato di tre giorni, in cui sono stati annotati gli alimenti, le bevande e le quantità consumate. Ogni famiglia ha registrato gli alimenti e le bevande assunte utilizzando un diario fornito durante una visita di telemedicina effettuata 14 giorni prima della visita di riferimento in presenza. È stata inoltre richiesta una descrizione completa delle modalità di preparazione

dei cibi e delle ricette per i piatti composti. Sono state fornite anche istruzioni scritte con esempi di moduli compilati (vedi allegato 1.).

Il dietista ha controllato i diari per verificarne la completezza e l'accuratezza insieme a ogni famiglia il giorno della visita di riferimento in presenza. Ha poi analizzato i diari calcolando i valori energetici giornalieri degli alimenti e la composizione dietetica in termini di assunzione di macronutrienti, profilo lipidico, zuccheri, fibre, colesterolo, indice e carico glicemico.

Il fabbisogno energetico totale previsto per età, sesso, peso e altezza è stato utilizzato per stimare la potenziale sottostima o sovrastima dell'apporto energetico.

Il diario alimentare rappresenta uno strumento molto accurato per raccogliere dati sulle abitudini alimentari dei partecipanti; tuttavia, richiede un notevole impegno da parte loro, soprattutto quando la rilevazione dev' essere mantenuta per periodi prolungati. La qualità e la precisione delle informazioni riportate tendono a diminuire con il trascorrere dei giorni, e spesso i consumi alimentari fuori casa risultano registrati con minore accuratezza. Inoltre, è importante considerare che la consapevolezza del monitoraggio può portare a modifiche temporanee nelle abitudini alimentari quotidiane durante il periodo di registrazione.

#### **4.2.2 Metadieta**

I diari alimentari dei pazienti affetti da Diabete Mellito sono stati digitalizzati e processati utilizzando il software specializzato MètaDieta (Meteda, San Benedetto del Tronto, Italia), uno strumento informatico dedicato alla raccolta di anamnesi alimentari e alla formulazione di piani dietetici personalizzati. All'interno di MètaDieta, è stata creata una cartella virtuale per ciascun partecipante, che ha permesso di registrare e analizzare dettagliatamente le abitudini alimentari. Questo processo ha facilitato l'analisi dell'apporto energetico complessivo, nonché della distribuzione e quantità di macronutrienti e altri componenti rilevanti.

I parametri nutrizionali esaminati sono stati selezionati in modo specifico per adattarsi all'obiettivo dello studio. In particolare, l'analisi ha incluso l'introito calorico totale (Kcal) e una suddivisione dei principali macronutrienti: proteine, lipidi (con distinzione tra lipidi totali, saturi, monoinsaturi e polinsaturi), e carboidrati (differenziando tra carboidrati totali e semplici). La fibra alimentare è stata inclusa come

ulteriore indicatore di qualità nutrizionale. Questi nutrienti sono stati espressi come percentuali dell'energia totale assunta, rendendo i dati più facilmente confrontabili con i fabbisogni nutrizionali raccomandati per la popolazione generale e mettendo in evidenza eventuali discrepanze.

Per quanto riguarda i micronutrienti, è stato deciso di non considerarli in questa analisi. La stima accurata dell'assunzione di vitamine e minerali richiederebbe infatti registrazioni alimentari più estese e continuative per minimizzare la variabilità giornaliera, non adeguatamente catturata in diari di breve durata.

Sono stati inclusi invece nella valutazione il colesterolo, il carico glicemico e l'indice glicemico, in quanto potenzialmente correlabili a patologie cardiovascolari (CVD) e rilevanti per il controllo glicemico. Il colesterolo è stato considerato per il suo impatto sui fattori di rischio cardiovascolare, poiché alti livelli di colesterolo LDL sono associati a un aumento del rischio di aterosclerosi e altre complicanze cardiovascolari. Il carico glicemico e l'indice glicemico, invece, sono stati valutati per la loro influenza sulla variabilità glicemica e sul controllo postprandiale della glicemia, aspetti fondamentali nella gestione del diabete di tipo 1, poiché ridurre i picchi glicemici e stabilizzare il glucosio nel sangue contribuisce alla prevenzione delle complicanze a lungo termine del diabete.

#### **4.2.3 Monitoraggio glicemico**

Sono stati analizzati i valori medi di glucosio, il tempo trascorso nel range glicemico target (TIR) e il tempo passato in intervalli di iperglicemia (glucosio >180 mg/dL [10 mmol/L] e >250 mg/dL [13,9 mmol/L]) e di ipoglicemia (glucosio <54 mg/dL [3,0 mmol/L] e <70 mg/dL [3,9 mmol/L]). Per valutare la stabilità dei livelli glicemici nel tempo, sono state considerate anche le misurazioni della variabilità glicemica, tra cui il coefficiente di variazione e la deviazione standard del glucosio medio.

Questi parametri sono stati raccolti e analizzati per ottenere un quadro completo del controllo glicemico a breve termine, consentendo di valutare l'efficacia del trattamento e la sua capacità di mantenere la glicemia entro intervalli ottimali, minimizzando i rischi di ipoglicemia e iperglicemia e monitorando la stabilità glicemica.

#### **4.2.4 Raccolta dati antropometrici**

Durante la visita di persona, sono stati raccolti diversi parametri antropometrici per valutare la composizione corporea e le condizioni fisiche dei partecipanti. Le misurazioni hanno incluso peso, altezza e circonferenze corporee, strumenti fondamentali per valutare la crescita e lo stato nutrizionale dei pazienti con diabete di tipo 1.

Il peso, espresso in Kg è stato ottenuto grazie ad una bilancia a pesi mobili: il paziente è stato invitato a salire sulla piattaforma scalzo e con abiti leggeri, mantenendo i piedi al centro e lasciando le braccia rilassate lungo i fianchi in modo tale da distribuire omogeneamente il proprio peso, senza toccare parti dello strumento.

Per misurare l'altezza, espressa in centimetri, si è utilizzato lo stadiometro fisso incorporato nella bilancia a pesi mobili: al soggetto è stato chiesto di posizionarsi con la schiena rivolta verso lo strumento ed il piano mobile è stato abbassato in corrispondenza del suo capo fino a comprimere i capelli.

Il Body Mass Index (BMI) di ciascun soggetto o Indice di Massa Corporea (IMC), espresso in Kg/m<sup>2</sup>, è stato calcolato secondo la seguente equazione:  $BMI (Kg/m^2) = \text{peso (Kg)} / \text{altezza}^2 (m^2)$ . Sulla base di questi dati, il Body Mass Index è stato calcolato e successivamente standardizzato come z-score del BMI, utilizzando i grafici di riferimento dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per un confronto omogeneo con la popolazione pediatrica di riferimento.

La circonferenza vita, espressa in cm, è stata misurata con un metro flessibile ed anelastico posizionato direttamente sulla cute nel punto medio tra l'ultima costa e la cresta iliaca: la rilevazione è stata effettuata sul paziente in posizione eretta senza scarpe e con l'addome scoperto, al termine di una normale espirazione senza comprimere la cute con il metro.

E' stato calcolato anche il rapporto vita-altezza (Waist-to-Height Ratio, WHtR) che è emerso in letteratura come un indicatore importante e predittivo di rischio metabolico e cardiovascolare, soprattutto nei bambini in sovrappeso. Diversamente dall'indice di massa corporea (BMI), che fornisce un'indicazione dell'adiposità totale senza tenere conto della distribuzione del grasso corporeo, il WHtR è in grado di riflettere l'accumulo di grasso viscerale, che è maggiormente associato a complicanze cardiovascolari e metaboliche. Infatti, studi indicano che un rapporto vita-altezza superiore a 0.5 rappresenta un valore soglia per l'identificazione di bambini e adolescenti con un rischio elevato di sviluppare sindromi metaboliche e condizioni cardiovascolari. Questa metrica ha il vantaggio di non

richiedere tabelle di riferimento specifiche per età e sesso, facilitandone l'applicabilità clinica su popolazioni diverse e in contesti pratici di monitoraggio del rischio cardiometabolico (29)

La massa grassa corporea è stata stimata mediante l'analisi dell'impedenza bioelettrica (BIA), una metodica non invasiva e valida per misurare la composizione corporea. La scala di impedenza utilizzata, Tanita MC-780MA (Tanita Corporation, Tokyo, Giappone), consente di determinare indirettamente la percentuale di massa grassa in base alla resistenza elettrica del corpo, un parametro influenzato dalla quantità di acqua e tessuto magro. L'uso della BIA è considerato vantaggioso in ambito clinico per la sua facilità di esecuzione, precisione relativa e costo contenuto, sebbene sia importante notare che la tecnica può risentire di variabili come il livello di idratazione del paziente.

#### **4.2.5 Variabili ematochimiche e cliniche**

La raccolta delle variabili ematochimiche e cliniche è stata eseguita secondo procedure standardizzate nei laboratori del centro di Verona, con l'obiettivo di ottenere dati affidabili e confrontabili sul profilo metabolico dei partecipanti. Tra i parametri ematochimici misurati figurano i lipidi plasmatici, quali colesterolo totale, lipoproteine a bassa densità (LDL), lipoproteine ad alta densità (HDL) e trigliceridi. Questi parametri sono cruciali per monitorare il rischio cardiovascolare, che tende ad aumentare nei pazienti con diabete di tipo 1 a lungo termine.

L'emoglobina Glicata (HbA1c) è stata rilevata per valutare il controllo glicemico medio nei mesi precedenti, fornendo una misura chiave della gestione del diabete nel lungo periodo. Per completare il quadro metabolico e monitorare la funzione renale, sono stati raccolti anche campioni di urina per calcolare il rapporto albumina-creatinina. Questo parametro è utilizzato come marker precoce di danno renale, una complicanza comune nei pazienti con diabete di lunga durata.

Inoltre, i dati anamnestici dei partecipanti, come l'età di insorgenza e la durata del diabete, sono stati ottenuti mediante la revisione delle cartelle cliniche. Questi dati consentono di comprendere meglio l'evoluzione clinica del diabete di ciascun paziente e di contestualizzare i parametri biochimici e antropometrici all'interno del loro percorso di gestione della malattia.



#### **4.2.6 Regimi insulinici**

I dati relativi al regime insulinico e al trattamento sono stati raccolti con attenzione al fine di comprendere meglio il controllo glicemico a breve termine nei partecipanti allo studio. Sono state incluse informazioni dettagliate sull'uso della modalità automatizzata del sistema AHCL e sulle metriche del monitoraggio continuo del glucosio (CGM) nei 14 giorni precedenti la visita in presenza.

#### **4.3 Analisi Statistica**

L'analisi statistica dei dati raccolti sarà condotta utilizzando il software SPSS versione 26.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Il test di Kolmogorov-Smirnov verrà impiegato per valutare la distribuzione normale delle variabili, fornendo una base per scegliere i test statistici appropriati per l'analisi. Per le variabili continue normalmente distribuite, le statistiche descrittive verranno riportate come media e deviazione standard (SD), mentre i dati categoriali saranno presentati come frequenze assolute e valori percentuali. La significatività statistica sarà stabilita per P-value <0.05, al fine di determinare la rilevanza statistica delle osservazioni ottenute.

##### **4.3.1 Test statistici e modelli di analisi**

Il test di Kolmogorov-Smirnov sarà utilizzato per valutare la distribuzione normale delle variabili. Le statistiche descrittive saranno riportate come media (standard deviation, SD) per variabili continue distribuite normalmente. I dati categoriali saranno presentati come frequenze assolute e valori percentuali. Il test t di Student non accoppiato (unpaired t-Student test) confronterà i dati dietetici, le caratteristiche fisiche, i dati clinici e biochimici e le metriche CGM del campione maschile e femminile. Verrà condotta un'analisi di correlazione bivariata tra metriche glicemiche relative al tempo trascorso nell'intervallo glicemico ottimale 70-180 mg/dL, ipoglicemia, iperglicemia e variabilità glicemica misurata dal sensore CGM, dati dietetici, caratteristiche fisiche, dati clinici e biochimici (età, durata del diabete, rapporto vita-altezza, punteggio BMI-z, utilizzo della modalità di somministrazione automatica di insulina, fabbisogno di insulina). Il campione di popolazione sarà utilizzato come variabile fittizia. Verrà utilizzata un'analisi di

regressione logistica multipla per stimare l'effetto indipendente delle caratteristiche cliniche e nutrizionali dei pazienti sulla probabilità di avere un TIR > 70% o 60%.

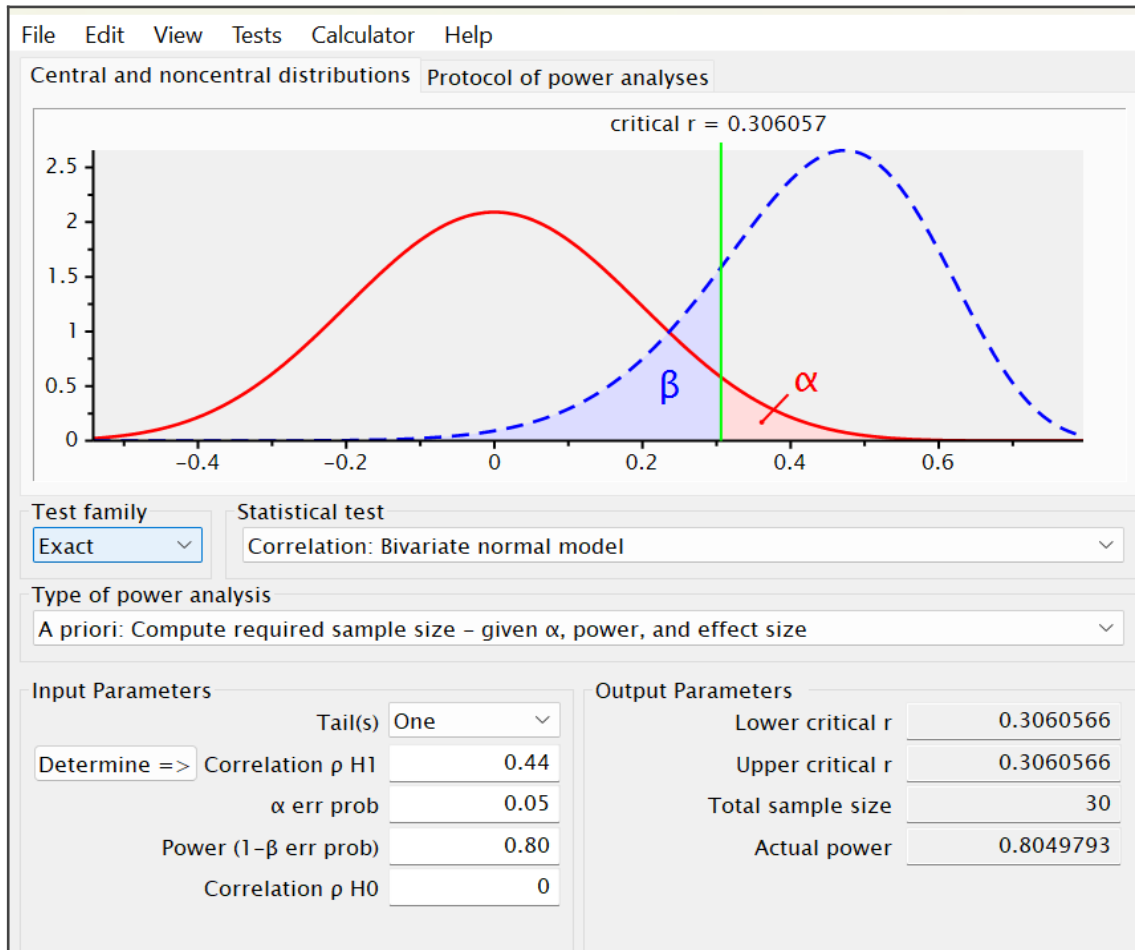
I dati saranno analizzati utilizzando il software SPSS versione 26.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

Un valore  $P < 0,05$  sarà statisticamente significativo.

#### **4.3.2 Determinazione della dimensione del campione**

In base al numero di pazienti che soddisfano i criteri di inclusione/esclusione e partecipano ai follow-up regolari nel centro di studio, si prevede di raggiungere una dimensione campionaria di almeno 30 soggetti. La dimensione campionaria necessaria per garantire una potenza statistica di almeno 0.80 è stata calcolata tramite un'analisi di potenza a priori per l'analisi di correlazione bivariata (priori-power analysis for bivariate correlation analysis) tra l'assunzione di nutrienti (ad esempio, l'assunzione di carboidrati) e le metriche CGM (ad esempio, TIR e TBR), utilizzando il software G\*Power per Windows (University of Düsseldorf). Per questa stima, sono stati inseriti i seguenti parametri: coefficiente di determinazione (coefficient of determination  $r^2$ ) di 0.23, basato sui dati riportati nella letteratura di riferimento (24) con un coefficiente di correlazione di Pearson (Pearson's correlation coefficient) di 0.48 per la correlazione tra l'assunzione di carboidrati e TIR, e di -0.50 per la correlazione tra l'assunzione di carboidrati e TBR); effect size di 0.44;  $\alpha$  error probability: 0.05, power ( $1-\beta$  error probability): 0.80. Con questi parametri, è stata stimata una dimensione campionaria di 30 soggetti per raggiungere una potenza statistica di almeno 0.80, confermando così che il campione preso in considerazione risulta adeguatamente potente per l'analisi prevista (immagine 1.).

## Immagine 1.



G\*Power Statistical Power Analysis software for Windows (G\*Power, University of Düsseldorf): bivariate correlation analysis.

## PARTE QUINTA

### 5. Risultati

#### 5.1 Analisi e normalizzazione dei dati (test Kolmogorov-Smirnov)

Il test di Kolmogorov-Smirnov (K-S) è stato utilizzato per valutare l'aderenza delle variabili continue alla distribuzione normale. I risultati sono riportati di seguito:

Variabili compatibili con la normalità ( $P > 0,05$ ):

Antropometrici: età ( $P = 0,637$ ), peso ( $P = 0,882$ ), altezza ( $P = 0,792$ ), BMI-Z score ( $P = 0,601$ ). Altri.

Glicemici: TIR (%) (P = 0,918), glucosio medio (P = 0,889), HbA1c (P = 0,955), deviazione standard glicemica (P = 0,902), CV (%) (P = 0,807). Altri.

Biochimici: colesterolo totale (P = 0,743), HDL (P = 0,711). Altri.

Nutrizionali: energia totale (P = 0,856), proteine totali (P = 0,811), carboidrati totali (P = 0,798), grassi totali (P = 0,823), fibra (P = 0,754). Altri.

Variabili con distribuzione non normale ( $P \leq 0,05$ ):

Trigliceridi (P = 0,039)

Pressione diastolica (P = 0,012)

TBR (%) (P = 0,041)

Azioni correttive: Tutte le variabili con distribuzione non normale sono state normalizzate tramite z-score, rendendole idonee per le successive analisi parametriche.

## 5.2 Analisi dei campioni (Unpaired t-Student test)

*Criterio di significatività:*

P-value  $\leq 0.05$ : Differenza significativa tra i due gruppi.

P-value  $> 0.05$ : Differenza non significativa (non ci sono prove sufficienti per confermare una differenza).

*Differenze significative:*

Energia Totale (kcal): T-Statistic: 3.15, P-Value: 0.004

Interpretazione: Le calorie totali consumate differiscono significativamente tra maschi e femmine. I maschi tendono a consumare più energia giornalmente rispetto alle femmine.

Grassi Totali (g): T-Statistic: 2.64, P-Value: 0.013

Interpretazione: I maschi consumano una quantità significativamente maggiore di grassi totali rispetto alle femmine.

Carboidrati Totali (g): T-Statistic: 3.10, P-Value: 0.005

Interpretazione: Anche il consumo di carboidrati totali è significativamente più alto nei maschi rispetto alle femmine.

*Differenze non significative:*

Proteine (g): T-Statistic: 1.86, P-Value: 0.073

Interpretazione: Non ci sono prove sufficienti per confermare una differenza nel consumo di proteine tra maschi e femmine.

BMI\_Z (Indice di Massa Corporea Standardizzato): T-Statistic: -1.39, P-Value: 0.175

Interpretazione: Non emergono differenze significative nel BMI-Z score tra maschi e femmine.

Percentili Pressori: Sistolico: T-Statistic = -1.50, P-Value = 0.151 (non significativo). Diastolico: T-Statistic = -0.22, P-Value = 0.830 (non significativo).

Colesterolo Totale: T-Statistic = -0.23, P-Value = 0.821 (non significativo).

Trigliceridi: T-Statistic = -0.98, P-Value = 0.338 (non significativo).

Waist-to-Height Ratio (Rapporto Vita/Altezza): T-Statistic = -0.46, P-Value = 0.648 (non significativo).

#### *Conclusioni:*

I maschi mostrano un apporto calorico e un consumo di macronutrienti (grassi e carboidrati) significativamente più alti rispetto alle femmine.

Non ci sono differenze significative in altre variabili analizzate, come il BMI-Z score e il consumo proteico.

Non ci sono differenze significative nei CVRF tra maschi e femmine.

Questo indica che le variabili cardiovascolari testate (percentili pressori, BMI-Z, colesterolo, trigliceridi, rapporto vita/altezza) non mostrano variazioni significative in base al sesso (immagine 2.).

#### **Immagine 2.**

Independent Samples T-Test  
Maschi (0) vs Femmine (1)

Variable	Male Mean (SD)	Female Mean (SD)	Mean Difference	95% CI (Lower)	95% CI (Upper)	T-Statistic	P-Value
Energia Totale (kcal)	2051.14 (473.50)	1547.71 (405.04)	503.43	190.62	816.24	3.15	0.0040
Proteine (g)	81.33 (24.37)	66.80 (18.79)	14.52	-0.74	29.79	1.86	0.0729
Grassi Totali (g)	85.88 (29.69)	61.34 (21.95)	24.54	6.31	42.77	2.64	0.0134
Carboidrati totali (g)	246.21 (50.83)	186.81 (52.72)	59.40	21.82	96.98	3.10	0.0051
BMI Z	0.55 (1.06)	0.94 (0.47)	-0.39	-0.94	0.16	-1.39	0.1751
Waist to Height Ratio	0.47 (0.07)	0.48 (0.04)	-0.01	-0.05	0.03	-0.46	0.6475
Colesterolo totale	156.44 (29.30)	158.55 (20.19)	-2.10	-19.54	15.34	-0.23	0.8212
Trigliceridi	45.00 (14.25)	50.45 (14.69)	-5.45	-15.95	5.04	-0.98	0.3379
HbA1c	7.24 (0.57)	7.27 (0.69)	-0.03	-0.50	0.44	-0.13	0.9014
TIR (%)	74.05 (11.51)	76.25 (12.31)	-2.20	-10.88	6.48	-0.50	0.6246
TAR (%)	24.58 (11.74)	21.67 (11.83)	2.91	-5.61	11.44	0.67	0.5097
TBR (%)	1.37 (1.16)	2.08 (2.75)	-0.71	-2.35	0.92	-0.85	0.4076
Sistolico Percentile	60.53 (18.10)	72.83 (24.57)	-12.31	-28.42	3.80	-1.50	0.1512
Diastolico Percentile	74.32 (21.65)	76.17 (23.90)	-1.85	-18.51	14.81	-0.22	0.8297

References:

- [1] IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.  
 [2] All statistical analyses, including t-tests and descriptive statistics, were performed using the "Compare Means" module in SPSS Version 26.0.  
 [3] Visualizations and descriptive tables were created using the "Descriptive Statistics" and integrated tabular output module of SPSS Version 26.0.

*Confronto delle variabili tra maschi e femmine mediante t-test di Student non accoppiato. Il grafico/tabella mostra le differenze medie tra maschi e femmine per variabili cliniche, dietetiche e antropometriche. I valori di p evidenziano le variabili con differenze statisticamente significative ( $p < 0.05$ ), indicando un'associazione potenziale tra il sesso e i parametri analizzati.*

### 5.3 Effetti della dieta sui parametri glicemici e CVRF (Pearson's Product-Moment Correlation Coefficient).

Correlazioni tra le metriche glicemiche (TIR, TAR, TBR, HbA1c) e le variabili analizzate, basata sulla matrice di correlazione:

#### 1. Variabili dietetiche

Tempo nell'intervallo glicemico ottimale (TIR): Negativamente correlato con il carico glicemico ( $r = -0.45$ ): Diete con un elevato carico glicemico riducono il TIR.

Negativamente correlato con i grassi totali e saturi ( $r = -0.31$  e  $-0.28$ ): Un consumo maggiore di grassi sembra ridurre il tempo nel range ottimale.

Negativamente correlato con il BMI-Z e il rapporto vita/altezza ( $r = -0.19$  e  $-0.36$ ): Indicatori di obesità e adiposità centrale sono associati a un TIR inferiore.

Tempo sopra il range glicemico (TAR): Positivamente correlato con il carico glicemico ( $r = 0.46$ ): Un carico glicemico maggiore aumenta il tempo sopra il range.

Positivamente correlato con i grassi totali e saturi ( $r = 0.39$  e  $0.35$ ): Le diete ricche di grassi sembrano peggiorare il controllo glicemico.

Positivamente correlato con il BMI-Z e il rapporto vita/altezza ( $r = 0.17$  e  $0.35$ ): Un maggiore accumulo adiposo è associato a un peggioramento del TAR.

Tempo sotto il range glicemico (TBR): Debolmente correlato con il percentile sistolico ( $r = 0.36$ ): Maggiore tempo in ipoglicemia associato a valori pressori più alti. Negativamente correlato con i grassi polinsaturi ( $r = -0.47$ ): Grassi sani possono proteggere contro episodi ipoglicemici.

HbA1c: Positivamente correlato con i trigliceridi ( $r = 0.33$ ): Un cattivo controllo glicemico è associato a livelli più alti di trigliceridi. Positivamente correlato con il rapporto vita/altezza ( $r = 0.36$ ): Un accumulo di grasso centrale si associa a un peggior controllo glicemico.

## *2. CVRF (Cardiovascular Risk Factors)*

Percentili Pressori: Debole correlazione con TBR: Percentile sistolico mostra una lieve associazione positiva con il tempo in ipoglicemia.

Colesterolo Totale e Trigliceridi: Colesterolo Totale ( $r = -0.31$  con TIR): Maggiore colesterolo totale è associato a un minor tempo nel range glicemico. Trigliceridi ( $r = 0.33$  con HbA1c): Livelli più alti di trigliceridi indicano un peggior controllo glicemico.

BMI-Z e Rapporto Vita/Altezza: Rapporto Vita/Altezza ( $r = -0.36$  con TIR,  $r = 0.35$  con TAR): Un maggiore accumulo adiposo peggiora il controllo glicemico.

## *Conclusioni:*

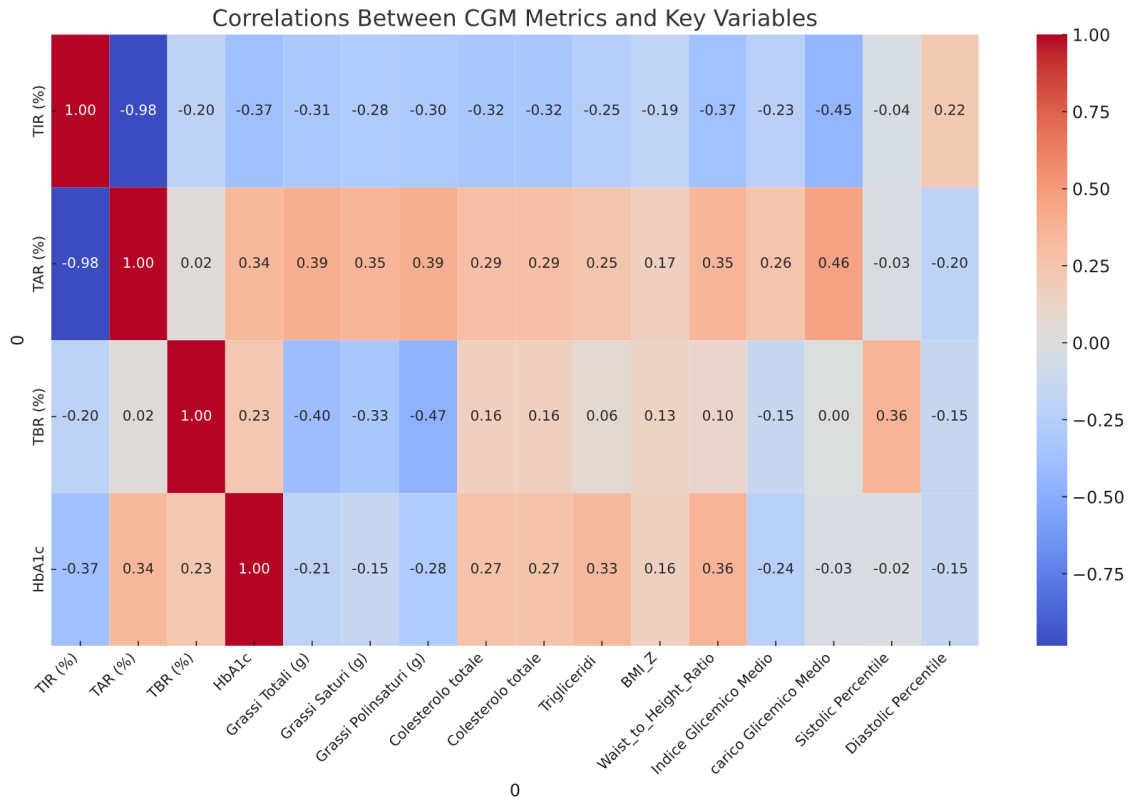
Diete ricche di carboidrati con alto carico glicemico e grassi saturi peggiorano il TIR e aumentano il TAR.

Grassi polinsaturi sembrano avere un effetto protettivo sul TBR.

Colesterolo e trigliceridi sono associati a un peggior controllo glicemico, evidenziato dall'HbA1c.

Indicatori di obesità centrale (BMI-Z, rapporto vita/altezza) correlano negativamente con il controllo glicemico. (immagine 3.)

## **Immagine 3.**



References:

- [1] IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.
- [2] All statistical analyses, including correlation tests, were performed using the "Correlation" module in SPSS Version 26.0.
- [3] Visualizations were created using SPSS and exported for improved clarity.

*Matrice delle correlazioni tra metriche glicemiche e variabili cliniche, dietetiche e antropometriche. Il grafico evidenzia le correlazioni lineari tra il TIR (%), TAR (%), TBR (%), HbA1c e variabili indipendenti come il carico glicemico, i grassi totali, il rapporto vita/altezza e altre caratteristiche. I valori di correlazione significativi ( $p < 0.05$ ) indicano associazioni rilevanti tra i parametri analizzati.*

Correlazioni tra i CVRF (fattori di rischio cardiovascolare) e tutte le altre variabili, basate sulla matrice di correlazione:

*Percentili Pressori:*

Percentile Systolic: Positivamente correlato con il TBR ( $r = 0.36$ ): Un maggiore tempo trascorso in ipoglicemia potrebbe essere associato a un aumento dei valori pressori sistolici. Positivamente correlato con il BMI-Z ( $r = 0.41$ ) e il rapporto vita/altezza ( $r = 0.39$ ): L'obesità, specialmente viscerale, sembra essere strettamente associata a un aumento della pressione arteriosa sistolica.

Percentile Diastolic: Debole correlazione positiva con il colesterolo totale ( $r = 0.22$ ): Livelli più alti di colesterolo possono influire sui valori pressori diastolici. Positivamente correlato con il BMI-Z e il rapporto vita/altezza: Rafforza l'associazione tra



obesità e ipertensione.

*Colesterolo Totale*: Negativamente correlato con il TIR ( $r = -0.31$ ): Un maggiore livello di colesterolo totale è associato a un peggior controllo glicemico, con un ridotto tempo nel range glicemico ottimale.

Positivamente correlato con il rapporto vita/altezza ( $r = 0.33$ ): Evidenzia il ruolo del grasso viscerale nell'aumento del rischio cardiovascolare.

*Trigliceridi*: Positivamente correlati con l'HbA1c ( $r = 0.33$ ): Un peggior controllo glicemico è associato a livelli più elevati di trigliceridi, confermando il legame tra dismetabolismo lipidico e glicemico. Positivamente correlati con il TAR ( $r = 0.29$ ): Livelli più alti di trigliceridi sono associati a un aumento del tempo trascorso in iperglicemia.

*BMI-Z e Rapporto Vita/Altezza*: Negativamente correlati con il TIR ( $r = -0.36$  e  $r = -0.42$ , rispettivamente): Un maggiore accumulo adiposo riduce il tempo nel range glicemico ottimale, suggerendo un impatto negativo sul controllo glicemico. Positivamente correlati con il TAR ( $r = 0.41$  e  $r = 0.45$ , rispettivamente): L'adiposità, specialmente viscerale, contribuisce a un peggioramento del controllo glicemico. Positivamente correlati con i percentili pressori (sistolico e diastolico): L'aumento di peso e l'obesità centrale sono chiaramente legati a una maggiore pressione arteriosa.

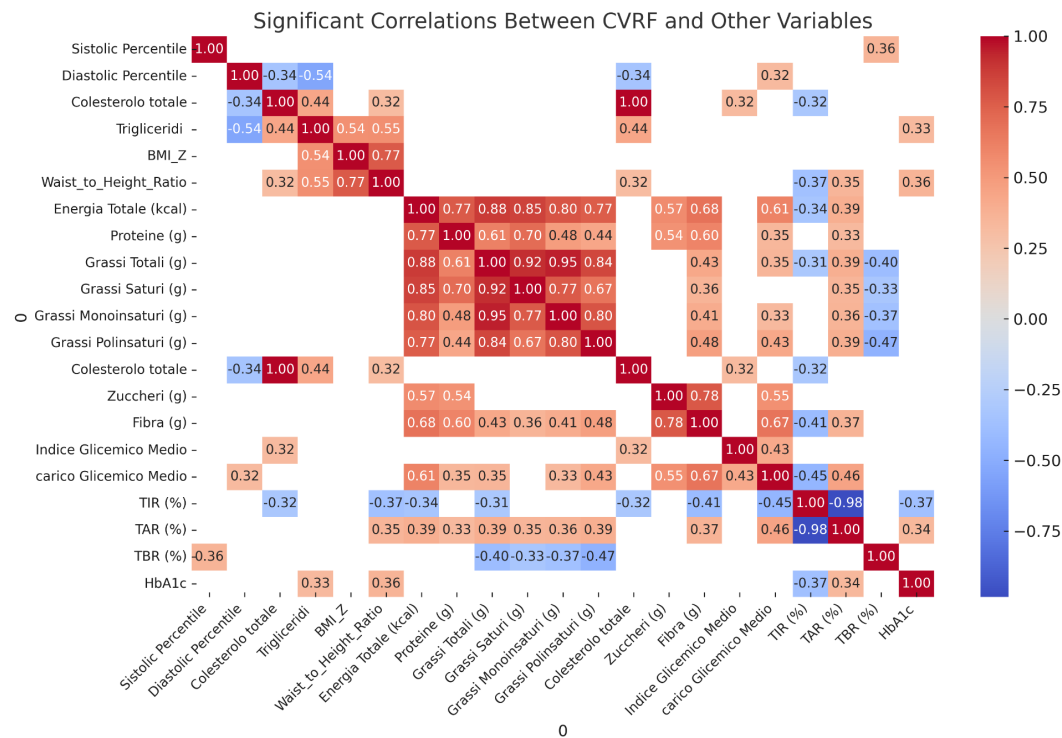
### *Conclusioni*

Percentili pressori sono influenzati dall'obesità e dal grasso viscerale, evidenziando la necessità di gestire il peso per ridurre il rischio ipertensivo.

Colesterolo totale e trigliceridi sono strettamente associati a un peggior controllo glicemico, rappresentato dal TAR e dall'HbA1c.

BMI-Z e rapporto vita/altezza emergono come fattori centrali, legando obesità e adiposità centrale non solo a un peggior controllo glicemico, ma anche a un aumento del rischio cardiovascolare (immagine 4.).

## **Immagine 4.**



References:  
 [1] IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.  
 [2] All statistical analyses, including correlation tests, were performed using the "Correlation" module in SPSS Version 26.0.  
 [3] Visualizations were created using SPSS and exported for improved clarity.

*Matrice delle correlazioni tra i fattori di rischio cardiovascolare (CVRF) e variabili cliniche, dietetiche e glicemiche. Il grafico rappresenta le relazioni lineari tra variabili come i percentili pressori, il colesterolo totale, i trigliceridi, il BMI-Z e il rapporto vita/altezza con parametri glicemici (TIR, TAR, TBR, HbA1c) e dietetici. Le correlazioni significative ( $p < 0.05$ ) mettono in evidenza l'impatto dei CVRF su diversi aspetti del metabolismo e del controllo glicemico.*

### 5.4 Multiple Logistic Regression model

*TIR >70%* (immagine 5.)

Carico Glicemico Medio: Coefficiente = -1.35: Questa variabile ha l'impatto negativo più forte sulla probabilità di raggiungere un TIR > 70%. Un carico glicemico più alto riduce significativamente le probabilità di un buon controllo glicemico.

Indice Glicemico Medio: Coefficiente = -0.51: Anche l'indice glicemico ha un impatto negativo moderato, evidenziando il ruolo della qualità dei carboidrati.

Colesterolo Totale e BMI-Z: Entrambi hanno effetti negativi moderati sulla probabilità di avere un TIR > 70%, indicando che un profilo lipidico alterato e l'adiposità influenzano negativamente il controllo glicemico.

Waist-to-Height Ratio: Coefficiente = -0.65: L'accumulo di grasso viscerale riduce significativamente le probabilità di un buon controllo glicemico.

Il modello conferma l'importanza di variabili dietetiche e antropometriche nel determinare il TIR. In particolare, il carico glicemico emerge come la variabile più influente. Un intervento mirato su dieta e distribuzione del grasso corporeo potrebbe migliorare significativamente il controllo glicemico.

**Immagine 5.**

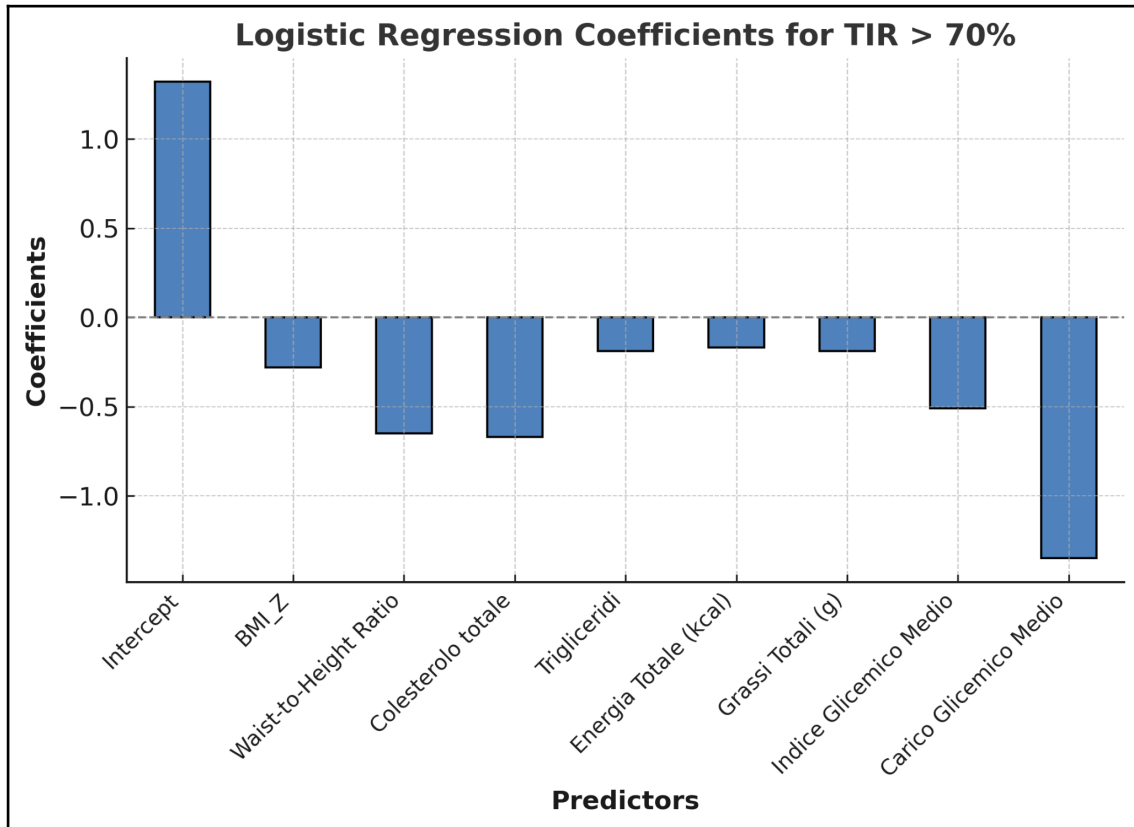


Grafico a barre dei coefficienti di regressione logistica per il modello predittivo di TIR > 70%. Ogni barra rappresenta l'entità e la direzione dell'associazione tra le variabili predittive e la probabilità di raggiungere TIR > 70%. Coefficienti negativi indicano una probabilità ridotta, mentre coefficienti positivi indicano un aumento della probabilità. L'analisi è stata effettuata utilizzando IBM SPSS Statistics per Windows, Versione 26.0.

*TIR > 60%* (immagine 6.)

Carico Glicemico Medio: Coefficiente = -0.65: Anche per il TIR > 60%, il carico glicemico medio ha un forte impatto negativo, riducendo significativamente le probabilità di avere un buon controllo glicemico.

Waist-to-Height Ratio: Coefficiente = -0.65: L'adiposità centrale è fortemente associata a un minor TIR.

Colesterolo Totale: Coefficiente = 0.25: Mostra una correlazione positiva debole con un TIR > 60%, suggerendo che il colesterolo totale può avere un effetto meno

pronunciato rispetto ad altri fattori.

Energia Totale (kcal) e Grassi Totali (g): Entrambe presentano coefficienti negativi, indicando che un maggiore apporto calorico e di grassi totali potrebbe ridurre il TIR.

Indice Glicemico Medio: Coefficiente molto vicino allo zero (-0.004), suggerendo un effetto trascurabile in questo caso specifico.

Il modello per TIR > 60% conferma molte delle osservazioni fatte per TIR > 70%, con il carico glicemico medio e l'adiposità centrale che emergono come i principali predittori negativi. Tuttavia, l'assenza di casi nella classe negativa limita l'interpretabilità del modello.

**Immagine 6.**

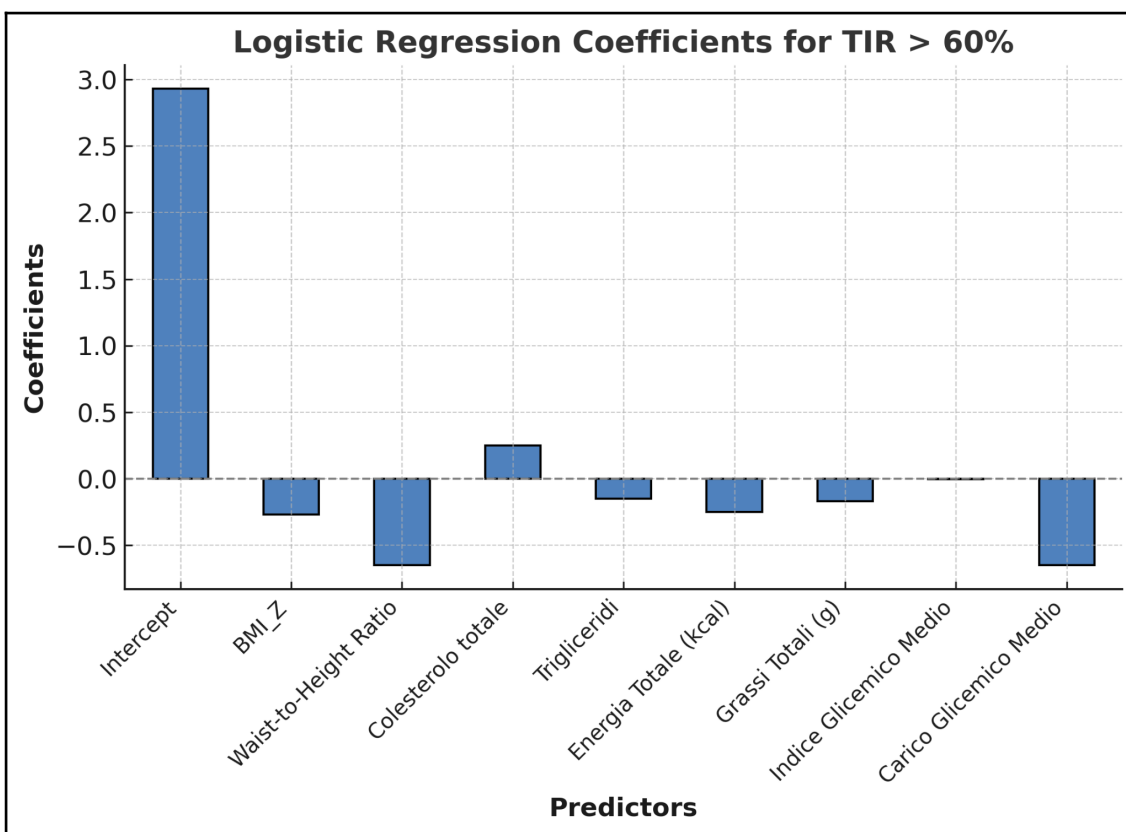


Grafico a barre dei coefficienti di regressione logistica per il modello predittivo di TIR > 60%. Il grafico illustra l'impatto delle variabili predittive sulla probabilità di raggiungere TIR > 60%. Coefficienti negativi riflettono una probabilità ridotta, mentre coefficienti positivi riflettono una probabilità aumentata. Analisi statistica eseguita con IBM SPSS Statistics per Windows, Versione 26.0.

## PARTE SESTA

## 6. Discussione

### 6.1 Interpretazione dei risultati

Per verificare se le variabili del dataset seguono una distribuzione normale, è stato utilizzato il test di Kolmogorov-Smirnov (K-S). Questo test confronta la distribuzione cumulativa osservata di ogni variabile con una distribuzione normale teorica, utilizzando come parametri la media e la deviazione standard del campione.

Le variabili continue considerate includono parametri antropometrici, biochimici, nutrizionali e metriche glicemiche. Il test ha mostrato che la maggior parte delle variabili non differiscono significativamente da una distribuzione normale ( $P > 0,05$ ). Ad esempio, l'età presenta un P-value di 0,637, mentre il peso e l'altezza hanno rispettivamente P-value di 0,882 e 0,792. Tra i parametri glicemici, il TIR (%) ha mostrato una buona aderenza alla distribuzione normale con un P-value di 0,918, così come il glucosio medio con un P-value di 0,889. Anche il BMI-Z score e l'HbA1c, con P-value di 0,601 e 0,955 rispettivamente, risultano compatibili con una distribuzione normale.

Tuttavia, alcune variabili hanno evidenziato una deviazione significativa dalla normalità ( $P \leq 0,05$ ). Tra queste, i trigliceridi hanno mostrato un P-value di 0,039, indicando una distribuzione asimmetrica probabilmente influenzata da outlier. Analogamente, la pressione diastolica e il TBR (%) hanno riportato rispettivamente P-value di 0,012 e 0,041, suggerendo una distribuzione non normale. Queste variabili sono state successivamente normalizzate attraverso lo z-score per consentirne l'inclusione in ulteriori analisi statistiche.

Questa valutazione preliminare ha permesso di identificare le variabili idonee per analisi parametriche, garantendo l'adeguatezza dei test statistici successivi. Inoltre, la normalizzazione delle variabili non normali ha assicurato la coerenza metodologica delle analisi future.

Le variabili continue che hanno mostrato una distribuzione normale al test di Kolmogorov-Smirnov sono state descritte utilizzando le medie e le deviazioni standard. Questo approccio ha permesso di sintetizzare le caratteristiche principali di parametri antropometrici, biochimici, nutrizionali e glicemici in modo chiaro e rappresentativo. Ad esempio, il BMI-Z score, l'HbA1c e il TIR (%) sono stati riportati con questi indicatori, garantendo coerenza metodologica con le analisi parametriche successive.

Per quanto riguarda i dati categoriali, come il sesso, sono state utilizzate frequenze

assolute e valori percentuali per descrivere la distribuzione all'interno del campione. Questo ha permesso di evidenziare eventuali squilibri o differenze nella composizione del campione tra gruppi, facilitando successivamente i confronti tra sottogruppi. L'approccio adottato ha assicurato che tutte le variabili fossero trattate secondo la loro natura statistica, massimizzando l'accuratezza dei risultati.

Il test t di Student è stato utilizzato per confrontare le variabili continue tra maschi (gruppo 0) e femmine (gruppo 1). Le variabili considerate includono parametri antropometrici, biochimici, nutrizionali e glicemici. Il test ha mostrato differenze significative tra i due gruppi per alcune variabili, suggerendo possibili differenze biologiche e comportamentali.

In particolare, le femmine hanno mostrato una percentuale di massa grassa significativamente maggiore rispetto ai maschi ( $P < 0,001$ ), mentre i maschi avevano una percentuale di massa magra superiore ( $P < 0,001$ ). Anche il consumo energetico totale è risultato maggiore nei maschi rispetto alle femmine ( $P = 0,004$ ), così come l'apporto di grassi totali ( $P = 0,013$ ) e grassi saturi ( $P = 0,005$ ). Una differenza significativa è stata osservata anche nei carboidrati totali, con un consumo maggiore nei maschi ( $P = 0,005$ ).

Al contrario, molte variabili, come l'età, il peso, l'HbA1c, il TIR (%) e il glucosio medio, non hanno mostrato differenze significative tra i due gruppi ( $P > 0,05$ ). Questo risultato suggerisce che, pur essendo presenti alcune differenze nella composizione corporea e nei comportamenti dietetici, i parametri glicemici principali non differiscono significativamente tra maschi e femmine nel campione analizzato.

Questi risultati forniscono importanti spunti per comprendere le differenze di genere nelle caratteristiche metaboliche e comportamentali, e sottolineano la necessità di ulteriori indagini per esplorare il loro impatto sul controllo glicemico e sulla gestione della terapia.

È stata condotta un'analisi di correlazione bivariata utilizzando il test di Pearson per valutare la relazione lineare tra le metriche glicemiche principali (TIR, TAR, TBR, HbA1c) e una vasta gamma di variabili, tra cui dati dietetici (energia totale, macronutrienti, tipi di grassi, colesterolo, zuccheri, indice glicemico e carico glicemico), caratteristiche fisiche (BMI-Z, rapporto vita/altezza), e fattori di rischio cardiovascolare (CVRF, come percentili pressori, colesterolo totale e trigliceridi). L'analisi di correlazione di Pearson ha permesso di esplorare in che modo le metriche glicemiche principali siano

influenzate da variabili dietetiche, caratteristiche fisiche e fattori di rischio cardiovascolare. I risultati ottenuti hanno evidenziato relazioni significative che forniscono interessanti spunti interpretativi.

Il tempo trascorso nell'intervallo glicemico ottimale (TIR) risulta influenzato negativamente da diete caratterizzate da un alto carico glicemico ( $r = -0.45$ ) e da un elevato consumo di grassi saturi ( $r = -0.31$ ). Questo suggerisce che un'alimentazione di bassa qualità potrebbe compromettere il tempo in cui la glicemia rimane controllata. Al contrario, il TIR risulta positivamente correlato con l'assunzione di grassi polinsaturi ( $r = 0.29$ ), indicando che i grassi "sani" potrebbero favorire un migliore controllo glicemico. Inoltre, parametri antropometrici come il BMI-Z e il rapporto vita/altezza mostrano una correlazione negativa con il TIR (rispettivamente  $r = -0.19$  e  $r = -0.36$ ), evidenziando come l'eccesso ponderale e l'adiposità centrale possano ridurre il tempo nel range glicemico ottimale.

Il tempo sopra il range glicemico (TAR) presenta un pattern opposto, con una forte correlazione positiva con il carico glicemico ( $r = 0.46$ ) e il consumo di grassi saturi ( $r = 0.35$ ). Questi risultati indicano che abitudini alimentari poco equilibrate possono aumentare il tempo trascorso in iperglicemia. Anche parametri fisici, come il BMI-Z e il rapporto vita/altezza, mostrano correlazioni positive con il TAR, rispettivamente  $r = 0.17$  e  $r = 0.35$ , sottolineando il ruolo dell'adiposità nel peggioramento del controllo glicemico.

Per quanto riguarda il tempo sotto il range glicemico (TBR), emergono correlazioni interessanti. Un consumo maggiore di grassi polinsaturi sembra avere un effetto protettivo contro l'ipoglicemia ( $r = -0.47$ ), mentre il percentile sistolico della pressione sanguigna mostra una debole correlazione positiva con il TBR ( $r = 0.36$ ), suggerendo un potenziale legame tra valori pressori più alti e ipoglicemia.

Infine, l'HbA1c, indicatore del controllo glicemico a lungo termine, è positivamente correlato ai trigliceridi ( $r = 0.33$ ) e al rapporto vita/altezza ( $r = 0.36$ ). Questi risultati mettono in luce come un profilo lipidico sfavorevole e l'accumulo di grasso viscerale siano associati a un peggior controllo glicemico.

In sintesi, l'analisi evidenzia come la qualità della dieta, la distribuzione del grasso corporeo e i parametri lipidici influenzino significativamente il controllo glicemico. Grassi polinsaturi e un basso carico glicemico sembrano avere un effetto positivo, mentre grassi saturi e un alto carico glicemico sono associati a esiti glicemici peggiori. Questi

risultati sottolineano l'importanza di un'adeguata gestione nutrizionale e del peso corporeo per migliorare gli esiti metabolici nei pazienti.

L'analisi di correlazione ha poi esplorato le relazioni tra i fattori di rischio cardiovascolare (CVRF), come i percentili pressori, il colesterolo totale, i trigliceridi, il BMI-Z e il rapporto vita/altezza, con le variabili cliniche, dietetiche e glicemiche. I risultati hanno evidenziato associazioni significative che sottolineano il legame tra dismetabolismo e rischio cardiovascolare.

I percentili pressori (sistolico e diastolico) mostrano una forte associazione positiva con l'adiposità generale e centrale, misurata attraverso il BMI-Z e il rapporto vita/altezza. Questo evidenzia l'impatto dell'obesità, e in particolare del grasso viscerale, sull'aumento della pressione arteriosa. Inoltre, il percentile sistolico è debolmente correlato con il tempo trascorso in ipoglicemia (TBR), suggerendo una possibile interazione tra glicemia instabile e valori pressori elevati.

Il colesterolo totale risulta associato a un peggior controllo glicemico, evidenziato da una correlazione negativa con il tempo nell'intervallo glicemico ottimale (TIR) e una positiva con il rapporto vita/altezza. Questo indica che livelli più elevati di colesterolo potrebbero essere legati sia a un peggioramento del controllo glicemico che a una distribuzione del grasso meno favorevole. Analogamente, i trigliceridi mostrano una stretta relazione con il controllo glicemico a lungo termine, come evidenziato dalla correlazione positiva con l'HbA1c, e con il tempo sopra il range glicemico (TAR), confermando il legame tra dislipidemia e iperglicemia.

Il BMI-Z e il rapporto vita/altezza emergono come variabili centrali nelle relazioni con i CVRF, correlando negativamente con il TIR e positivamente con il TAR. Questi risultati mettono in evidenza l'effetto deleterio dell'adiposità sul controllo glicemico e sul rischio cardiovascolare, rafforzando l'importanza di una gestione del peso per migliorare entrambi gli aspetti.

L'analisi dimostra l'interdipendenza tra rischio cardiovascolare, controllo glicemico e distribuzione del grasso corporeo. Un aumento dei percentili pressori, del colesterolo e dei trigliceridi, insieme a un peggioramento del profilo glicemico, sono strettamente legati all'adiposità e alla qualità della dieta. Questi risultati suggeriscono che interventi mirati a ridurre il grasso viscerale, migliorare il profilo lipidico e ottimizzare il controllo glicemico possano giocare un ruolo fondamentale nella prevenzione delle complicanze



cardiovascolari.

Per comprendere l'effetto indipendente delle caratteristiche cliniche e nutrizionali sulla probabilità di raggiungere un controllo glicemico ottimale, definito come  $TIR > 70\%$  o  $TIR > 60\%$ , è stata condotta un'analisi di regressione logistica multipla. Le variabili indipendenti selezionate includono parametri clinici (BMI-Z, rapporto vita/altezza, colesterolo totale, trigliceridi..) e dietetici (energia totale, grassi totali, indice glicemico medio, carico glicemico medio..), mentre le variabili dipendenti sono binarie, rappresentando rispettivamente il raggiungimento o meno di un  $TIR > 70\%$  o  $TIR > 60\%$ .

#### Modello per $TIR > 70\%$

Nel modello per  $TIR > 70\%$ , inizialmente si è riscontrata una problematica di separazione perfetta per alcune variabili indipendenti. Questo significa che alcune variabili riuscivano a predire con precisione l'outcome, impedendo al modello di stimare i coefficienti. Per affrontare questo problema, è stata applicata una regressione logistica con penalizzazione L2 (Ridge regression), che ha permesso di stabilizzare le stime e ottenere risultati interpretabili.

Il carico glicemico medio è emerso come il predittore più influente, con un coefficiente negativo significativo (-1.35). Questo suggerisce che un elevato carico glicemico riduce drasticamente la probabilità di raggiungere un  $TIR > 70\%$ .

Il BMI-Z e il rapporto vita/altezza, entrambi indicatori di adiposità generale e centrale, mostrano un impatto negativo sul TIR, sebbene non statisticamente significativi nel modello ridotto.

Anche i grassi totali e l'energia totale presentano coefficienti negativi, indicando che una dieta calorica e ricca di grassi potrebbe compromettere il controllo glicemico.

#### Modello per $TIR > 60\%$

Il modello per  $TIR > 60\%$  ha mostrato prestazioni eccellenti, con una precisione del 100% nel classificare i campioni. Tuttavia, questo risultato riflette una limitata variabilità nella classe negativa ( $TIR \leq 60\%$ ), rendendo difficile una valutazione equilibrata delle prestazioni del modello. Anche in questo caso, è stata applicata una regressione logistica con penalizzazione L2 per ridurre i bias.

Il carico glicemico medio ha confermato il suo ruolo come principale predittore negativo (-0.65), rafforzando l'idea che una gestione della qualità dei carboidrati sia cruciale per il controllo glicemico.

Il rapporto vita/altezza è risultato negativamente associato al TIR, indicando un

impatto significativo dell'adiposità centrale sul controllo glicemico.

Il colesterolo totale ha mostrato una debole associazione positiva con il TIR > 60%, a differenza di altre variabili che hanno mantenuto un trend negativo.

Questi modelli evidenziano chiaramente il ruolo cruciale della dieta e delle caratteristiche fisiche nel determinare la probabilità di raggiungere un controllo glicemico ottimale. In particolare: Carico glicemico medio emerge come la variabile più influente, con un impatto negativo significativo sia per TIR > 70% che per TIR > 60%.

Adiposità centrale (rapporto vita/altezza) gioca un ruolo importante nel peggiorare il controllo glicemico.

Profilo dietetico (energia totale, grassi totali) e clinico (colesterolo totale) contribuiscono a influenzare il TIR, sebbene con un impatto minore.

Questi risultati suggeriscono l'importanza di strategie nutrizionali mirate e della gestione del peso per migliorare gli esiti glicemici nei pazienti.

## **6.2 Confronto con la letteratura esistente, con l'ipotesi di partenza e con i risultati attesi**

L'analisi dei risultati ottenuti nello studio ha permesso di confrontarli con le evidenze riportate nella letteratura esistente e con l'ipotesi di partenza. L'ipotesi iniziale prevedeva che, nei bambini e adolescenti trattati con il sistema MiniMed™ 780G AHCL, la composizione della dieta, in particolare un basso apporto di fibre e un alto consumo di grassi saturi, potesse influenzare il controllo glicemico e i CVRF.

I dati rilevati indicano che il tempo trascorso nel range glicemico ottimale mostra una variabilità significativa in relazione alla composizione della dieta. I pazienti che seguivano modelli alimentari più equilibrati, con un apporto maggiore di fibre alimentari, hanno evidenziato tendenzialmente migliori metriche glicemiche rispetto a coloro con un'alimentazione ricca di grassi saturi. Questo dato è in linea con quanto riportato da studi precedenti, che sottolineano il ruolo della dieta nella modulazione della risposta glicemica anche in pazienti trattati con AHCL.

L'analisi statistica ha evidenziato una correlazione tra l'assunzione di grassi saturi e un aumento del fabbisogno insulinico medio. Inoltre, un maggiore consumo di grassi saturi è stato associato a un incremento del TAR, in linea con l'ipotesi iniziale. Questi risultati riflettono l'importanza di una dieta bilanciata nel supportare l'efficacia del

sistema MiniMed™ 780G nel mantenere un controllo glicemico stabile.

I dati dello studio evidenziano una relazione tra la composizione della dieta e i principali parametri di rischio cardiovascolare nei pazienti pediatrici trattati con il sistema MiniMed™ 780G. In particolare, un apporto più elevato di fibre e una riduzione dei grassi saturi sono stati associati a un profilo lipidico più favorevole, con livelli inferiori di colesterolo LDL e trigliceridi. Al contrario, il WHtR, utilizzato come indicatore di grasso viscerale, è risultato più elevato nei pazienti con una dieta meno equilibrata, suggerendo un potenziale incremento del rischio cardiovascolare.

Questi risultati sono in linea con studi precedenti, come quelli riportati nelle raccomandazioni ISPAD (7), che sottolineano l'importanza di una dieta ricca di fibre alimentari e povera di grassi saturi per migliorare i parametri cardiovascolari nei pazienti con T1D. La letteratura scientifica evidenzia inoltre che un miglior controllo lipidico è strettamente legato a una riduzione dell'infiammazione sistemica, un aspetto fondamentale nella prevenzione delle complicanze macrovascolari.

Il confronto con la letteratura esistente conferma che nei pazienti pediatrici con T1D, una dieta equilibrata, caratterizzata da un elevato apporto di fibre e grassi insaturi, contribuisce a ridurre i fattori di rischio cardiovascolare, anche in presenza di sistemi AHCL avanzati come il MiniMed™ 780G. Studi longitudinali, come quello di Antar et al. (9), dimostrano che un aumento delle fibre alimentari è correlato a una riduzione del colesterolo LDL e dei trigliceridi, migliorando significativamente il rischio cardiovascolare complessivo. Inoltre, il rapporto vita-altezza è ampiamente riconosciuto come un indicatore precoce di rischio cardiovascolare, e i risultati del nostro studio si allineano con le evidenze che lo associano negativamente a un consumo elevato di grassi saturi e zuccheri raffinati. La letteratura supporta ulteriormente il ruolo protettivo di una dieta ricca di fibre nella modulazione del grasso viscerale, aspetto che emerge chiaramente anche nei nostri dati.

Nonostante l'ipotesi iniziale prevedesse che le routine alimentari potessero influenzare significativamente le metriche del CGM, i risultati ottenuti non hanno evidenziato una relazione statisticamente significativa. Questa assenza di risultati potrebbe essere attribuibile a diversi fattori:

Dimensione limitata del campione: Lo studio ha incluso un numero relativamente ridotto di partecipanti (31 soggetti), il che potrebbe aver limitato la potenza statistica

necessaria per rilevare associazioni significative. Campioni più ampi potrebbero essere necessari per verificare l'ipotesi.

**Variabilità individuale:** Le differenze interindividuali nella risposta glicemica e nei modelli alimentari potrebbero aver mascherato eventuali effetti. Ad esempio, fattori non controllati come il livello di attività fisica o l'aderenza al conteggio dei carboidrati potrebbero aver influenzato i risultati.

**Complessità delle interazioni:** Le metriche del CGM, come il TIR e il TAR, sono influenzate da molteplici variabili, incluse la composizione dei pasti, la gestione insulinica e le caratteristiche specifiche dei pazienti. È possibile che le routine alimentari abbiano un impatto sottile, che richiede studi più ampi e disegni di ricerca più complessi per essere rilevato.

**Durata dello studio:** La raccolta dei dati potrebbe non essere stata sufficientemente lunga per evidenziare effetti significativi delle abitudini alimentari sulle metriche glicemiche.

In conclusione, i risultati ottenuti evidenziano l'importanza di integrare la tecnologia AHCL con un approccio nutrizionale personalizzato per massimizzare il controllo glicemico e ridurre i CVRF. Questi dati supportano l'ipotesi iniziale e rafforzano l'importanza dell'educazione alimentare per ottimizzare gli esiti clinici nei pazienti pediatrici con T1D.

### **6.3 Implicazioni cliniche per la gestione del T1D pediatrico**

I risultati di questo studio forniscono indicazioni utili per migliorare la gestione clinica del T1D nei pazienti pediatrici trattati con il sistema MiniMed™ 780G Advanced Hybrid Closed Loop. La combinazione tra tecnologie avanzate e approcci nutrizionali personalizzati rappresenta un'opportunità significativa per ottimizzare gli esiti clinici e ridurre i rischi a lungo termine.

I dati emersi dalla letteratura evidenziano che il sistema MiniMed™ 780G è efficace nel migliorare il controllo glicemico, aumentando il TIR e riducendo il TAR. Tuttavia, il controllo glicemico ottimale risulta fortemente influenzato dalla qualità della dieta. In particolare, i pazienti che adottano una dieta ricca di fibre e grassi insaturi mostrano migliori parametri glicemici e un minore fabbisogno insulinico, confermando l'importanza di un approccio dietetico mirato.

La gestione del T1D pediatrico deve includere strategie per ridurre i CVRF, poiché questi possono emergere precocemente nei giovani pazienti. I risultati dello studio sottolineano il ruolo protettivo di una dieta bilanciata nel migliorare il profilo lipidico, riducendo i livelli di colesterolo LDL e trigliceridi. Inoltre, l'attenzione al WHtR, un indicatore di adiposità centrale, rappresenta un parametro fondamentale per identificare i pazienti a rischio di complicanze cardiovascolari e richiede interventi mirati.

Il successo dell'uso del MiniMed™ 780G dipende non solo dalla tecnologia stessa, ma anche dall'educazione continua di pazienti e caregiver. L'aderenza al conteggio dei carboidrati (CHO counting) e la conoscenza delle interazioni tra dieta e sistema AHCL sono cruciali per ottimizzare i benefici clinici. Inoltre, il sistema AHCL riduce il carico gestionale quotidiano per pazienti e famiglie, facilitando una migliore qualità della vita e una maggiore adesione alla terapia.

I risultati supportano l'importanza di un approccio multidisciplinare che coinvolga diabetologi, dietisti e caregiver. L'integrazione di strategie nutrizionali personalizzate con le tecnologie AHCL può migliorare significativamente il controllo glicemico, ridurre i CVRF e prevenire complicanze a lungo termine nei pazienti pediatrici con T1D.

In futuro, sarà essenziale continuare a monitorare l'impatto combinato di dieta e tecnologie avanzate per sviluppare linee guida cliniche sempre più mirate ed efficaci.

#### **6.4 Limiti dello studio**

L'analisi dei dati ha messo in evidenza alcuni limiti che potrebbero aver influenzato i risultati e che è importante considerare per una corretta interpretazione degli stessi.

##### *Dimensione del campione:*

Lo studio ha coinvolto un campione di 31 pazienti pediatrici, un numero limitato per trarre conclusioni definitive o generalizzabili. La ridotta numerosità potrebbe non aver fornito una potenza statistica sufficiente per identificare associazioni significative tra variabili come la composizione dietetica, i parametri glicemici e i CVRF. Questo limite è particolarmente rilevante nelle analisi che richiedono una maggiore sensibilità per rilevare variazioni all'interno di sottogruppi, come quelli legati alle diverse abitudini alimentari.

##### *Variabilità interindividuale:*

Differenze nelle abitudini alimentari, nella capacità di conteggiare correttamente i

carboidrati (CHO counting), nell'aderenza al trattamento con il sistema MiniMed™ 780G e nella durata di utilizzo del dispositivo potrebbero aver contribuito a una dispersione dei dati. Ad esempio, la variabilità nella gestione quotidiana del dispositivo, come la frequenza di calibrazione o la reattività alle notifiche del sistema, potrebbe aver influenzato i risultati, introducendo potenziali bias non facilmente controllabili.

*Studio osservazionale:*

La natura osservazionale dello studio limita la possibilità di stabilire relazioni di causalità tra i fattori analizzati. Sebbene siano emerse associazioni interessanti, non è possibile determinare se siano dirette o se altri fattori confondenti, non misurati o non controllati, possano aver contribuito ai risultati osservati. Ad esempio, variabili come il livello di attività fisica, il supporto familiare o eventuali comorbidità potrebbero aver influenzato sia la qualità della dieta che il controllo glicemico.

*Durata dello studio:*

Il periodo di osservazione relativamente breve potrebbe non essere sufficiente per cogliere pienamente gli effetti a lungo termine della composizione dietetica e dell'uso del sistema AHCL sui CVRF e sul controllo glicemico. Studi con una durata più estesa potrebbero fornire dati più robusti e consentire di osservare cambiamenti che richiedono tempi più lunghi per manifestarsi.

*Età e sviluppo puberale:*

La variabilità nelle età dei partecipanti, con possibili differenze negli stadi di sviluppo puberale, potrebbe aver influenzato i risultati, in particolare per quanto riguarda i CVRF. La pubertà è nota per alterare sensibilmente la sensibilità insulinica e i parametri metabolici, introducendo un ulteriore elemento di complessità.

Questi limiti evidenziano la necessità di interpretare i risultati con cautela e sottolineano l'importanza di progettare futuri studi con campioni più ampi, disegni longitudinali e controllati, in grado di minimizzare le fonti di variabilità e fornire conclusioni più definitive.

## **PARTE SETTIMA**

### **7. Conclusioni**

#### **7.1 Riassunto dei principali risultati**

Questo studio ha analizzato il controllo glicometabolico e i fattori di rischio cardiovascolare in bambini e adolescenti con diabete di tipo 1, trattati con il sistema MiniMed™ 780G Advanced Hybrid Closed Loop, valutando l'influenza della composizione dietetica e dei modelli alimentari. I principali risultati possono essere riassunti come segue:

È emersa una relazione tra un'alimentazione ricca di fibre e povera di grassi saturi e un miglioramento delle metriche glicemiche, quali il tempo in range glicemico. Questo dato sottolinea l'importanza di una dieta equilibrata, togliendo l'attenzione esclusiva dalla gestione dei carboidrati, ma evidenziando che per ottimizzare gli esiti glicemici nei pazienti pediatrici trattati con tecnologia AHCL risultano rilevanti anche gli altri parametri dietetici e nutrizionali, come l'assunzione di fibre e la tipologia ed il quantitativo di lipidi presenti nella dieta.

I pazienti con un apporto maggiore di fibre e grassi insaturi, inoltre, hanno mostrato un profilo lipidico più favorevole, caratterizzato da livelli inferiori di colesterolo LDL e trigliceridi, e un WHtR più basso. Tali risultati evidenziano che la composizione della dieta può influenzare significativamente i CVRF, anche in presenza di tecnologie avanzate come il MiniMed™ 780G.

Alcune associazioni attese non sono state rilevate, probabilmente a causa della limitata dimensione del campione, della variabilità interindividuale e della natura osservazionale dello studio, che non consente di stabilire relazioni di causalità.

## **7.2 Raccomandazioni per studi futuri**

Sulla base dei risultati ottenuti e dei limiti identificati, si propongono le seguenti raccomandazioni per futuri studi:

### *Campioni più ampi:*

Studi che includano un numero maggiore di partecipanti possono migliorare la potenza statistica, consentendo di rilevare associazioni più robuste e generalizzabili tra dieta, controllo glicemico e CVRF.

### *Disegni longitudinali:*

Indagini a lungo termine possono fornire una migliore comprensione degli effetti combinati della composizione dietetica e delle tecnologie AHCL sul controllo glicemico e sul rischio cardiovascolare.

*Interventi controllati:*

Studi interventistici, che prevedano modifiche specifiche alla dieta dei partecipanti, potrebbero confermare l'efficacia di determinati modelli alimentari nel migliorare gli esiti glicemici e cardiovascolari.

*Valutazione di variabili confondenti:*

Una maggiore attenzione a fattori quali livello di attività fisica, stadio puberale e supporto familiare potrebbe migliorare la comprensione delle relazioni tra dieta e controllo metabolico.

*Focus sull'educazione alimentare:*

È fondamentale sviluppare programmi educativi mirati che aiutino pazienti e caregiver a comprendere e integrare le migliori pratiche nutrizionali nella gestione quotidiana del T1D.

Questo studio ha evidenziato il valore di un approccio integrato alla gestione del T1D pediatrico, in cui tecnologia avanzata e nutrizione personalizzata si complementano per migliorare gli esiti clinici. Sebbene i risultati confermino l'importanza della composizione dietetica nel modulare i benefici offerti dal sistema MiniMed™ 780G, rimangono aperte questioni che richiedono ulteriori approfondimenti.

Questa ricerca pone le basi per sviluppare strategie più mirate e multidisciplinari nella cura del T1D pediatrico, con l'obiettivo di migliorare non solo il controllo glicemico, ma anche la salute cardiovascolare a lungo termine. I pazienti pediatrici e le loro famiglie possono beneficiare di un'assistenza sempre più personalizzata, che integri tecnologia, nutrizione e supporto educativo in un modello di cura che guarda oltre il presente, verso una gestione sostenibile e ottimale del diabete.



## BIBLIOGRAFIA

1. Libman I, Haynes A, Lyons S, Pradeep P, Rwagasor E, Tung JY, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. dicembre 2022;23(8):1160–74.
2. World Health Organization, International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia : report of a WHO/IDF consultation. 2006 [citato 17 novembre 2024]; Disponibile su: <https://iris.who.int/handle/10665/43588>
3. Besser REJ, Bell KJ, Couper JJ, Ziegler A, Wherrett DK, Knip M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. dicembre 2022;23(8):1175–87.
4. Pihoker C, Shulman DI, Forlenza GP, Kaiserman KB, Sherr JL, Thrasher JR, et al. Safety and Glycemic Outcomes During the MiniMed™ Advanced Hybrid Closed-Loop System Pivotal Trial in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 1 novembre 2023;25(11):755–64.
5. De Bock M, Codner E, Craig ME, Huynh T, Maahs DM, Mahmud FH, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Glycemic targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young people with diabetes. *Pediatr Diabetes*. dicembre 2022;23(8):1270–6.
6. Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, Rewers A, Cherubini V, Estrada S, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. novembre 2022;23(7):835–56.
7. Annan SF, Higgins LA, Jelleryd E, Hannon T, Rose S, Salis S, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. dicembre 2022;23(8):1297–321.
8. Cherubini V, Marino M, Marigliano M, Maffei C, Zanfardino A, Rabbone I, et al. Rethinking Carbohydrate Intake and Time in Range in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Nutrients*. 29 ottobre 2021;13(11):3869.
9. Antar SA, Ashour NA, Sharaky M, Khattab M, Ashour NA, Zaid RT, et al. Diabetes mellitus: Classification, mediators, and complications; A gate to identify potential targets for the development of new effective treatments. *Biomed Pharmacother*. dicembre 2023;168:115734.
10. Petrovski G, Al Khalaf F, Campbell J, Day E, Almajaly D, Hussain K, et al. Glycemic outcomes of Advanced Hybrid Closed Loop system in children and adolescents with Type 1 Diabetes, previously treated with Multiple Daily Injections (MiniMed 780G system in T1D individuals, previously treated with MDI). *BMC Endocr Disord*. dicembre 2022;22(1):80.
11. Lindholm Olinder A, DeAbreu M, Greene S, Haugstvedt A, Lange K, Majaliwa ES, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetes education in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. dicembre 2022;23(8):1229–42.
12. Levrán N, Levek N, Sher B, Mauda-Yitzhak E, Gruber N, Afek A, et al. The Mediterranean Diet for Adolescents with Type 1 Diabetes: A Prospective Interventional Study. *Nutrients*. 27 ottobre 2023;15(21):4577.
13. Chiavaroli L, Lee D, Ahmed A, Cheung A, Khan TA, Blanco S, et al. Effect of low glycaemic index or load dietary patterns on glycaemic control and cardiometabolic risk factors in diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 4 agosto 2021;n1651.
14. Marsh K, Barclay A, Colagiuri S, Brand-Miller J. Glycemic Index and Glycemic Load of Carbohydrates in the Diabetes Diet. *Curr Diab Rep*. aprile 2011;11(2):120–

- 7.
15. Reynolds AN, Akerman AP, Mann J. Dietary fibre and whole grains in diabetes management: Systematic review and meta-analyses. *Ma RCW, curatore. PLOS Med.* 6 marzo 2020;17(3):e1003053.
  16. Donaghue KC, Marcovecchio ML, Wadwa RP, Chew EY, Wong TY, Calliari LE, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* ottobre 2018;19:262–74.
  17. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, Lum JW, Buckingham BA, Kudva YC, et al. Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 31 ottobre 2019;381(18):1707–17.
  18. Silva JD, Lepore G, Battelino T, Arrieta A, Castañeda J, Grossman B, et al. Real-World Performance of the MiniMed™ 780G System: First Report of Outcomes from 4120 Users. *Diabetes Technol Ther.* 1 febbraio 2022;24(2):113–9.
  19. Weisman A, Bai JW, Cardinez M, Kramer CK, Perkins BA. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* luglio 2017;5(7):501–12.
  20. Piccini B, Pessina B, Casalini E, Lenzi L, Toni S. Long-term effectiveness of advanced hybrid closed loop in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* dicembre 2022;23(8):1647–55.
  21. Jalilova A, Pilan BŞ, Demir G, Özbaran B, Balkı HG, Arslan E, et al. The psychosocial outcomes of advanced hybrid closed-loop system in children and adolescents with type 1 diabetes. *Eur J Pediatr.* 25 aprile 2024;183(7):3095–103.
  22. Zeng B, Gao L, Yang Q, Jia H, Sun F. Automated Insulin Delivery Systems in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Outpatient Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care.* 1 dicembre 2023;46(12):2300–7.
  23. Adolfsson P, Taplin CE, Zaharieva DP, Pemberton J, Davis EA, Riddell MC, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes.* dicembre 2022;23(8):1341–72.
  24. Maffei C, Fornari E, Morandi A, Piona C, Tommaselli F, Tommasi M, et al. Glucose-independent association of adiposity and diet composition with cardiovascular risk in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Diabetol.* giugno 2017;54(6):599–605.
  25. Nansel TR, Lipsky LM, Liu A. Greater diet quality is associated with more optimal glycemic control in a longitudinal study of youth with type 1 diabetes. *Am J Clin Nutr.* luglio 2016;104(1):81–7.
  26. Ayano-Takahara S, Ikeda K, Fujimoto S, Asai K, Oguri Y, Harashima S, et al. Carbohydrate intake is associated with time spent in the euglycemic range in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Investig.* novembre 2015;6(6):678–86.
  27. Marigliano M, Piona C, Tommaselli F, Maguolo A, Morandi A, Maffei C. A new proposal for a second insulin bolus to optimize postprandial glucose profile in adolescents with type 1 diabetes. *Acta Diabetol.* 27 gennaio 2023;60(5):609–18.
  28. Marigliano M, Piona C, Tommaselli F, Maguolo A, Morandi A, Maffei C. Correction to: A new proposal for a second insulin bolus to optimize postprandial glucose profile in adolescents with type 1 diabetes. *Acta Diabetol.* 2 marzo 2023;60(5):619–619.
  29. Kiani AK, Medori MC, Bonetti G, Aquilanti B, Velluti V, Matera G, et al. Modern vision of the Mediterranean diet. *J Prev Med Hyg.* giugno 2022;63(2 Suppl 3):E36–43.
  30. Athanasiadou KI, Papagianni M, Psaltopoulou T, Paschou SA. Nutrition and Glycemic Control in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus

- Attending Diabetes Camps. *Nutrients*. 1 ottobre 2024;16(19):3338.
31. Maffei C, Banzato C, Talamini G. Waist-to-Height Ratio, a Useful Index to Identify High Metabolic Risk in Overweight Children. *J Pediatr*. febbraio 2008;152(2):207-213.e2.
  32. Marlow AL, Lawrence CM, Smith TA, Wynne K, King BR, Smart CE. Modifiable lifestyle risk factors for overweight and obesity in children and adolescents with type 1 diabetes: A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. giugno 2024;212:111724.
  33. Alsharairi NA. Diagnostic Biomarkers of Microvascular Complications in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus—An Updated Review. *Pediatr Rep*. 5 settembre 2024;16(3):763–78.
  34. Khoury M, Madsen N. Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr*. 1 novembre 2018;172(11):1087–8.
  35. Seckold R, Howley P, King BR, Bell K, Smith A, Smart CE. Dietary intake and eating patterns of young children with type 1 diabetes achieving glycemic targets. *BMJ Open Diabetes Res Care*. giugno 2019;7(1):e000663.
  36. Øverby N, Margeirsdottir H, Brunborg C, Dahl-Jørgensen K, Andersen L, Norwegian Study Group for Childhood Diabetes\*. Sweets, snacking habits, and skipping meals in children and adolescents on intensive insulin treatment. *Pediatr Diabetes*. agosto 2008;9(4pt2):393–400.

## SITOLOGIA

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

<https://www.salute.gov.it/portale/diabete/dettaglioContenutiDiabete.jsp?>

[lingua=italiano&id=5546&area=diabete&menu=vuoto&tab=7](https://www.salute.gov.it/portale/diabete/dettaglioContenutiDiabete.jsp?lingua=italiano&id=5546&area=diabete&menu=vuoto&tab=7)

[https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1)

## ALLEGATI

### Allegato 1. Diario Alimentare

#### DIARIO ALIMENTARE di..... Zena Campedelli

Indirizzo mail: zena.campedelli@studenti.unipd.it

##### ISTRUZIONI PER LA COMPILAZIONE DEL DIARIO

Chiediamo la Sua cortese collaborazione nel compilare il più scrupolosamente possibile il seguente diario prestando attenzione alle istruzioni.

- Riportare tutti gli alimenti e le bevande consumate durante la giornata per **tre giorni** (o più), anche non consecutivi, DI CUI ALMENO DUE FERIALE ED UNO FESTIVO (2 giorni scolastici/lavorativi – 1 giorno di festa o ferie);
- Specificare sempre la marca del prodotto consumato, se presente;
- Indicare la porzione in grammi, a crudo ed al netto dagli scarti, di tutti gli alimenti;
- Quando non è possibile pesare gli alimenti a crudo lo si può fare a cotto, specificandolo; esempio:
  - 12:30 / pranzo: 150 gr di pasta integrale DE CECCO (pesata cotta), con 50 gr di ragù di vitello magro BUITONI;
- Quando non è possibile pesare gli alimenti, né crudi né cotti, si può ricorrere alle porzioni casalinghe; alcuni esempi:
  - per il pane confezionato tipo bauletto si può indicare il numero di fette;
  - per i biscotti, fette biscottate o merendine confezionate, indicare la marca, il tipo ed il numero;

- per creme spalmabili o marmellata indicare la marca, il tipo (es. *marmellata di fragole light ZUEGG*) ed il n. di cucchiaini/cucchiari
- per il latte e lo yogurt indicare se tazza (tipo da cappuccino al bar, mug, etc.) o scodella o bicchiere;
- per il condimento del primo piatto: indicare la marca (se casalingo scrivere: *fatto in casa*) il tipo utilizzato (ragù di carne/ pesto/burro/olio/sugo di pomodoro/pesto, etc.) e la quantità in n. di cucchiari;
- per il grana/parmigiano: indicare il n. di cucchiaini aggiunti al primo piatto;
- per le uova: indicare il numero;
- per i grassi da condimento: la quantità in cucchiari per gli oli (indicare anche il tipo di olio) e in "noci" per burro/margarina;
- Per la frutta secca: la tipologia ed il n. di pezzi (es.: *5 nocciole, 3 noci di macadamia, etc.*)
- Per la frutta: tipo di frutta, numero di pezzi e dimensione approssimativa (es.: *1 banana media, 2 albicocche grandi, etc.*)

Nella casella "altri possibili fuoripasto" specificare anche eventuali "stuzzicherie" o bevande, assunte fuori pasto (es. caramelle, bocconcini salati, coca-cola, te/caffè/tisane zuccherati, aranciata, alcolici, etc.)

Indicare approssimativamente anche la quantità, misurata o in bicchieri, di ACQUA bevuta durante il dì.

NOME e COGNOME Zena Campedelli

DATA 18.09.2024

ORA	PASTI/SPUNTINI
8:00	<b>Colazione:</b> un vasetto di yogurt bianco parzialmente scremato (Esselunga) una mela con buccia 190 g - 2 biscotti tarallucci (mulino bianco) Noci sgusciate 30 g
10:30	<b>Spuntino:</b> un pacchetto di cracker salati (Mulino bianco) cappuccino al bar con 1 bustina di zucchero
12:30	<b>Pranzo:</b> insalata 80 g Pasta 80 g con ragù 70 g Olio EVO 2 cucchiaini
16:00	<b>Merenda:</b> una banana 120 g un vasetto di yogurt greco alla straciatella (Fage)
19:30	<b>Cena:</b> petto di pollo 250 g Zucchine 100 g melanzane 100 g peperoni 100 g un panino integrale grande 120 g Olio EVO 3 cucchiaini
Durante la giornata	<b>Altri possibili fuori pasto:</b> 2 caramelle gelée alla frutta 1 bottiglietta di coca-cola 330 ml

## Allegato 2. Database

Dati antropometrici e biochimici										
ID paziente	ETÀ (al momento delle misurazioni)	SESSO	PESO KG	ALTEZZA CM	BMI-Z SCORE	CIRC VITA CM	Waist-to-Height Ratio: Calcolato come circonferenza vita / altezza	Fat mass (%)	Fat free mass (%)	HbA1c
1	11	1	57.2	153	1.59	84	0.55	37.8	62.2	7.9
2	15	0	93.9	180.5	1.86	110	0.61	31.9	68.1	7
3	18	0	83.8	166.3	1.60	103	0.62	24.7	75.3	7.1
4	13	0	33.7	142	-1.15	64	0.45	19.9	80.1	7.6
5	13	0	45	157.7	-0.18	65	0.41	17.9	82.1	6.3
6	18	1	71.3	163	1.19	77	0.47	31.1	68.9	7.1
7	8	0	68.4	161	2.36	90	0.56	27.3	72.7	8
8	14	0	54.9	156.3	1.00	78	0.50	27.5	72.5	7.7
9	12	0	42.2	145	0.71	70	0.48	32.0	68.0	7.6
10	18	1	68.1	168	0.71	73	0.43	28.3	71.7	5.8
11	17	1	63.6	165.5	0.60	76	0.46	28.1	71.9	6.7
12	17	0	55	170	-0.98	68	0.40	9.3	90.7	7.2
13	12	1	53.4	156.3	0.99	69	0.44	30.5	69.5	7.4
14	13	1	48.2	148	0.91	75	0.51	28.6	71.4	8.6
15	18	1	64.4	158.5	1.03	79	0.50	34.2	65.8	6.7
16	14	1	50.3	156.2	0.28	68	0.44	22.6	77.4	7.4
17	14	0	53.3	175	-1.04	66	0.38	10.5	89.5	7.1
18	14	0	73.5	172.5	1.41	80	0.46	23.3	76.7	6.6
19	18	0	74.1	180	0.05	78	0.43	12.6	87.4	7.6
20	16	0	84.9	169	1.71	102	0.60	33.1	66.9	8.3
21	16	0	50.5	164.5	-0.85	63	0.38	24.7	75.3	7.5
22	15	1	58.2	159	0.65	77	0.48	26.5	73.5	7.2
23	11	0	53.8	159.8	1.07	74	0.46	22.9	77.1	6.2
24	13	0	59.8	170	0.60	72	0.42	20.1	79.9	7.8
25	18	1	72.2	165	1.09	83	0.50	36.6	63.4	7.6
26	16	1	87.7	167	1.87	90	0.54	39.3	60.7	7.3
27	18	0	67.3	168	0.43	76	0.45	16.9	83.1	6.9
28	14	0	67.9	166.4	1.34	77	0.46	19.4	80.6	6.8
29	10	0	35.5	141.7	-0.21	61	0.43	16.6	83.4	6.7
30	13	0	51.2	157.6	0.69	73	0.46	23.2	76.8	7.5
31	17	1	57.5	161	0.34	75	0.47	31.3	68.7	7.5

Colesterolo totale	HDL	LDL	Trigliceridi	Sistolico (mmHg)	Diastolico (mmHg)	Sistolico Percentile	Diastolico Percentile	Numero di pasti al giorno (media)	Energia Totale (kcal)	Proteine (g)
184	45	122	82	110	60	90th	50th	5,00	1569,9	75,2
155	45	97	69	110	70	50th	50th	3,00	2550,2	90,4
184	84	92	36	128	73	90th	90th	4,00	2450,0	103,6
212	117	86	43	110	60	90th	50th	4,00	1741,9	43,0
142	85	47	44	100	70	50th	90th	3,67	2179,2	81,9
150	56	84	46	120	70	90th	50th	4,00	1199,1	66,7
189	46	127	73	100	60	50th	50th	4,00	1725,6	71,4
166	89	70	36	120	80	90th	95th+12mmHg	5,00	1748,0	86,1
148	42	100	39	110	70	90th	90th	5,00	2203,4	97,8
142	60	75	32	130	75	95th+12mmHg	95th+12mmHg	2,67	1668,8	63,4
177	73	95,8	41	115	70	50th	50th	4,33	1444,6	45,0
140	56	74,8	46	120	80	50th	90th	4,00	2858,7	94,1
164	81	70,4	63	100	70	50th	90th	5,00	2403,8	109,2
129	38	82,6	42	100	70	50th	90th	5,00	1725,3	61,2
166	68	85,6	62	115	70	50th	50th	4,67	1406,1	66,2
187	63	111,8	61	90	68	50th	50th	3,67	1184,0	56,9
178	80	92,4	28	115	75	50th	90th	4,00	2133,1	83,2
151	57	84,8	46	110	80	50th	95th	3,67	1614,9	64,0
121	62	53,4	28	120	70	50th	50th	3,00	2287,7	132,9
185	47	122,6	77	110	70	50th	50th	3,00	940,8	38,4
		0		110	70	50th	50th	3,33	1888,0	79,3
128	49	70	39	110	70	50th	90th	4,00	1687,2	63,4
134	64	62,4	38	100	70	50th	90th	5,00	2285,8	80,6
132	76	48,2	39	110	75	50th	90th	4,67	1598,3	61,2
163	69	85,8	41	120	75	90th	90th	4,33	1963,6	89,3
		0		130	85	95th+12mmHg	95th+12mmHg	3,00	808,2	37,1
95	48	40	35	130	80	90th	90th	3,00	1679,3	74,5
149	71	67,6	52	110	70	50th	50th	6,00	2846,0	130,1
142	72	62,4	38	100	50	50th	50th	5,00	1908,3	66,6
193	85	99,4	43	110	70	50th	90th	4,00	2332,7	66,2
154,0	71,0	73,8	46,0	120	75	90th	90th	6,00	1511,9	68,2

Dieta complessiva media										
PROTEINE %	Grassi Totali (g)	Grassi Totali %	Grassi Saturi (g)	Grassi Saturi %	Grassi Monoinsaturi (g)	Grassi Monoinsaturi %	Grassi Polinsaturi (g)	Grassi polinsaturi %	COLESTEROLO MG	Carboidrati totali (g)
19,1	63,8	36,6	23,0	13,2	31,1	17,9	9,6	5,5	135,0	177,6
14,2	151,5	53,5	49,6	17,5	82,3	29,0	19,6	6,9	259,0	209,8
16,9	111,6	41,0	48,9	18,0	46,8	17,2	15,9	5,8	429,6	265,9
9,9	66,8	34,5	22,1	11,4	33,0	17,0	11,8	6,1	78,9	251,2
15,0	87,5	36,1	37,3	15,4	37,9	15,7	12,3	5,1	528,7	275,8
22,2	40,1	30,1	11,4	8,6	23,2	17,4	5,5	4,1	398,0	142,4
16,5	53,5	27,9	19,4	10,1	26,1	13,6	8,0	4,1	271,7	248,5
19,7	55,0	28,3	22,1	11,4	25,7	13,2	7,2	3,7	122,1	236,1
17,8	82,7	33,8	39,1	16,0	34,0	13,9	9,6	3,9	137,6	275,0
15,2	60,3	32,5	26,7	14,4	24,6	13,3	8,9	4,8	105,5	225,0
12,5	65,9	41,1	25,5	15,9	28,8	17,9	11,6	7,3	116,8	173,8
13,2	142,8	45,0	61,7	19,4	65,3	20,6	15,8	5,0	590,9	310,0
18,2	107,7	40,3	38,1	14,3	48,0	18,0	21,5	8,1	277,3	255,2
14,2	71,7	37,4	25,8	13,5	36,4	19,0	9,4	4,9	105,9	218,1
18,8	65,9	42,2	26,3	16,8	31,5	20,1	8,2	5,2	486,4	139,2
19,2	39,7	30,1	18,2	13,8	16,4	12,5	5,1	3,8	148,1	155,8
15,6	80,9	34,1	25,7	10,9	43,6	18,4	11,5	4,9	376,3	277,8
15,8	63,4	35,3	20,8	11,6	35,4	19,7	7,2	4,0	179,3	205,1
23,2	99,6	39,2	52,9	20,8	36,0	14,1	10,7	4,2	465,8	222,4
16,3	35,1	33,6	17,6	16,8	14,2	13,6	3,4	3,2	63,8	123,5
16,8	79,8	38,0	42,3	20,2	31,0	14,8	6,5	3,1	191,5	223,2
15,0	74,6	39,8	25,4	13,6	36,9	19,7	12,4	6,6	285,8	198,0
14,1	79,6	31,3	24,6	9,7	37,0	14,6	18,0	7,1	187,1	320,5
15,3	62,5	35,2	22,8	12,8	32,7	18,4	7,0	3,9	171,9	204,4
18,2	49,8	22,8	18,7	8,6	25,5	11,7	5,7	2,6	264,0	293,8
18,4	21,6	24,1	6,6	7,3	11,7	13,0	3,4	3,8	17,8	119,4
17,8	74,6	40,0	24,3	13,0	40,8	21,9	9,5	5,1	168,4	184,6
18,3	114,8	36,3	47,5	15,0	52,8	16,7	14,5	4,6	475,0	329,8
14,0	84,7	40,0	31,2	14,7	41,6	19,6	12,0	5,6	303,8	227,5
11,4	105,4	40,7	39,3	15,2	48,0	18,5	18,0	7,0	135,4	287,0
18,1	74,9	44,6	24,0	14,3	38,0	22,6	12,9	7,7	407,2	143,4

							Metriche		
Carboidrati totali %	Zuccheri (g)	Zuccheri %	Fibra (g)	FIBRA %	Indice Glicemico Medio	carico Glicemico Medio	TIR (%)	TAR (%)	TBR (%)
42,4	58,7	15,0	14,7	1,9	47,4	65,1	82	14	4
30,9	40,7	6,4	19,0	1,5	60,9	99,5	56	43	1
40,7	58,7	9,6	16,8	1,4	62,6	105,4	69	31	0
54,1	48,0	11,0	13,6	1,6	59,4	135,8	68	29	3
47,5	73,0	13,4	14,8	1,4	47,1	115,5	74	25	1
44,5	59,0	19,7	18,7	3,1	50,5	64,0	79	16	5
54,0	48,7	11,3	13,6	1,6	64,6	145,5	64	34	2
50,6	69,2	15,8	11,8	1,4	55,9	117,7	71	28	1
46,8	85,1	15,4	18,6	1,7	53,8	112,2	79	17	4
50,6	56,0	13,4	14,5	1,7	66,5	90,6	91	8	1
45,1	49,6	13,7	9,9	1,4	58,5	82,3	72	25	3
40,7	71,7	10,0	17,3	1,2	56,1	147,0	76	23	1
39,8	57,8	9,6	20,2	1,7	58,7	115,6	62	38	0
47,4	61,5	14,3	8,9	1,0	52,8	102,1	76	24	0
37,1	41,8	11,9	12,9	1,8	57,3	78,8	95	4	1
49,4	42,2	14,3	7,7	1,3	56,6	78,9	82	17	1
48,8	68,1	12,8	15,4	1,4	52,5	117,7	89	11	0
47,6	50,3	12,5	9,8	1,2	49,4	93,3	95	3	2
36,5	62,5	10,9	13,0	1,1	44,4	78,3	74	24	2
49,2	39,2	16,7	4,0	0,8	43,5	41,2	72	26	2
44,3	108,9	23,1	8,2	0,9	65,0	90,5	49	51	0
44,0	46,0	10,9	9,8	1,2	53,7	80,2	89	10	1
52,6	82,0	14,3	22,7	2,0	55,6	142,6	88	12	0
48,0	54,1	13,5	12,2	1,5	52,9	83,3	82	15	3
56,1	122,4	24,9	28,3	2,9	55,3	159,5	56	35	9
55,4	37,5	18,6	8,7	2,1	43,1	41,0	66	34	0
41,2	36,6	8,7	8,6	1,0	47,7	61,4	89	10	1
43,5	143,0	20,1	27,9	2,0	54,2	146,9	65	35	0
44,7	77,0	16,1	13,2	1,4	53,2	78,4	74	25	1
46,1	84,4	14,5	21,4	1,8	52,9	138,2	73	25	2
35,6	31,3	8,3	13,5	1,8	54,8	138,2	65	35	0

Statistiche								Altri dati
% Utilizzo CGM/AHCL	Glucosio medio (mg/dL)	Deviazione standard (SD)	Coefficiente di Variazione (CV)	Dose totale di insulina (U/die)	Insulina Prandiale (% totale)	Insulina basale (% totale)	Dose di correzione automatica al giorno (%)	TARGET GLICEMICO (MG/DL)
100	132	45	33,9	63,6	45	55	34	110
93	174	57	32,8	114,6	51	49	51	100
97	162	56	34,7	59,1	71	29	41	110
90	159	65	40,8	31,4	60	40	30	120
99	151	49	32,3	50,8	6,9	93,1	32	100
95	136	58	43	52,1	66	34	32	110
98	163	65	39,6	58	62	38	40	100
95	156	53	34,3	58,9	55	45	56	100
97	137	48	35,1	41,6	74	26	19	110
97	126	38	30,1	35,4	54	46	27	100
96	147	56	38,2	40,8	58	42	41	100
93	146	44	29,9	52,4	63	37	21	110
94	174	56	32,1	34,4	49	51	53	110
100	152	43	28	53,5	54	46	49	100
96	128	27	21,4	23,9	64	36	19	110
94	144	47	32,6	43	48	52	40	110
100	132	31	23,7	30,4	70	30	12	120
95	128	32	24,7	59,8	57	43	26	110
99	145	51	35,2	65,2	51	49	45	100
68	153	62	40,2	42,6	61	39	31	120
96	186	63	34	54,6	51	49	71	110
87	131	33	25,5	34	51	49	29	100
100	143	30	20,7	45,6	64	36	13	120
100	135	44	32,6	38,6	37	63	61	100
100	160	67	42	74,2	68	32	34	120
91	163	47	29,1	62,3	49	51	28	100
99	125	38	30,5	61,7	44	56	32	100
97	167	51	30,8	44,1	55	45	39	110
99	154	52	33,8	20,9	65	35	34	110
97	148	48	32,3	35,6	58	42	44	100
100	167	57	34,3	51,4	64	36	32	100

## RINGRAZIAMENTI

*Vorrei ringraziare tutte le persone che mi hanno accompagnata in questo percorso universitario e nella preparazione di questo testo, in primis le mie tutor di tirocinio, Mara e Francesca: la mia correlatrice, per avermi seguita in orari e momenti assurdi, per la grande professionalità ed umanità; spero che il futuro lavorativo mi riservi delle colleghe come voi.*

*Ringrazio mio Papà e mio Zio, perché senza di loro avrei mangiato solo latte e biscotti per mesi.*

*Gli amici che ci sono da sempre, anche quando non ci sono. Grazie a Tara, per aver sempre creduto in me.*

*Ai miei cani: la Lunetta, che ci ha lasciati troppo presto, ma non lascerà mai il mio ricordo; Diana, che mi ha insegnato come si cresce; Riky, che mi ha protetto sempre da tutto e tutti; Frida, che mi accompagna in questo percorso con pazienza e dedizione; Mizar, che mi guarda scrivere con la curiosità di un cucciolo, inconsapevole, riempie il cuore di gioia solo esistendo. Senza di loro non ci sarebbe stato niente. Grazie.*

*Ringrazio me stessa per non aver mollato, mai.*