



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Dipartimento di Medicina Molecolare

Dottorato in Medicina Molecolare

Coordinatore: Prof.ssa Isabella Screpanti

XXXI ciclo

**“Impatto clinico della metodica del counting dei carboidrati
sul management di pazienti affetti da diabete tipo 1 in terapia
multiniettiva e con microinfusore”**

Relatore:
Prof.ssa Raffaella Buzzetti

Dottoranda
Dott.ssa Carlotta Pibiri

Anno Accademico 2017-2018

INDICE

1	INTRODUZIONE	6
1.1	Il diabete mellito	6
1.2	Criteri diagnostici.....	6
1.3	Classificazione.....	9
1.4	Il diabete mellito tipo 1.....	11
1.4.1	Epidemiologia	12
1.4.2	Fisiopatologia	13
1.4.3	Patogenesi.....	14
1.4.4	Presentazione clinica	16
1.4.5	Terapia del diabete tipo 1.....	19
1.4.6	Obiettivi terapeutici.....	22
1.5	Educazione terapeutica nel diabete.....	25
1.5.1	Il Group care.....	26
1.6	Terapia Medica Nutrizionale (MNT).....	29
1.6.1	Introduzione.....	30
1.6.2	Sana e corretta alimentazione.....	32
1.6.3	Indice glicemico degli alimenti.....	35
1.6.4	Il counting dei carboidrati.....	39
1.6.5	Il rapporto insulina carboidrati.....	40
1.6.6	Il fattore di sensibilità insulinica (FSI).....	41
1.7	La tecnologia nel trattamento del diabete mellito.....	41
1.7.1	Introduzione.....	41
1.7.2	La terapia insulinica con microinfusore – CSII.....	45
1.7.3	La variabilità glicemica.....	46
1.7.4	Il monitoraggio in continuo della glicemia (CGM).....	51
1.7.5	Indicatori di variabilità glicemica del CGM.....	56
2	IPOTESI DELLO STUDIO.....	56

3	OBIETTIVO DELLA TESI.....	56
4	MATERIALI E METODI.....	56
	4.1 Disegno e popolazione dello studio	56
	4.2 Analisi statistica.....	58
5	RISULTATI	59
	5.1 Caratteristiche della popolazione	59
	5.2 Risultati a tempo 3 mesi.....	65
	5.3 Differenze tra pazienti in CSII e pazienti in MDI.....	73
6	DISCUSSIONE E CONCLUSIONI.....	75
7	BIBLIOGRAFIA	82

ABSTRACT STUDIO

OGGETTO Il counting dei carboidrati rappresenta l'approccio nutrizionale più efficace nel DM1 nell'ottimizzare la terapia insulinica sulla base dell'intake dei carboidrati. La finalità di questo metodo educativo è il miglioramento della qualità di vita del paziente in trattamento insulinico intensivo che si realizza attraverso il raggiungimento di un'aumentata flessibilità alimentare. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare l'impatto della metodica del counting su variabili cliniche, biochimiche e antropometriche e sulla variabilità glicemica in una popolazione di soggetti con DM1 in un follow-up di 3 mesi.

DISEGNO DELLO STUDIO E METODI In questo studio osservazionale prospettico della durata di 3 mesi sono stati arruolati consecutivamente 30 pazienti affetti da DM1, afferenti alla U.O.D. di Diabetologia del Policlinico Umberto I di Roma tra Marzo e Maggio 2018. I pazienti hanno seguito il corso di counting dei carboidrati, articolato in 4 incontri pomeridiani della durata di 2 ore ciascuno, per un arco temporale totale di 1 mese. Ai pazienti è stato applicato per una settimana all'inizio del corso (T0) e a 3 mesi (T3) un sensore glicemico (CGM) retrospettivo modello Medtronic Enlite. Di tutti i soggetti sono stati raccolti dati clinici, antropometrici e glicemici al basale (T0) e a 3 mesi (T3).

RISULTATI Si evidenzia un miglioramento significativo del valore del BMI medio ($24,67 \pm 3,60$ vs $23,55 \pm 3,32$ kg/m² – p<.001) e della circonferenza della vita ($87,42 \pm 9,57$ vs $82,72 \pm 8,12$ cm – p<.001). Il valore medio dell'HbA1c è passato da un valore di $8,52 \pm 1,20$ a $7,40 \pm 0,61$ % (p<.001), mentre il fabbisogno insulinico giornaliero si è significativamente ridotto ($39,59 \pm 11,80$ vs $32,20 \pm 8,90$ UI/die – p<.001). La popolazione al T3 è caratterizzata da una riduzione significativa del valore di glicemia media ($198,23 \pm 55,57$ vs $143,50 \pm 27,16$ mg/dl- p<.001) ed il valore medio dell'area sotto la curva (AUC) della glicemia sopra il limite è passato da un valore di $73,21 \pm 42,42$ a $24,49 \pm 16,74$ mg/dL x min (p<.001), mentre quello dell'area sotto la curva (AUC) della glicemia sotto il limite ha avuto una riduzione significativa ($0,42 \pm 0,53$ vs $0,21 \pm 0,57$ mg/dL x min- p<.001).

A T3 la media della percentuale delle glicemie in target è significativamente aumentata ($27,36 \pm 17,87$ vs $49,06 \pm 20,59$ % - $p < .001$), contestualmente il valore medio delle glicemie sopra il target si è significativamente ridotto ($70,16 \pm 16,48$ vs $44,63 \pm 20,21$ % - $p < .001$), così come quello delle glicemie sotto il target ($2,86 \pm 2,96$ vs $2,20 \pm 4,13$ % - $p = 0.046$).

CONCLUSIONI In questo studio il counting si è dimostrato efficace nel raggiungimento di un migliore controllo glicometabolico, confermando quindi l'importanza di questa metodica sia come strumento per gestire in modo più consapevole la terapia insulinica sia come percorso educativo che porta a scelte nutrizionali più corrette.

INTRODUZIONE

1.1 Il Diabete Mellito

Il diabete mellito è una alterazione cronica del metabolismo glucidico caratterizzata da iperglicemia dovuta a difetti della secrezione e/o dell'azione fisiologica dell'insulina.

È una malattia eterogenea alla cui patogenesi partecipano diversi meccanismi che vanno dalla distruzione autoimmune delle cellule beta del pancreas, con conseguente insulino-deficienza, ad alterazioni che determinano una resistenza dei tessuti bersaglio all'azione insulinica (1).

Nel 1997 l'“Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus”, col patrocinio della “American Diabetes Association” (ADA) ha pubblicato un rapporto contenente le nuove linee guida per la classificazione del Diabete Mellito (2,3) che si basa attualmente soprattutto sulla patogenesi piuttosto che sull'età di insorgenza (diabete giovanile, diabete dell'adulto) o sulla necessità di ricorrere alla terapia insulinica (insulino-dipendente, non insulino-dipendente). L'attuale classificazione del diabete mellito ne distingue quattro tipi (Figura 1); tuttavia la grande maggioranza di casi di diabete rientra in due ampie categorie eziopatogenetiche: il diabete mellito di tipo 1 (DM1) e il diabete mellito di tipo 2 (DM2).

1.2 Criteri diagnostici

Come riferiscono gli Standard italiani per la cura del diabete mellito (4), le modalità per porre diagnosi di diabete sono molteplici.

In presenza di sintomi tipici della malattia (poliuria, polidipsia e calo ponderale), la diagnosi di diabete è posta con il riscontro, anche in una sola occasione, di:

- **glicemia casuale ≥ 200 mg/dl** (indipendentemente dall'assunzione di cibo).

In assenza dei sintomi tipici della malattia, la diagnosi di diabete viene posta con il riscontro, confermato in almeno due diverse occasioni, di:

- **glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl** (per digiuno si intende almeno 8 ore di astensione dal cibo) *oppure*
- **glicemia ≥ 200 mg/dl 2 ore dopo carico orale di glucosio** (eseguito con 75 g) *oppure*
- **HbA1c ≥ 48 mmol/mol (6,5%)** (a condizione che il dosaggio dell'HbA1c sia standardizzato, allineato IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) e che si tenga conto dei fattori che possono interferire con il dosaggio).

Ai fini diagnostici e di screening, la misurazione della glicemia deve essere effettuata su plasma venoso e massima cura deve essere posta nell'appropriata manipolazione del campione (fase pre-analitica).

Malgrado il quadro clinico sia spesso sufficiente a definire il tipo di diabete, in alcuni casi la determinazione dei marcatori di autoimmunità ed i test di studio della secrezione beta-cellulare (tramite determinazione del C-peptide a digiuno e/o dopo stimolo) possono fornire informazioni aggiuntive.

L'autoimmunità beta-cellulare è valutabile attraverso la ricerca dei seguenti autoanticorpi:

Ab antiinsula [IAA]

Ab anti glutammato decarbossilasi [GADA]

Ab antitirosino-fosfatasi IA-2 [IA-2A]

Ab anti insula pancreatica [ICA]

- I. Diabete di tipo 1 (distruzione delle cellule β , che solitamente determina insufficienza insulinica assoluta)
 - A. Immunomediato
 - B. Idiopatico
- II. Diabete di tipo 2 (può variare da una forma con predominante insulino-resistenza e carenza insulinica relativa ad una forma con predominante difetto secretorio e insulino-resistenza)
- III. Altri tipi specifici di diabete
 - A. Difetti genetici della funzione β -cellulare caratterizzati da mutazioni a livello di:
 1. Cromosoma 12, HNF-1 α (MODY 3)
 2. Cromosoma 7, glucochinasi (MODY 2)
 3. Cromosoma 20, HNF-4 α (MODY 1)
 4. Cromosoma 13, fattore del promoter insulinico (IPF) 1 (MODY 4)
 5. Cromosoma 17, HNF-1 β (MODY 5)
 6. Cromosoma 2, NeuroD1 (MODY 6)
 7. DNA mitocondriale
 8. Altri
 - B. Difetti genetici nell'azione dell'insulina:
 1. Insulinoresistenza di tipo A
 2. Leprecaunismo
 3. Sindrome di Rabson-Mendenhall
 4. Diabete lipoatrofico
 5. Altri
 - C. Malattie del pancreas esocrino: pancreatite, trauma/pancreatomia, neoplasia, fibrosi cistica, emocromatosi, pancreatopatia fibrocalcolosa, altre.
 - D. Endocrinopatie: acromegalia, sindrome di Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, ipertiroidismo, somatostatina, aldosteronoma, altre
 - E. Indotto da farmaci: vacor, pentamidina, acido nicotinic, glucorticoidi, ormoni tiroidei, diazossido, agonisti β -adrenergici, tiazidici, dilantin, interferone α , altri.
 - F. Infezioni: rosolia congenita, citomegalovirus, altre.
 - G. Forme rare di diabete immunomediato: sindrome "dell'uomo rigido", anticorpi antirecettore dell'insulina, altre.
 - H. Altre sindromi genetiche talvolta associate a diabete: sindrome di Down, sindrome di Klinefelter, sindrome di Turner, sindrome di Wolfram, atassia di Friedrich, corea di Huntington, sindrome di Laurence-Moon-Biedl, distrofia miotonica, porfiria, sindrome di Prader-Willi, altre.
- IV. Diabete mellito gestazionale (DMG)

Figura 1: classificazione eziologica del Diabete Mellito

1.3 Classificazione

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), l'odierna classificazione può essere così schematizzata (5):

- *Diabete mellito tipo 1*: è causato da distruzione beta-cellulare, su base autoimmune o idiopatica, ed è caratterizzato da una carenza insulinica assoluta (la variante LADA, *Latent Autoimmune Diabetes in Adults*, ha decorso lento e compare nell'adulto).
- *Diabete mellito tipo 2*: è causato da un deficit parziale di secrezione insulinica, che in genere progredisce nel tempo e che si instaura spesso su una condizione, più o meno severa, di insulino-resistenza su base multifattoriale.
- *Diabete gestazionale*: diabete diagnosticato in gravidanza, che non è un diabete manifesto. È causato da difetti funzionali analoghi a quelli del diabete tipo 2; viene diagnosticato per la prima volta in gravidanza (generalmente nel secondo o terzo trimestre) e in genere regredisce dopo il parto per poi ripresentarsi, spesso a distanza di tempo, preferenzialmente con le caratteristiche del diabete tipo 2.

Altri tipi di diabete:

- *Difetti genetici della beta-cellula (MODY: maturity onset diabetes of Youth)*: un sottogruppo del diabete tipo 2 caratterizzato da un esordio in età giovanile, da trasmissione autosomica dominante ad elevata penetranza, da iperglicemia a digiuno lieve o moderata e da secrezione insulinica alterata. Criteri per la sua diagnosi sono età di insorgenza <25 anni; controllo metabolico mantenuto senza insulina per oltre 2 anni; ereditarietà autosomica dominante

(almeno tre generazioni di soggetti affetti da diabete nel pedigree familiare); assenza di autoimmunità.

- *Indotto da farmaci o sostanze tossiche:* si tratta di sostanze che possono indurre una condizione di insulino - resistenza o distruzione delle cellule beta, quali Glucocorticoidi, Diuretici Tiazidici, alfa- Interferone.
- *Difetti genetici dell'azione insulinica:* si tratta di rare sindromi associate a mutazione del recettore insulinico, come l'Acanthosis Nigricans.
- *Infezioni:* la distruzione beta cellulare può essere determinata da alcuni virus come Cytomegalovirus e il virus della Parotite.
- *Malattie del pancreas esocrino:* pancreatiti acute e croniche, neoplasie, emocromatosi, fibrosi cistica.
- *Forme rare di diabete immuno-mediato:* dovuto alla produzione, nel contesto di patologie autoimmuni sistemiche, di anticorpi anti- insulina (Stiff Man Syndrome) o di anticorpi anti-recettore (LES).
- *Endocrinopatie:* caratterizzate dalla ipersecrezione di ormoni iperglicemizzanti. Sindrome di Cushing, acromegalia, feocromocitoma, glucagonoma, ipertiroidismo.
- *Sindromi genetiche rare associate al diabete.*

1.4 Il Diabete Mellito di tipo 1

Il DM1 è una malattia immuno-mediata a patogenesi multifattoriale e poligenica, caratterizzato da una progressiva distruzione immuno-mediata delle beta cellule del pancreas, con conseguente carenza insulinica (6), e dalla presenza in circolo di autoanticorpi anti decarbossilasi dell'acido glutammico (GAD65), anti tirosina-fosfatasi (IA-2 e IA-2 beta) anti insulina (IAA) e anti cellule beta (ICA) (7-11). Gli anticorpi anti-GAD65 nei DM1 all'esordio sono presenti nel 22-96% dei casi (12-15). Queste differenze sono dovute alle diverse tecniche impiegate, alle differenti fonti antigeniche, nonché all'eterogeneità delle popolazioni studiate. Anticorpi anti-IA-2 sono presenti in circa il 65% dei pazienti, con frequenza più alta tra i soggetti più giovani.

Inoltre il DM1 presenta una forte associazione con il complesso maggiore di istocompatibilità (HLA), in particolare con gli alleli DRB1*03, DRB1*04 e DQB1*0302, e vi sono almeno diciassette loci genici che possono contribuire alla suscettibilità per tale malattia; tra questi, i polimorfismi della regione promoter del gene dell'insulina (IDDM1 sul cromosoma 6).

In questa forma di diabete il tasso di distruzione delle beta cellule è variabile: è più rapido specialmente negli individui giovani ed è più lento negli adulti (16).

Nei giovani e negli adolescenti l'insorgenza è di solito brusca e accompagnata da chetonuria, glicosuria, calo ponderale, poliuria e polidipsia; pertanto la diagnosi non presenta in genere difficoltà e deve essere seguita tempestivamente dall'instaurazione di un'adeguata terapia insulinica. Negli adulti talvolta può persistere una residua funzione delle beta cellule per diversi anni, benché la secrezione di insulina si riduca progressivamente, come è dimostrato dai bassi o assenti livelli plasmatici di C-peptide (16).

Il DM1 inoltre non infrequentemente coesiste con altre malattie autoimmuni, sia organo-specifiche che non organo-specifiche, tra cui tireopatie, morbo di Addison, celiachia, artrite reumatoide, vitiligine (17,18).

1.4.1 Epidemiologia

Il DM1 è una patologia che riguarda circa il 5-10% dei casi di diabete (2,3). Si presenta più comunemente durante l'infanzia o l'adolescenza anche se possono essere colpite tutte le età.

Un'indagine dell'*International Diabetes Federation* ha calcolato un'incidenza nel mondo di circa 65.000 nuovi casi/anno di DM1 che, anche se meno frequente rispetto al DM2, presenta un elevato impatto sociale, in quanto interessa soggetti in giovane età. L'incidenza è compresa tra i 6 e i 10 casi su 100.000 persone per anno, nella fascia di età da 0 a 14 anni, mentre è stimata in 6,7 casi su 100.000 individui per anno, nella fascia di età da 15 a 29 anni, con forti differenze geografiche (19).

In Italia, fino alla metà degli anni ottanta non erano disponibili dati epidemiologici accurati sull'incidenza del DM1. Nel corso degli anni successivi, sono stati comunque condotti diversi studi su alcune aree del nostro Paese, che hanno evidenziato una prevalenza nella popolazione generale italiana stimata tra lo 0,4 e l'1 per mille.

L'incidenza è stimata intorno ai 10-11 casi/100.000/anno nella fascia di età da 0 a 14 anni, mentre è stimata in 6,72 casi/100.000/anno dai 15 ai 29 anni.

La Sardegna, insieme ai paesi Scandinavi, ha un'incidenza tra le più alte al mondo, pari a 34 casi/100.000/anno nella fascia di età tra 0 e 14 anni (20).

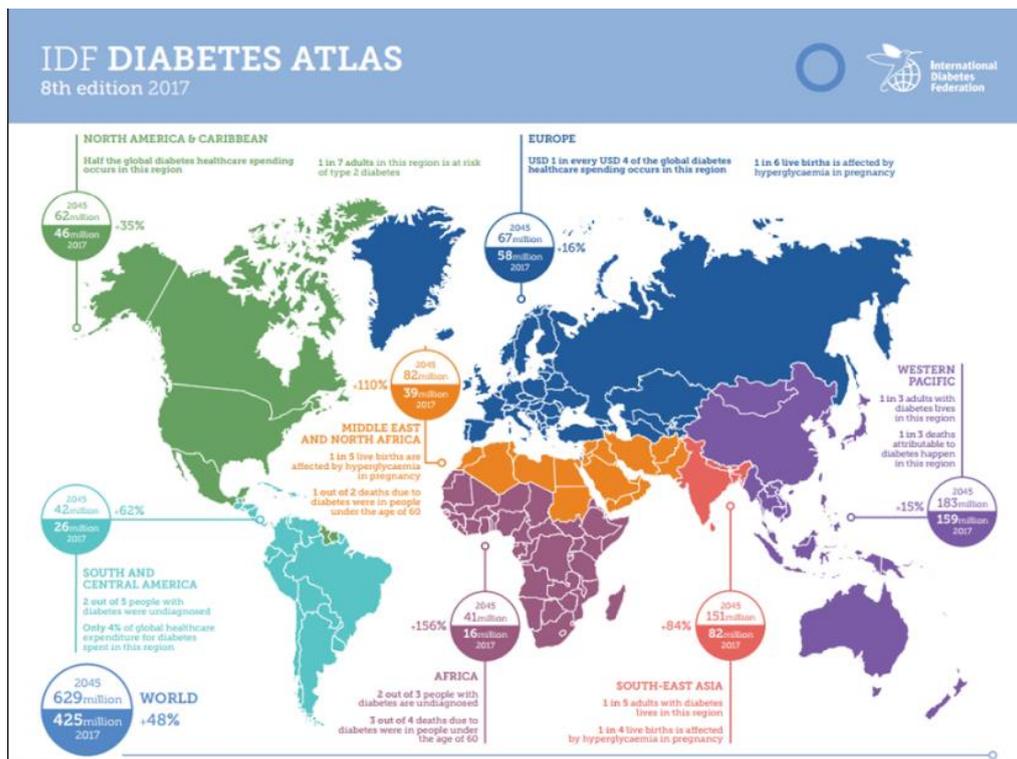


Figura 2: numero di persone affette da diabete nel mondo e nelle diverse aree nel 2017 e nel 2045 (20-79 anni)

1.4.2 Fisiopatologia

La caratteristica peculiare della patologia è appunto la carenza insulinica alla diagnosi, che determina una ridotta utilizzazione di glucosio da parte dei tessuti insulinodipendenti, con compromissione del metabolismo glucidico, protidico e lipidico.

A livello epatico, infatti, viene prodotta un'eccessiva quantità di glucosio grazie all'attivazione dei processi di glicogenolisi e di gluconeogenesi.

Inoltre, in carenza di insulina, il bilancio azotato diventa negativo: gli aminoacidi non sono captati dal tessuto muscolare e la sintesi proteica è bloccata, mentre è attivata la proteolisi.

Nel diabete tipo 1 viene anche stimolata la lipolisi, non essendo più inibita dall'insulina la lipasi intracellulare.

Nel fegato, il glicerolo è utilizzato per la gluconeogenesi, mentre i NEFA sono in parte ossidati e trasformati in corpi chetonici e in parte riesterificati a trigliceridi e immessi nel torrente circolatorio.

La stessa chetogenesi viene, peraltro, attivata e mantenuta dall'eccesso di glucagone e dalla brusca caduta del rapporto insulina/glucagone (21)

Il diabete mellito tipo 1 necessita di terapia ormonale sostitutiva mediante somministrazione esogena di insulina; infatti se non trattato questo disturbo metabolico provoca progressivamente danni al sistema nervoso centrale fino al coma e alla morte (22).

1.4.3 Patogenesi

Il DMT1 è una malattia multifattoriale in cui i fattori di rischio ambientali, tuttora non ben definiti, scatenerebbero una distruzione immuno-mediata delle beta-cellule pancreatiche in individui geneticamente predisposti (4). Come abbiamo già sottolineato la maggioranza dei soggetti affetti presenta alleli a rischio per lo sviluppo di malattie HLA correlati. Frequentemente questa forma di diabete è associata ad altre malattie autoimmuni, quali il morbo di Addison, il morbo di Graves, tiroidite autoimmune, celiachia, vitiligine e gastrite autoimmune. Nella storia naturale del DMT1 si riconoscono le seguenti fasi:

1) **Suscettibilità genetica:** la distruzione autoimmune delle cellule β pancreatiche può avvenire in soggetti geneticamente suscettibili. Questa suscettibilità è sicuramente poligenica e viene influenzata da geni situati nella regione del sistema maggiore di istocompatibilità di classe II (MHC). Nella popolazione caucasica, il 90-95% dei pazienti con DMT1 possiede gli antigeni HLA-DR3 o HLA-DR4, accoppiati a specifici antigeni DQ, o entrambi, rispetto al 45-55% della popolazione di controllo. Il rischio assoluto per i soggetti DR3 o DR4 (la percentuale di soggetti che si ammaleranno) è circa il 6-7% mentre gli eterozigoti sia per DR3 che per DR4 hanno un rischio relativo (la probabilità di ammalarsi) di circa venti volte superiore. Tuttavia la regione HLA codificante per il sistema MHC

contribuisce a non più del 40% di tale suscettibilità, per cui altri loci in altre parti del genoma devono essere coinvolti nella trasmissione genetica del DMT1 (23,24).

2) Evento precipitante: solo una minoranza dei soggetti con suscettibilità genetica sviluppa il DMT1, per cui si ipotizza che un evento precipitante di natura ambientale (virale, tossica, dietetica, ecc...) o una mutazione siano necessari per iniziare il processo autoimmune.

3) Presenza di autoanticorpi e di linfociti T autoreattivi: una volta persa la tolleranza immunitaria verso i componenti delle cellule β , il sistema immunitario produce autoanticorpi e linfociti T autoreattivi diretti contro antigeni insulari (insulina, glutammico-decarbossilasi, ecc). Tali anticorpi sono presenti in circolo e possono essere rilevati con metodi immunochimici, permettendo l'identificazione di quei oggetti che, pur non avendo ancora il DMT1, hanno però un processo autoimmune in atto (25).

4) Presenza di anomalie metaboliche iniziali: con il progredire della distruzione autoimmune e la conseguente riduzione del numero di cellule β funzionanti, compaiono le prime anomalie metaboliche, quali la mancata pulsilità della secrezione insulinica e perdita del picco precoce dopo carico endovenoso di glucosio.

5) Esordio clinico della malattia: quando l'80-90% delle cellule β è distrutto, si assiste all'esordio clinico del DMT1. L'infiltrato delle isole pancreatiche è costituito da linfociti T $CD4^+$ e $CD8^+$, linfociti B, cellule NK e macrofagi. La distruzione autoimmune delle cellule β è un fenomeno mediato da linfociti T $CD4^+$ che riconoscono molecole quali l'insulina e le due isoforme della glutammico decarbossilasi (GAD65 e GAD67) nei soggetti con autoimmunità insulare (26). Gli autoanticorpi non partecipano direttamente alla distruzione delle isole pancreatiche ma hanno un ruolo predittivo nello sviluppo del DMT1. Gli autoanticorpi antinsulina pancreatica (ICA), che riconoscono come antigeni bersaglio la glutammico decarbossilasi, la tirosinofosfatasi insulare IA-2 e il ganglioside GM2-1, gli autoanticorpi antinsulina (IAA) possono precedere l'esordio clinico del DMT1 di vari anni e

costituiscono un indice di rischio elevato di successiva comparsa di DMT1, soprattutto nei parenti di primo grado dei soggetti con DMT1 e nei soggetti di età inferiore ai 10 anni (27).

6) Remissione transitoria. Si parla anche di “luna di miele” per il temporaneo miglioramento della produzione di insulina e un controllo glicemico possibile con dosi modeste dell’ormone.

7) Diabete conclamato e complicanze. Si verifica quando le restanti beta-cellule sono distrutte dal processo autoimmune. Compaiono quindi i segni e i sintomi, che possono presentarsi in modo acuto, o subdolo, nell’arco di 2-3 mesi.

1.4.4 Presentazione clinica del diabete mellito tipo 1

L’alterazione caratteristica del diabete mellito tipo 1 è l’iperglicemia, causata da una mancanza di utilizzazione del glucosio da parte dei tessuti a causa della carenza insulinica determinata dalla distruzione delle beta cellule produttrici insulina.

Più dura nel tempo lo stato di carenza insulinica e maggiore è il grado di accumulo del glucosio nel circolo ematico, sia determinato dal passaggio degli enterociti al circolo sanguigno a seguito dell’assorbimento intestinale, sia secondario al rilascio di glucosio da parte del fegato nel circolo ematico, a causa dell’attivazione degli ormoni della controregolazione.

Questa iperglicemia determina aumentata osmolarità plasmatica, superamento della barriera renale al glucosio con passaggio dello stesso nelle urine, mancata utilizzazione del glucosio nei tessuti con particolare sofferenza cerebrale (poiché l’encefalo utilizza come principale metabolita il glucosio).

Clinicamente tutto questo si manifesta con:

Poliuria: l’eliminazione del glucosio con le urine, definita glicosuria, provoca un’aumentata eliminazione di acqua con un incremento delle urine prodotte, definito poliuria.

Disidratazione, polidipsia: la poliuria conduce a disidratazione, l'organismo compensa con lo stimolo della sete; è comune che i pazienti riferiscano nel mese precedente la diagnosi un senso importante di arsura, con bisogno di assumere liquidi in grandi quantità.

Polifagia: la carenza di insulina determina l'impossibilità da parte delle cellule ad utilizzare il glucosio; la scarsità di substrati energetici conduce ad uno stimolo del centro della fame con iperalimentazione.

Astenia, calo ponderale: il carente utilizzo del glucosio riduce le riserve energetiche dell'organismo e determina un senso costante di stanchezza (astenia). L'organismo per soddisfare la necessità di energia, non potendo utilizzare il glucosio, deve ricorrere alla beta ossidazione degli acidi grassi ed al catabolismo proteico; questo conduce ad una perdita di peso, principalmente di massa magra.

Aumentata esposizione alle infezioni: molto spesso il paziente denuncia l'insorgenza di un fastidioso prurito o una comparsa di infezioni sia sulla cute che nelle mucose degli organi genitali esterni.

Queste manifestazioni sono dovute a germi comuni, resistenti nelle aree colpite, o da funghi come la *Candida albicans* che, approfittando della riduzione dei meccanismi di difesa dell'organismo e della presenza di elevate concentrazioni di glucosio nelle urine, per esercitare la loro aggressione all'organismo (28). È importante ricordare comunque che la manifestazione clinica del Diabete tipo 1 varia in relazione all'età d'insorgenza della patologia.

<i>Segni e sintomi da insulino-deficienza</i>	<i>Segni e sintomi da iperglicemia</i>
<ul style="list-style-type: none"> • da produzione di corpi chetonici: <ul style="list-style-type: none"> - nausea, vomito - dolore addominale - alito acetone - alterazioni della coscienza • da incremento del catabolismo proteico: <ul style="list-style-type: none"> - astenia - perdita di peso - deficit di accrescimento somatico - aumento della fame 	<ul style="list-style-type: none"> • da perdita di glucosio con le urine: <ul style="list-style-type: none"> - polidipsia - poliuria, nicturia - disidratazione - infezioni ricorrenti

Tabella 1: Segni e Sintomi del diabete mellito (M. D'Armiato, A. Lenzi Terza Edizione riveduta e corretta, 2014)

1.4.5 La terapia del diabete tipo 1

Il diabete mellito tipo 1 è una patologia cronica caratterizzata da iperglicemia, causata da una carente secrezione di insulina da parte delle beta cellule pancreatiche.

La terapia della patologia è dunque sostitutiva, attraverso la somministrazione esogena dell'ormone.

Il primo paziente fu trattato con insulina nel 1922 e rapidamente vennero messe in commercio insuline di estrazione bovina e successivamente suina. Tuttavia queste forme erano associate a sensibilizzazione e reazioni allergiche pertanto oggi si utilizzano analoghi dell'insulina, prodotti in laboratorio. Sono molecole simili all'insulina umana ma con lievi differenze amminoacidiche che ne mantengono il profilo farmacodinamico ma non farmacocinetico (29).

Fisiologicamente la secrezione insulinica è pari a circa 0.5-1.0 U/Kg di peso corporeo, valore medio soggetto a variazioni in condizioni particolari come sviluppo ponderale e gravidanza.

L'apporto è dunque costantemente variabile e appropriato alle diverse necessità dell'organismo, che variano continuamente durante l'arco della giornata e da un giorno all'altro, in dipendenza in particolare dell'assunzione di cibo e dell'attività fisica, ma anche da una lunga serie di fattori che direttamente o indirettamente sono in grado di interferire sul metabolismo dei carboidrati.

Per riprodurre terapeuticamente questo schema di secrezione è necessario garantire costantemente una, seppur minima, concentrazione di insulina circolante.

Tale obiettivo non risulta semplice da raggiungere, in considerazione della assai breve emivita dell'insulina in circolo (circa 5 minuti).

Inoltre nell'individuo sano, l'insulina una volta secreta dalla b-cellula passa direttamente nel circolo portale. Negli individui diabetici invece, l'insulina viene attualmente somministrata per via sottocutanea e da qui, una volta assorbita, passa nel circolo sistemico, producendo un gradiente porto-sistemico

negativo; non bisogna poi dimenticare che l'insulina iniettata nel tessuto sottocutaneo presenta una notevole variabilità di assorbimento.

Risulta dunque evidente da quanto riportato finora, come sia difficile riprodurre fedelmente la fisiologica secrezione di insulina in pazienti affetti da diabete tipo 1.

D'altro canto, la correzione dei livelli glicemici nell'ambito delle oscillazioni fisiologiche, è diventata un'esigenza di primaria importanza, in particolare quando sono state messe in evidenza le strette correlazioni patogenetiche tra insoddisfacente controllo glicemico e sviluppo di complicanze croniche (30) che possono seriamente compromettere la funzione di organi vitali quali occhio, rene, sistema cardio-circolatorio, e sistema nervoso periferico e autonomo.

Il pattern fisiologico della secrezione endogena di insulina è costituito da una componente basale, che provvede al mantenimento dei livelli costanti di insulina nei periodi interprandiali e durante la notte, e da un picco di secrezione postprandiale indotto dall'assunzione di cibo. Ne deriva che la modalità e la frequenza delle somministrazioni di insulina esogena devono essere tali da mimare il più possibile la secrezione fisiologica di insulina.

Pertanto l'approccio terapeutico più razionale da attuare è rappresentato dalla terapia insulinica multi iniettiva (MDI - multiple daily injections) secondo uno schema terapeutico definito "basal-bolus", che consiste nella somministrazione di un bolo di insulina rapida o di un analogo ultra rapido ai pasti, associato all'iniezione di insulina a lunga durata di azione per sostituire la secrezione basale.

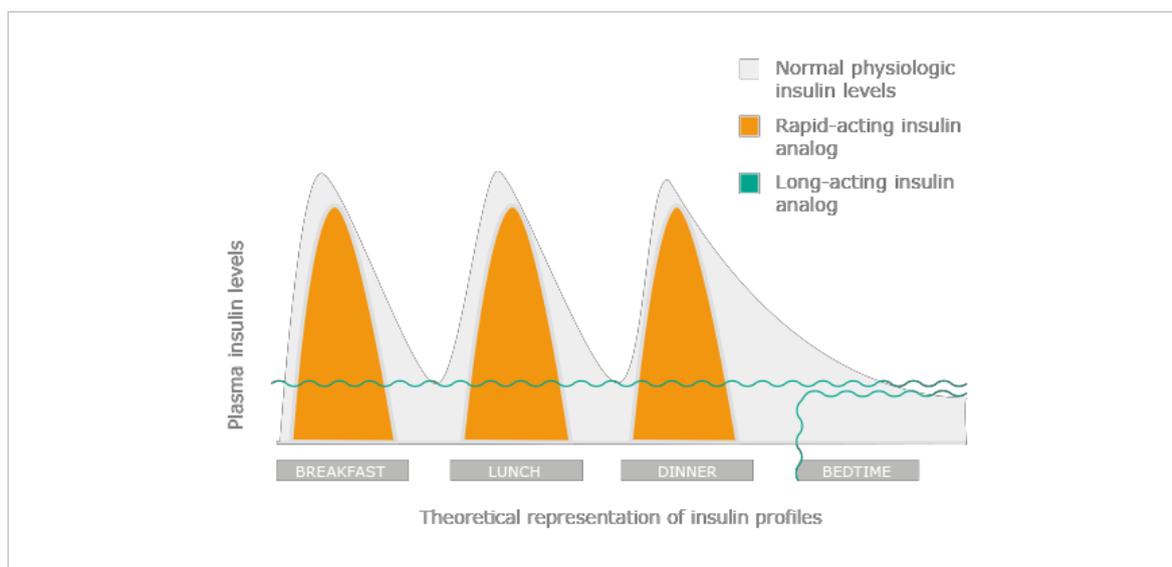


Figura 3: Schema basal-bolus - da La terapia insulinica con microinfusore, Bruttomesso – 2006

I preparati insulinici attualmente in uso sono costituiti da insulina umana ottenuta per via biosintetica secondo la tecnica del DNA ricombinante.

Grazie a tali preparati, non soltanto si è trovata una fonte praticamente inesauribile di insulina, ma sono diventati estremamente rari i casi di allergia e lipodistrofia (ipertrofia o atrofia) nelle sedi di iniezione, così come si sono notevolmente ridotte tutte le implicazioni cliniche legate all'induzione di anticorpi anti-insulina (in particolare resistenza insulinica, alterazioni della cinetica dell'ormone), che erano quasi una costante durante l'utilizzazione delle vecchie insuline di derivazione animale.

Attualmente in Italia sono disponibili, oltre l'insulina regolare, anche tre tipi di analoghi a breve durata di azione (lispro, aspart, glulisina) e cinque analoghi a lunga durata di azione (glargine, lispro protamina, degludec, detemir, glargine LY2963016) (31).

Nel caso degli analoghi ad azione rapida si ottiene una cinetica che riproduce fedelmente la fisiologica risposta secretoria al pasto, con un picco precoce dopo iniezione sottocutanea ed un altrettanto rapida discesa delle concentrazioni di insulina in circolo.

L'analogo ultrarapido può dunque essere somministrato al momento dell'inizio del pasto, con notevole beneficio per il paziente che non è costretto ad aspettare i 20-30 minuti che richiede l'insulina regolare per iniziare la sua azione metabolica.

Gli analoghi ad azione ultralenta invece, grazie alla caratteristica lunga durata d'azione in assenza di picco secretorio, permettono una migliore gestione degli analoghi ultrarapidi, coniugando al meglio le capacità delle due classi di analoghi di controllare le oscillazioni glicemiche post ed inter-prandiali, notturne e mattutine.

L'insulina viene somministrata per via sottocutanea mediante penne in quattro principali sedi: braccia, addome, parte alta ed esterna delle cosce e parte alta dei glutei. Fondamentale è la rotazione dei siti di iniezione, per evitare la formazione di lipodistrofie, complicanze locali determinate dall'azione insulinica anabolizzante sul tessuto adiposo, a causa delle quali può essere compromesso l'assorbimento e quindi l'azione dell'insulina iniettata.

1.4.6 Obiettivi terapeutici

Un aspetto fondamentale per gestire al meglio il diabete è un'attenta valutazione del controllo glicemico, che è meglio valutabile analizzando parallelamente sia i risultati ottenuti dall'automonitoraggio delle glicemie capillari, sia dalla valutazione dell'esame dell'emoglobina glicata (HbA1c).

Effettuando l'esame dell'HbA1c è possibile stimare la media della glicemia dei 2-3 mesi precedenti e, in tal modo, valutare l'efficacia della terapia. Poiché l'HbA1c riflette la glicemia media degli ultimi 2-3 mesi, per determinare se il controllo metabolico è stato raggiunto e mantenuto nell'obiettivo terapeutico

è necessaria una misurazione all'incirca ogni 3 mesi. La regolare effettuazione dell'HbA1c permette, infatti, di rilevare in modo tempestivo un allontanamento dall'obiettivo terapeutico. (4)

Il controllo glicemico è meglio valutabile analizzando parallelamente sia i risultati dell'automonitoraggio glicemico sia l'esame dell'HbA1c; questo consente di verificare anche l'adeguatezza del piano di automonitoraggio, la precisione del glucometro utilizzato, la presenza di ipoglicemie o di iperglicemia postprandiale, la variabilità glicemica. (4)

I principali trial clinici sul ruolo del controllo glicemico sullo sviluppo delle complicanze nel diabete tipo 1 hanno utilizzato l'automonitoraggio glicemico come elemento della strategia terapeutica (2).

L'autocontrollo glicemico inteso come monitoraggio della glicemia capillare, interpretazione dei risultati glicemici e conseguenti interventi terapeutici coerenti a migliorarli, che le persone con diabete devono essere educate a eseguire in collaborazione con il personale sanitario, è una componente importante nella gestione della malattia diabetica, sia per ottenere un buon controllo metabolico, sia per ridurre il rischio di ipoglicemie nel diabete mellito tipo 1 (32).

Oggi è pratica clinica radicata raccomandare al paziente con diabete di tipo 1 il controllo della glicemia prima di ogni somministrazione d'insulina in modo da poter aggiustarne il dosaggio, sia in base al valore della glicemia, sia al contenuto di carboidrati del pasto successivo. Nelle sue raccomandazioni del 2017 l'ADA conferma come nei pazienti in terapia intensiva multi-iniettiva e/o con microinfusore il controllo delle glicemie dovrebbe essere eseguito sistematicamente prima dei pasti e degli spuntini, occasionalmente dopo i pasti principali, prima di andare a letto e prima di un esercizio fisico, sempre nel sospetto d'ipoglicemia, dopo la correzione delle ipoglicemie, prima di guidare (33).

Nel DMT1, la maggior parte degli studi clinici ha evidenziato il ruolo centrale dell'autocontrollo nel raggiungimento di un buon compenso glicometabolico.

Per questi motivi deve essere considerato fondamentale per l'autogestione quotidiana di questi pazienti (34) (35), in modo da raggiungere un obiettivo glicemico il più possibile vicino alla normalità, riducendo il rischio di complicanze microangiopatiche (36).

Ricordiamo di seguito gli obiettivi glicemici indicati dagli Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito (4).

Obiettivi glicemici in diabetici adulti tipo 1 e 2.
HbA1c <7,0% (< 53 mmol/mol) (6,5% (≤48 mmol/mol) in singoli pazienti)
Glicemia a digiuno e pre-prandiale 80-130 mg/dl
Glicemia post-prandiale <160 mg/dl

Tabella 2: da AMD Standard italiani per la cura del diabete mellito – 2018

Il controllo glicemico è di fondamentale importanza nella gestione del diabete mellito. Studi clinici randomizzati controllati come il DCCT (37), condotto in soggetti con diabete tipo 1, e gli studi Kumamoto (38) e UKPDS (39), condotti in soggetti con diabete tipo 2, hanno dimostrato come il miglioramento del compenso glicemico (valori medi di HbA1c pari o leggermente superiori a 53 mmol/mol (7,0%), sia associato alla riduzione dell'incidenza di complicanze microangiopatiche (retinopatia, nefropatia e neuropatia).

Analisi epidemiologiche basate sui dati degli studi DCCT e UKPDS dimostrano una relazione curvilinea tra livelli di HbA1c e complicanze microvascolari senza evidenziare alcun livello soglia nei valori di HbA1c (40). Il follow-up a lungo termine pazienti con DMT1 ha confermato il beneficio del pregresso buon controllo glicemico sia sulle complicanze microvascolari, (41) che macrovascolari (42) suggerendo che la normalizzazione dei livelli glicemici possa prevenire l'insorgenza di eventi cardiovascolari.

1.5 Educazione terapeutica nel diabete

Le persone affette da diabete devono ricevere le cure da parte di un team ben coordinato e composto da più figure specialistiche tra cui: il medico diabetologo, infermiere, dietista, psicologo ed altre figure professionali, in grado di mettere in atto un approccio integrato di gestione di una patologia cronica (4). La gestione integrata è oggi considerata lo strumento più indicato per migliorare l'assistenza delle persone con malattie croniche come il diabete.

Nella formulazione di un piano di cura il paziente diabetico deve avere un ruolo centrale. È opportuno quindi elaborare un programma di educazione all'autogestione del diabete che garantisca, tramite l'utilizzo di strategie e tecniche diversificate a seconda dell'età e del livello socioculturale del paziente, un adeguato apprendimento per la risoluzione delle varie problematiche connesse con la gestione della malattia.

L'attuazione di questo piano richiede che ogni aspetto sia stato chiarito e concordato tra il paziente e il team diabetologico e che gli obiettivi identificati siano verosimilmente raggiungibili (4). Infatti l'educazione all'autogestione del diabete ha come scopo principale la facilitazione delle conoscenze, abilità e dei comportamenti fondamentale nella cura di questa malattia. Essa ha come obiettivo quello di fare sviluppare la capacità di prendere decisioni da parte della persona con diabete, che farà così parte a tutti gli effetti del team di cura con cui condivide obiettivi di miglioramento dei risultati clinici, dello stato di salute e della qualità di vita (43). La Task Force ADA-AADE (*American Diabetes Association-American Association of Diabetes Educators*), nell'ultima revisione de i *National Standards for Diabetes Self-Management Education and Support*, enfatizza il ruolo della persona con diabete come risorsa fondamentale per ottenere il miglior risultato possibile, affermando che il 95% della cura è a carico del paziente e della sua famiglia, definendo l'educatore come un facilitatore che deve rendere il lavoro del paziente più semplice (44).

Molti studi hanno riscontrato che l'educazione all'autogestione del diabete si associa ad un miglioramento della conoscenza della malattia, al miglioramento nelle modalità di autocura, alla riduzione del valore dell'emoglobina glicata (HbA1c), al calo ponderale e, in generale, al miglioramento della qualità della vita (45,46). Gli argomenti dei vari percorsi educativi associati a risultati di successo includono, tra gli altri, l'adozione di uno stile di vita attento alle scelte nutrizionali e all'implementazione dell'attività fisica, la corretta gestione della terapia farmacologica, l'automonitoraggio della glicemia con capacità di interpretare i dati e prendere decisioni, la riduzione del rischio di sviluppare le complicanze acute e croniche, lo sviluppo di strategie personali che promuovono salute e modifiche comportamentali.

1.5.1 Il group care

Se certamente uno dei padri fondatori e pioniere dell'Educazione terapeutica può essere considerato Elliot P. Joslin, che già nel 1916 conduceva regolari cicli di insegnamenti per pazienti diabetici e che nel 1957 fondava la "Diabetes Teaching Unit" a Boston, l'Italia ha comunque rappresentato uno dei paesi che maggiormente ha aderito ai principi dell'educazione terapeutica fornendo inoltre un personalissimo ed importante contributo.

Nel 1996 nasce a Torino l'esperienza del *group care*, in cui il paziente affetto da diabete veniva inserito in un progetto di apprendimento permanente in gruppo per migliorare le proprie condotte di salute. Nell'esperienza del *group care* inizialmente sono stati coinvolti pazienti affetti da diabete tipo 2 non insulino trattati, che venivano randomizzati in piccoli gruppi formati da 9-10 persone per un totale di 56 pazienti (gruppo di trattamento) sottoposti a terapia educativa, rispetto ad altri 56 pazienti (controlli) che continuavano con le visite diabetologiche tradizionali; i due gruppi erano omogenei per caratteristiche anamnestiche, cliniche e per parametri metabolici.

La pianificazione dell'attività educativa è stata eseguita da un team formato da diabetologo, medico di famiglia, dall'educatore, dallo psicologo e dallo psicometrista.

Il percorso educativo presentava i seguenti obiettivi educazionali: controllo del peso corporeo, incremento dell'attività fisica, valutazione critica della scelta dei cibi attraverso la lettura dell'etichetta nutrizionale, aumento della compliance alla terapia, comprensione del significato dei principali test di laboratorio riguardanti il controllo metabolico, gestione e prevenzione dell'ipoglicemia, autogestione in caso di malattie intercorrenti, cura dei piedi, controllo delle complicanze correlate al diabete, cessazione del tabagismo (47).

Questo curriculum, diviso in 4 sessioni, era ripetuto annualmente al 1^a e 2^a anno e successivamente diviso in 7 sessioni eseguite nel corso del 3^a e 4^a anno.

Le sessioni avevano frequenza trimestrale, e sia nel gruppo di trattamento che nel gruppo di controllo venivano valutati il peso, l'HbA1c, la pressione arteriosa, i parametri metabolici e venivano somministrati test per valutare la qualità di vita (questionario DQOL), le conoscenze sul diabete (questionari GISED) e le condotte di salute (questionario condotte di riferimento CdR).

La valutazione dei dati è stata eseguita dopo 1,2,3,4, e 5 anni.

Per quanto riguarda il controllo metabolico, i due gruppi partivano da valori omogenei di HbA1c al basale, durante il follow up però, mentre il Group care è riuscito sostanzialmente a mantenere il buon controllo metabolico, il gruppo di controllo ha mostrato un graduale e significativo peggioramento dell'HbA1c, che è passata da 7,4% a 8,3%, 8,6% e 9% ($p < 0.001$) rispettivamente a 2,4 e 5 anni con una differenza significativa tra i 2 gruppi a tutti i tempi esaminati (48).

Inoltre durante il follow up mentre il gruppo di controllo ha mantenuto sostanzialmente invariato il peso corporeo, il gruppo di trattamento ha mostrato una graduale diminuzione, sebbene non significativa, passando da un body mass index (BMI) di 29.8 ± 4.5 al baseline ad un BMI di 29.0 ± 4.4 , 28.7 ± 4.0 , 28.6 ± 4.1 rispettivamente a 2,4 e 5 anni.

Inoltre in entrambi i gruppi è stato osservato un incremento del colesterolo HDL, maggiore nel Group Care e significativo al follow up dei 4 anni rispetto al basale (HDL 49 ± 12 baseline vs 55 ± 12 a 4 anni, $p<0.001$) (41)

La valutazione invece degli aspetti educativi e psicologici ha permesso di documentare dopo 5 anni di follow up il progressivo miglioramento delle conoscenze dei pazienti sul diabete e delle loro capacità di discernere situazioni di rischio e adottare di conseguenza atteggiamenti corretti con maggiore consapevolezza.

Anche la valutazione della qualità della vita attraverso il questionario DQOL (diabetes Quality of Life) sviluppato per il Diabetes Control and Complication Trial ha mostrato nel tempo un notevole e significativo miglioramento degli indici nel gruppo di trattamento ed un peggioramento nel gruppo di controllo (in entrambi i casi $p<0.001$ a 2,4 e 5 anni rispetto al basale) (48).

1.6 Terapia medica nutrizionale (MNT)

1.6.1 Introduzione

Le persone affette da diabete ricevono cure da parte di un team ben coordinato e composto da più figure specialistiche tra cui: il medico diabetologo, nutrizionisti, psicologi, in grado di mettere in atto un approccio integrato di gestione di una patologia cronica (4). La Task Force ADA-AADE (American Association of Diabetes Educators), nell'ultima revisione dei National Standards for Diabetes Self-Management Education and Support, enfatizza il ruolo della persona con diabete come risorsa ineludibile per ottenere il miglior risultato possibile, afferma che deve essere coinvolta nel processo di cura, confermando quanto già detto dall'IDF, che il 95% della cura è a carico del paziente e della sua famiglia, definisce l'educatore come un facilitatore che deve rendere il lavoro del paziente più semplice (49).

Gli argomenti dei vari percorsi educativi includono, tra gli altri, l'adozione di uno stile di vita attento alle scelte nutrizionali e all'implementazione dell'attività fisica, la corretta gestione della terapia farmacologica, l'automonitoraggio della glicemia con capacità di interpretare i dati e prendere decisioni, la riduzione del rischio di sviluppare le complicanze acute e croniche, lo sviluppo di strategie personali che promuovono salute e modifiche comportamentali (49).

1.6.2 Sana e corretta alimentazione

L'alimentazione è una delle pietre miliari della terapia del diabete mellito tipo 1 e tipo 2. Essa ha come obiettivo primario non solo il miglioramento del controllo glicemico e degli altri fattori di rischio metabolici (50), ma anche la riduzione delle malattie cardiovascolari, responsabili di circa il 70% della mortalità totale in questi pazienti (51)

Le persone con diabete dovrebbero ricevere una consulenza nutrizionale da un dietista con conoscenza delle componenti della MNT del diabete, prima possibile dopo la diagnosi e per tutto il corso del follow-up (4).

La consulenza nutrizionale deve focalizzarsi sui seguenti obiettivi:

1. La definizione di un programma nutrizionale e di attività fisica personalizzati;
2. La collaborazione con l'intero team diabetologico per favorire la modificazione dello stile di vita del paziente;
3. Il monitoraggio dell'adesione del paziente al piano nutrizionale e la valutazione dei risultati;
4. L'educazione del paziente all'utilizzo di liste di scambio, all'identificazione delle porzioni, al calcolo del contenuto in carboidrati del pasto, all'utilizzazione del rapporto insulina/carboidrati, al corretto uso degli algoritmi per la terapia insulinica (4).

Componenti della dieta	Quantità complessiva consigliata	Quantità consigliata dei singoli nutrienti	Consigli pratici
Carboidrati	45-60% kcal tot (III, B)	• Saccarosio e altri zuccheri aggiunti <10% (I, A)	•Vegetali, legumi, frutta, cereali preferibilmente integrali, alimenti della dieta mediterranea (III, B)
Fibre	>40 g/die (o 20 g/1000 kcal die), soprattutto solubili (I, A)		5 porzioni a settimana di vegetali o frutta e 4 porzioni a settimana di legumi (I, A)
Proteine	10-20% kcal tot (VI, B)		
Grassi	35% kcal tot (III, B)	• Saturi <10, <8% se LDL elevato (I, A) • MUFA 10-20% (III, B) • PUFA 5-10% (III, B) Evitare ac. grassi trans (VI,B) Colesterolo<300 mg/die, <200 mg/die se colesterolo elevato (III,B)	Tra i grassi da condimento preferire quelli vegetali (tranne olio di palma e di cocco)
Sale	<6 g/die (I, A)		Limitare il consumo di sale e di alimenti conservati sotto sale.

Tabella 3: indicazioni generali per la composizione ottimale della dieta per il paziente diabetico (Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018)

Ad oggi, per i pazienti diabetici, la dieta mediterranea rappresenta lo stile alimentare più corretto che favorisce il raggiungimento del miglior controllo glicometabolico (51).

Come mostrato in tabella 3, i carboidrati devono fornire mediamente il 45-60% dell'energia totale giornaliera. La quantità di carboidrati può variare in base al fabbisogno e alle abitudini individuali risultando comunque bilanciata con la quantità di grassi e proteine. È importante sottolineare il ruolo svolto dalle fibre, soprattutto idrosolubili, nel miglioramento del controllo glicemico e lipidico (52).

A tal proposito, si suggerisce ai pazienti di includere sempre una quota di fibre e di iniziare il pasto con le fibre in modo tale da fornire un anticipato senso di sazietà e ritardare l'assorbimento dei carboidrati, limitando così il picco glicemico post- prandiale.

1.6.3 L'Indice glicemico degli alimenti

I carboidrati presenti nei diversi cibi condizionano in modo diverso la glicemia postprandiale, con importanti ripercussioni sulla salute. Per valutare la risposta glicemica dell'alimento è stato introdotto l'Indice Glicemico (IG) definito come "l'area incrementale della glicemia dopo ingestione di 50 g di carboidrati disponibili, espressa come percentuale dell'area corrispondente ottenuta dopo l'assunzione di un alimento di riferimento" (glucosio o pane bianco).

L'indice glicemico dell'alimento è influenzato da diversi fattori, tra cui:

tipo di amido: l'amilosio assorbe meno acqua, per cui le molecole si interconnettono strettamente e la digestione è rallentata (minor indice glicemico), mentre l'amilopectina assorbe più acqua, migliorandone la digestione e al tempo stesso aumentando l'indice glicemico.

Intrappolamento fisico: la fibra contenuta nell'alimento agisce come una barriera che rallenta l'attività enzimatica negli strati interni dell'amido, per cui maggiore è la quantità di fibra contenuta nell'alimento, minore è il suo IG.

Contenuto di zuccheri: prevalenza di contenuto di zuccheri semplici o complessi nell'alimento.

Contenuto di grassi e proteine: rallentano lo svuotamento gastrico e la digestione dell'amido.

Lavorazione del cibo: cibi molto raffinati presentano in IG superiore per la maggiore velocità di digestione.

Cottura: la cottura migliora la digestione ed aumenta l'IG dell'alimento.

Anche se a tutt'oggi non vi è un accordo definitivo, possiamo considerare la seguente suddivisione degli alimenti in base al loro IG:

Fino a **40** l'indice glicemico è considerato **MOLTO BASSO**.

Da **41** a **55** l'indice glicemico è considerato **BASSO**.

Da **56** a **69** l'indice glicemico è considerato **MODERATO**.

Da **70** in su l'indice glicemico è considerato **ALTO**.

Tra gli alimenti di più comune uso ad alto contenuto in carboidrati e con un indice glicemico basso (inferiore a 55) vanno ricordati: la pasta, i legumi, la frutta, il latte. Alimenti ad alto indice glicemico (maggiore di 75) sono il pane, il riso, le patate (53). L'IG non deve essere usato da solo, ma anche in relazione ad altre caratteristiche rilevanti degli alimenti, come il contenuto energetico, il contenuto in macronutrienti, in fibre. Ad esempio alcuni alimenti hanno un basso indice glicemico, ma possono essere ricchi in grassi saturi. Diversi studi hanno confrontato diete ad alto e a basso indice glicemico e la maggior parte di essi dimostra un effetto favorevole della dieta a basso indice glicemico sul controllo della glicemia sia in pazienti con diabete di tipo 1 che 2 (54,55).

In particolare, gli alimenti a basso indice glicemico sono utili per controllare l'iperglicemia post prandiale in pazienti con diabete tipo 1 o insulino trattati (56,57).

L'IG non considera però l'effetto della quantità di CHO sulla risposta glicemica.

Per considerare sia la quantità che la qualità dei CHO è stato introdotto il concetto di Carico Glicemico (GL), che permette di confrontare l'effetto sulla risposta glicemica di porzioni equivalenti di alimenti diversi: quanto più basso è il carico glicemico minore sarà l'effetto sulla glicemia di quella porzione di alimento.

GL = indice glicemico di un alimento x quantità in grammi di carboidrati

contenuti nella quantità consumata dell'alimento/100

Esempi di due alimenti con IG diverso ma stessa quantità di carboidrati:

50 g di carboidrati come pane (IG: 75)

$50 \times 75/100 = \text{Carico Glicemico: } 37$

50 g di carboidrati come spaghetti (IG: 49)

$50 \times 49/100 = \text{Carico Glicemico: } 24$

Bisogna però ricordare che uno dei limiti dell'indice glicemico è la sua variabilità inter e intra individuale.

1.6.4 Il Counting dei carboidrati

Nell'ambito della MNT, per i soggetti affetti da DMT1, più che di raccomandazioni nutrizionali o piani alimentari strutturati, si parla di approcci educativi che mirino sempre di più alla partecipazione attiva del paziente alla gestione della sua terapia insulinica (4).

Tra le diverse strategie educative-nutrizionali, la più importante è rappresentata dal counting dei carboidrati, avente come obiettivo principale il raggiungimento di un migliore controllo glicometabolico. Si tratta di una metodica che permette di calcolare il bolo di insulina da somministrare ai pasti tenendo conto dei livelli ematici di glucosio pre-prandiali, dell'introito di carboidrati, dell'esercizio fisico e dello stato di salute (malattia acuta, stress). È utilizzabile in pazienti in terapia multiniettiva o con CSII che rispondano alle seguenti caratteristiche: pazienti con diabete tipo 1 motivati all'autogestione, in terapia insulinica intensiva, aderenti all'autocontrollo glicemico (SMBG: Self Monitoring Blood Glucose) intensivo e strutturato, in grado di utilizzare un algoritmo di correzione della glicemia (4). Il calcolo matematico delle unità di insulina rapida (che si realizza attraverso l'uso di specifici indici quali il rapporto insulina/CHO e il fattore di correzione) porta al conseguimento di una maggiore flessibilità alimentare diventando utile soprattutto per quei soggetti che non hanno abitudini di vita regolari e che quindi richiedono un'estrema flessibilità nella gestione dei pasti e della terapia [124]. Il razionale alla base del conteggio dei carboidrati tiene conto che nei pazienti diabetici, tra tutti i macronutrienti, i carboidrati rappresentano il determinante principale della glicemia post-prandiale. In considerazione di quanto detto, i pazienti vengono istruiti sul conteggio dei grammi di carboidrati presenti negli alimenti e sul calcolo delle unità di insulina necessarie a coprire i grammi di carboidrati che si desiderano assumere secondo un indice che viene chiamato "rapporto insulina/carboidrati (I/CHO)".

Per le persone con diabete tipo 1, la partecipazione a un corso intensivo di educazione impostato sul conteggio dei carboidrati può portare a un miglioramento del controllo glicemico e ad una riduzione del rischio di ipoglicemia (58).

È però doveroso sottolineare che molti studi effettuati su tale metodica evidenziano come i pazienti istruiti al counting tendano ad aumentare di peso e ad adottare stili alimentari scorretti dal punto di vista nutrizionale (59,60). Probabilmente questi soggetti, imparando a gestire meglio la terapia su una più ampia scelta alimentare, con il tempo modificano la loro dieta che diventa sempre meno equilibrata e, conseguentemente, aumentano di peso. Questi due fattori, insieme, possono vanificare il beneficio ottenuto da una migliore gestione della terapia portando, a lungo termine, a un peggioramento del controllo glicemico.

Il *counting dei carboidrati*, essendo un programma di educazione nutrizionale flessibile, prevede necessariamente un training di formazione del paziente, differenziato per livelli di apprendimento. È necessaria una costante interazione tra il paziente e il team diabetologico (medico, diabetologo, nutrizionista e infermiere), per la costante verifica dell'abilità del paziente nella gestione del rapporto I/CHO. L'impegno richiesto è rilevante e può essere in parte ottimizzato con la programmazione di incontri di gruppo.

Il percorso del *counting* dei CHO può essere strutturato in diversi modi, la base di partenza di tutti i corsi formativi è quella di:

- 1) Educare il paziente a riconoscere gli alimenti a prevalente contenuto di carboidrati
- 2) Conoscere il contenuto dei CHO dei cibi più comunemente consumati
- 3) Stimare il peso della porzione di cibo che si desidera ingerire
- 4) Valutare l'entità del bolo insulinico pre-prandiale sulla base del rapporto individuale tra insulina/CHO
- 5) Gestire situazioni specifiche come l'ipoglicemia o l'attività fisica.

1. Educare il paziente a riconoscere gli alimenti a prevalente contenuto di carboidrati

Nel percorso del conteggio dei carboidrati un passaggio indispensabile è quello di riconoscere gli alimenti che contengono carboidrati, e che quindi impattano in maniera rilevante sulla glicemia postprandiale, rispetto a quelli a prevalente contenuto di grassi, proteine o fibre.

Se in effetti è abbastanza comune riconoscere gli alimenti come i cereali, la pasta, il pane come fonti di carboidrati, non sempre i legumi, i tuberi, la frutta, il latte, le bevande commerciali e alimenti impanati vengono visti come alimenti contenenti carboidrati.

Inoltre molto spesso nel riconoscere gli alimenti contenenti carboidrati, i pazienti includono anche alimenti che non contengono carboidrati, ma che per altre ragioni essi considerano nocivi (come olio, burro, maionese..).

2. Conoscere il contenuto dei CHO dei cibi più comunemente consumati

Per conoscere l'esatto contenuto di CHO negli alimenti si può fare ricorso alle tabelle nutrizionali dove sono riportati i grammi di CHO a parità di peso del prodotto (100 g), oltre al contenuto in g degli altri nutrienti e all'energia dell'alimenti.

In Italia la fonte maggiormente utilizzata è quella dell'Istituto Nazionale di Ricerca sugli alimenti e Nutrizionale (INRAN).

Anche se a prima vista tale lavoro sembra titanico, in realtà è molto più agevole; infatti nella vita comune la maggior parte degli individui consuma un numero limitato di alimenti contenenti carboidrati.

Il compito degli operatori sanitari è quello di aiutare il paziente, tramite la compilazione del diario alimentare, ad individuare gli alimenti di più frequente utilizzo, memorizzandone il relativo contenuto di carboidrati.

3. Stimare il peso della porzione di cibo che si desidera ingerire

Una volta conosciuto il contenuto dei carboidrati degli alimenti, il passo successivo è quello di stimare i grammi di carboidrati consumati nelle singole porzioni.

Si possono utilizzare come riferimento le misure di uso casalingo (bicchieri, cucchiari, tazze, tazzine..) oppure dietometri tascabili, che attraverso delle fotografie di diverse porzioni aiutino il paziente ad individuare la propria. Lo strumento di riferimento per valutare il peso degli alimenti, ad ogni modo, rimane la bilancia, che consente la stima esatta degli alimenti consumati.

4. Valutare l'entità del bolo insulinico pre-prandiale sulla base del rapporto individuale tra insulina/CHO

Il terzo ed il quarto incontro sono dedicati all'insegnamento degli indici che saranno necessari a gestire la terapia insulinica sia sui grammi di CHO presenti nei pasti, sia in base alla glicemia pre-prandiale, per eventuali correzioni di iperglicemie.

5. Gestire situazioni specifiche come l'ipoglicemia o l'attività fisica

Il counting dei CHO prevede un training adeguato alla gestione di situazioni specifiche come l'ipoglicemia, consentendo di effettuare correzioni graduali introducendo piccole dosi di CHO semplici (15 g) contenuti in alimenti quali zucchero, miele, succo di frutta, caramelle zuccherate, ecc.

Inoltre fornisce al paziente la capacità decisionale e l'autonomia nell'effettuare l'attività fisica previo adeguato spuntino e controllo glicemico pre e post allenamento.

1.6.5 Il Rapporto insulina carboidrati (I/CHO)

Il rapporto I/CHO è un indice che esprime i grammi di carboidrati metabolizzati da 1 unità di insulina rapida (analogo). Mediamente 1 UI di insulina metabolizza circa 10-15 g di CHO, ma il rapporto I/CHO è strettamente personale, in quanto correlato alla sensibilità insulinica: maggiore è la sensibilità all'insulina, maggiore è il numero di grammi di CHO metabolizzati da 1 UI di insulina. Inoltre, in età pediatrica, il rapporto I/CHO è molto variabile da bambino a bambino, a seconda di fattori come l'età, il peso, l'attività fisica praticata e anche nello stesso bambino si modifica con l'accrescimento e lo sviluppo puberale, come succede per la sensibilità insulinica. È bene ricalcolare questo rapporto periodicamente (almeno ogni 3 mesi) e modificarlo qualora si osservino ipoglicemie o iperglicemie post-prandiali persistenti (61).

Il rapporto I/CHO può essere calcolato secondo “la regola del 500”: questa formula prevede l'uso del F.I.G. (fabbisogno insulinico giornaliero), dato dalla totalità delle unità di insulina (analogo rapido e analogo lento) mediamente effettuate dal soggetto ogni giorno.

I/CHO : 500/ F.I.G.

Una volta ottenuto il rapporto insulina carboidrati, il paziente potrà calcolare le unità di insulina da somministrare per il singolo pasto dividendo i grammi di carboidrati che si prevede di assumere per il proprio rapporto (ad esempio, se un paziente ha un RIC di 1:25 ed intende consumare un pasto con 75 g di carboidrati, le unità di insulina da somministrare in rapporto ai carboidrati da inserire saranno 3).

1.6.6 Il Fattore di sensibilità insulinica (FSI)

Il conteggio dei carboidrati ed il rapporto insulina carboidrati (RIC) non rispondono però ad una particolare esigenza del paziente affetto da diabete, ovvero quella di variare le unità di insulina anche in base alla glicemia, e di saper valutare correttamente le unità di insulina da somministrare per correggere una eventuale iperglicemia.

Tutto questo è possibile effettuarlo attraverso il calcolo del Fattore Di Sensibilità insulinica (FSI), che esprime la capacità di 1UI di insulina di ridurre la glicemia.

A livello pratico è un valore necessario per determinare quanta insulina sia necessario somministrare al fine di correggere i casi di iperglicemia e può essere pertanto considerato un fattore di correzione di uno stato iperglicemico pre-prandiale. Tale valore è individuale e varia con la crescita, lo sviluppo puberale, la stagione, il ciclo mestruale nelle donne, le malattie intercorrenti, lo stress e l'attività fisica, per cui va ricalcolato e riadattato di fronte a questi cambiamenti. Ogni qualvolta la glicemia fosse fuori dal range prefissato può essere corretta con insulina rapida, in concomitanza o meno dei pasti. Il FSI si calcola attraverso "la regola del 1800": **FSI = 1800/F.I.G**

Di fronte ad uno stato iperglicemico questo valore viene utilizzato per calcolare il bolo di correzione.

Bolo di correzione = Glicemia misurata – glicemia desiderata (120 mg/dl)/ FSI

Questo calcolo per la correzione può essere applicato sia se l'iperglicemia viene riscontrata prima di un pasto, aggiungendo le UI di insulina ottenute a quelle conteggiate per i carboidrati, sia lontano dai pasti, effettuando una correzione estemporanea.

1.7 LA TECNOLOGIA NEL TRATTAMENTO DEL DIABETE MELLITO

1.7.1 Introduzione

L'innovazione nella diagnostica e trattamento del diabete, particolarmente di quello insulino trattato, prevede soluzioni tecnologiche all'avanguardia di notevole importanza nella gestione di una patologia altrimenti invalidante e gravata da importanti comorbidità.

La possibilità infatti di utilizzare nuove tecnologie rappresenta in requisito fondamentale per garantire una qualità di cura adeguata e migliorare la qualità di vita dei pazienti.

Per quanto riguarda il diabete di tipo 1, le novità riguardano soprattutto i più avanzati dispositivi di monitoraggio continuo della glicemia, utilizzati singolarmente o congiuntamente a dispositivi per la somministrazione continua sottocutanea di insulina (microinfusori).

1.7.2 La terapia insulinica con microinfusore - CSII

Nei soggetti con DMT1, che per vari motivi presentano uno scarso controllo glicemico e ipoglicemie ricorrenti, una valida alternativa alla terapia con la MDI può essere l'utilizzo della terapia con microinfusore (CSII, *Continuous Subcutaneous Insulin Infusion*) che rappresenta il gold standard del rimpiazzo insulinico (62).

Il microinfusore d'insulina o pompa insulinica è un piccolo dispositivo computerizzato che alloggia al suo interno un serbatoio per l'insulina. La cartuccia d'insulina (esclusivamente ultrarapida) viene collegata al tessuto sottocutaneo dell'addome attraverso un set d'infusione costituito da un catetere ed una cannula in teflon o un ago in metallo.

La terapia insulinica con microinfusore (CSII continuous subcutaneous insulin infusion) è in grado di riprodurre la secrezione fisiologica del pancreas erogando insulina secondo due modalità di infusione:

una continua nelle 24 ore (infusione basale), ed una intermittente, in occasione del pasto (boli insulinici).

La velocità di infusione basale è differenziabile nell'arco della giornata in base alle esigenze clinico-metaboliche del paziente. I boli preprandiali possono essere variati di volta in volta in base a diverse variabili (glicemia preprandiale, contenuto in carboidrati del pasto, attività insulinica residua, attività fisica) permettendo una maggiore flessibilità nella terapia ed un maggior adattamento alle esigenze del paziente.

La riduzione delle oscillazioni glicemiche consente ai pazienti di ridurre la variabilità glicemica ed i livelli di emoglobina glicata senza aumentare il rischio di ipoglicemia, e riduce il problema del controllo glicemico associato alla terapia multi iniettiva, anche per la possibilità di usare funzioni avanzate come:

- Diversi tipi di bolo in base a diversi tipi di pasti (ad esempio boli prolungati per pasti ad alto contenuto di grassi);
- Il calcolatore di boli, che in base al contenuto di carboidrati dell'alimento, a seconda di parametri preimpostati dal medico (rapporto insulina carboidrati, fattore di sensibilità insulinico, target glicemico, tempo di insulina attiva) calcola il quantitativo di insulina da erogare al pasto;
- Diversi schemi di insulina basale in base alle attività o esigenze del paziente (esempio schema insulina giorni feriali o festivi, schema insulinico per ciclo mestruale...)
- Basali temporanee con aumento o riduzione dell'insulinica in base ad eventi estemporanei per una percentuale ed un tempo deciso dal paziente (ad esempio riduzione dell'insulina basale in caso di attività fisica non programmata o aumento in caso di malattie intercorrenti).

Inoltre il microinfusore consente di scaricare al computer i dati dell'erogazione dell'insulina e della gestione del materiale di consumo oltre che del controllo glicemico, e questo fornisce al medico informazioni indispensabili per il controllo e la corretta gestione della terapia.

Esistono due tipi di microinfusori:

Il microinfusore convenzionale con catetere: in questo caso l'insulina arriva nell'organismo tramite un set per infusione con catetere la cui cannula è inserita nel tessuto adiposo sottocutaneo.

Il cerotto microinfusore (patch pump): questo microinfusore è senza catetere. È formato da due componenti: un "Pod" che viene applicato tramite un adesivo sulla pelle e rappresenta il microinfusore vero e proprio (con fiala d'insulina, cannula e meccanismo per l'erogazione dell'insulina) e un "Personal Diabetes Manager" (PDM) che permette di comandare le funzioni del cerotto microinfusore (63).

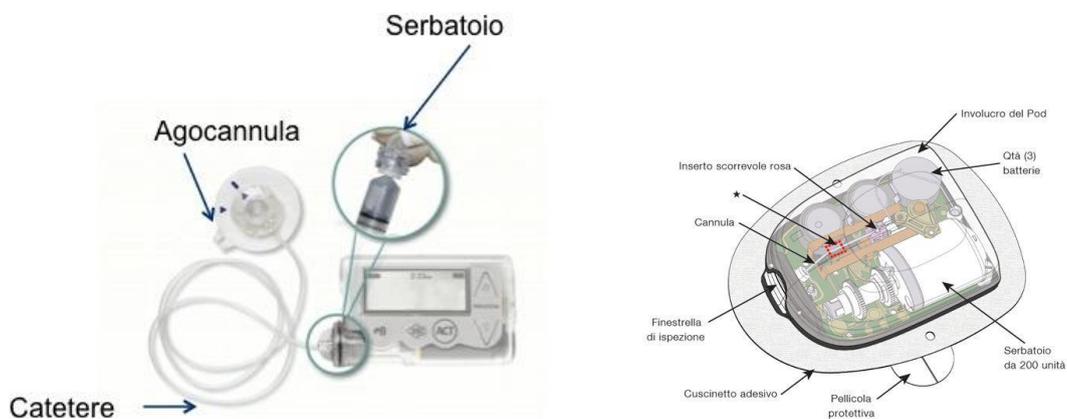


Figura 4: esempio di microinfusore con catetere e cerotto microinfusore (Patch Pump)

Oggi esiste anche un modello di microinfusore integrato con un sensore per il monitoraggio glicemico in continuo (SAP, sensor augmented insulin pump) (64) che, tramite un sensore sottocutaneo, rileva la concentrazione di glucosio interstiziale. Rispetto alla terapia multiiniezione, la SAP Therapy si associa a una riduzione più importante dell'emoglobina glicata, del tempo passato in iperglicemia e a un aumento della soddisfazione per il trattamento.

L'efficacia della terapia con la CSII rispetto alla terapia con la MDI è stata confrontata in numerosi studi, i quali presentano una notevole eterogeneità in termini di numerosità, caratteristiche dei pazienti ed *end-point* valutati. In particolare, una revisione della letteratura della *Cochrane* ha confrontato la

terapia con la CSII rispetto alla terapia con la MDI in pazienti con DMT1. L'analisi di 23 studi clinici randomizzati ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa non solo del valore di HbA1c (pari a circa 0,3%) ma anche delle ipoglicemie severe nei pazienti in terapia con la CSII (anche se non erano dimostrabili differenze significative nelle ipoglicemie non severe e nella variazione ponderale) (65). Nella valutazione dell'impatto della terapia con la CSII sembra appropriato tenere in considerazione altri aspetti oltre il controllo glicometabolico medio. Infatti, la recente revisione della letteratura di studi di intervento e di studi osservazionali ha sottolineato che, oltre al miglioramento del compenso metabolico, nei pazienti in terapia con la CSII si riducono le oscillazioni glicemiche (e quindi si riduce la variabilità glicemica), si riduce il fabbisogno giornaliero medio di insulina e migliora sensibilmente la qualità di vita (66,67,68).

Si ricorda però che il microinfusore non è un dispositivo adatto a tutte le tipologie pazienti; il NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) raccomanda l'utilizzo della CSII quale opzione terapeutica in pazienti, adulti e bambini di età >12 anni, con frequenti episodi di ipoglicemia o inadeguato compenso glicemico (HbA1c > 69 mmol/mol - 8,5%) ma soprattutto si raccomanda che i pazienti siano seguiti da un team esperto nell'utilizzo della CSII e che il trattamento sia continuato nel tempo solo a fronte di un miglioramento del compenso glicemico e del numero di episodi ipoglicemici (69,70).

1.7.3 La variabilità glicemica

La valutazione del controllo glicemico in un soggetto diabetico deve includere il periodico esame dell'HbA1c (media delle glicemie degli ultimi tre mesi) e l'autocontrollo glicemico (SMBG: Self Monitoring Blood Glucose). L'informazione ottenuta da questi due test è profondamente diversa: l'automonitoraggio rivela il livello di glucosio ematico attuale, che può variare fino al 50% durante un giorno normale nelle persone sane, ma fino a 10 volte nei pazienti affetti da diabete. L'HbA1c è invece utile nel controllo della glicemia in un periodo di tempo più lungo (71) e rimane quindi il fattore predittivo più importante per le complicanze croniche del diabete ma non esprime la variabilità glicemica e i rischi connessi con i picchi ipoglicemici e iperglicemici (72). Infatti, un determinato valore di HbA1c può essere espressione sia di glicemie abitualmente vicine ai valori medi, sia di ampie oscillazioni glicemiche intorno alla media, nella stessa giornata o in giornate diverse.

La variabilità glicemica rappresenta il grado di fluttuazione della glicemia tra livelli alti e bassi. Questo parametro fornisce una visione completa degli eventi di iperglicemia post prandiale ed episodi di iper e ipoglicemia (73) che si possono verificare nell'arco della stessa giornata o anche in giornate o settimane differenti. I pazienti che mostrano una maggiore variabilità hanno stili di vita caotici e un controllo glicometabolico non ottimale che conduce ad un più alto rischio di chetoacidosi diabetica (74). L'elevata variabilità glicemica è anche associata a scarsa compliance terapeutica, all'uso di antipsicotici e glucocorticoidi (75) oltre che a quadri clinici più complessi, scarsa qualità della vita, basso stato socio-economico.

Nel diabete tipo 1 è stato dimostrato come la enorme variabilità glicemica conduca ad un alto tasso di ospedalizzazione precoce e mortalità HbA1c (76). In particolare infatti la variabilità glicemica gioca un ruolo importantissimo nel determinare il danno endoteliale, attraverso la generazione di radicali attivi dell'ossigeno (ROS). Quagliaro et al. (77) hanno esaminato il differente effetto che hanno le concentrazioni variabili di glucosio o, viceversa, un livello costantemente alto sulla generazione di ROS, tramite la misurazione dei livelli di nitrotirosina e dell' 1'-8- idrossidesossiguanosina (8-OHdG), e

i conseguenti effetti dello stress ossidativo sull'apoptosi cellulare; i risultati hanno dimostrato che l'apoptosi è marcatamente aumentata nelle cellule endoteliali di vena ombelicale umana (HUVECs) se esposte a variazioni periodiche della concentrazione di glucosio, rispetto a quelle esposte a concentrazioni elevate costanti. Infine, i vasi retinici dei pazienti diabetici e i glomeruli renali contengono livelli aumentati di prodotti finali di glicosilazione avanzata (AGEs). È stato dimostrato che il legame degli AGEs, come la carbossimetillisina (CML), ai recettori AGE (RAGE) attiva il fattore pleiotropico di trascrizione NFκB, determinando modificazioni patologiche nell'espressione genica (78). Diventa quindi fondamentale sottolineare come l'ampia variabilità glicemica, molto più dei livelli costantemente alti di glicemia, sia incisiva sulla produzione di radicali liberi e quindi sulle complicanze.

1.7.4 Il monitoraggio continuo della glicemia (CGM)

L'automonitoraggio della glicemia, per quanto strumento irrinunciabile, presenta come forti limiti la scarsa frequenza delle misurazioni e soprattutto l'incapacità di comprendere se la glicemia sia stabile oppure in aumento /diminuzione. Pertanto risulta una metodica non sufficiente per studiare e quindi contenere la variabilità glicemica che è stato visto essere un parametro fondamentale per la gestione della patologia.



Figura 5: confronto tra misurazioni SMBG (pallini rossi) e misurazioni CGM (linea continua blu). L'SMBG non coglie le escursioni che invece il CGM rileva.

Il Continuous Glucose Monitoring (CGM) costituisce un'innovazione tecnologica in grado di migliorare il controllo glicemico nei pazienti diabetici trattati con insulina giacché questi dispositivi sono in grado di fornire una misura di glicemia con intervalli di tempo che possono variare dal minuto ai 10 minuti, contrariamente ai sistemi SMBG il cui scarso di misure non permette di seguire le eventuali fluttuazioni del segnale glicemico, con il rischio quindi di non individuare episodi di ipoglicemia (in particolare quella notturna, difficilmente misurabile da un sensore SMBG) o di iperglicemia (79).

Il sensore è costituito da:

- un piccolo monitor (di solito un dispositivo delle dimensioni di un telefono cellulare), che legge e visualizza i valori di glucosio nel fluido interstiziale in tempo reale o retrospettivamente;
- un sensore per il glucosio, impiantato nel tessuto sottocutaneo dell'addome (o esternamente al polso o all'avambraccio);
- un trasmettitore per inviare le informazioni sulle concentrazioni di glucosio dal sensore al monitor (tramite cavo o in modalità wireless).

Il sensore è formato da una cannula sottocutanea della lunghezza di pochi mm al cui interno vi sono un elettrodo di platino e una matrice contenente l'enzima di rilevazione, la Glucosio ossidasi. Tale enzima converte il glucosio in acido gluconico e perossido d'idrogeno; questa reazione chimica di ossidoriduzione libera corrente.



Figura 6: Alcuni esempi di dispositivi CGM presenti in commercio

Il segnale elettrochimico generato dalla reazione enzimatica viene poi trasdotto ed elaborato da un processore, che attraverso uno specifico algoritmo trasforma la differenza di potenziale in valori di glucosio ogni 10 secondi.

Dopo l'inserimento nel sottocute il sensore richiede in tempo di 2 ore di stabilizzazione (inizializzazione), dopo di che è necessario inserire il primo valore della glicemia capillare per tarare il sistema; la calibrazione va eseguita almeno 3 volte al giorno in un momento in cui la glicemia è stabile.

Il sensore misura il glucosio ogni 5-10 secondi, fornisce un valore medio ogni 5 minuti e lo memorizza nel monitor. Dopo 3-7 giorni il sensore deve essere sostituito.

Esistono due tipologie di dispositivi CGM:

- CGM offline in cui la visualizzazione del livello di glucosio avviene in modo retrospettivo. Il sistema misura le concentrazioni di glucosio durante un determinato periodo di tempo, le informazioni vengono memorizzate in un monitor e possono essere scaricate in seguito. È

utilizzato quasi esclusivamente dallo specialista, risultano estremamente utile nella diagnosi di ipo o iperglicemia non spiegate o non avvertite, nell'analisi di incongruenze tra l'HbA1c e i profili domiciliari del paziente e nell'ottimizzazione della terapia insulinica attraverso l'analisi dell'andamento glicemico giornaliero in momenti abitualmente non esplorati dell'automonitoraggio domiciliare. Il dato derivante dal monitoraggio retrospettivo è una fonte di informazioni per guidare gli aggiustamenti terapeutici.

- Real time CGM nel quale i valori del segnale CGM sono direttamente visibili e utilizzabili dal paziente. È dunque evidente come possa essere utilizzato sia a scopo diagnostico che terapeutico, in quanto l'analisi del dato permette di adattare la dose insulinica e di essere più consapevoli degli effetti che le attività quotidiane hanno sui valori glicemici. Attualmente sono disponibili sistemi di monitoraggio continuo del glucosio indipendenti e sistemi di monitoraggio integrati con microinfusori di insulina. La maggior parte dei monitor in tempo reale presenta le seguenti caratteristiche: valore assoluto del glucosio, grafico del trend del glucosio in una finestra temporale variabile tra 3,6,12 e 24 ore, frecce di tendenza, possibilità di impostare allerte per ipo ed iperglicemia e predittive di ipo e iperglicemie o sulla velocità di variazione della glicemia, markers di eventi (esercizio fisico, pasto...). Inoltre, una volta scaricato, come per il retrospettivo permette di visualizzare grafici con l'andamento delle glicemie, sia nella sovrapposizione dei diversi giorni sia analizzando singolarmente i giorni di monitoraggio che singoli periodi intra giornalieri.

I *vantaggi* dei CGM includono:

- 1) una analisi retrospettiva dei dati, dando quindi modo di comprendere meglio le dinamiche glicemiche e migliorare la terapia paziente - specifica.
- 2) gli strumenti per conoscere in tempo reale il profilo glicemico
- 3) informazioni sul trend glicemico, utile per la gestione della dieta e del dosaggio insulinico
- 4) la possibilità di predire l'insorgenza di episodi ipo/iperglicemici e di generare allarmi visivi e acustici con un certo anticipo

Il CGM si associa inoltre ad una riduzione del tempo speso in ipoglicemia (80) e ciò è rilevante dal momento che l'ipoglicemia è associata a danni permanenti al livello del sistema nervoso centrale [145] e a deficit cognitivi nei bambini con DMT1 (81).

Un ulteriore aspetto da sottolineare è la possibilità poter aggiustare le dosi di insulina ai pasti sulla base dell'andamento della glicemia. Diversi studi hanno mostrato dei benefici in termini di miglioramento del controllo glicemico, mentre altri non hanno riscontrato gli stessi risultati (82,83,84,85,86).

Relativamente agli *aspetti critici*, bisogna ricordare che viene misurato un segnale proporzionale al glucosio interstiziale e non al glucosio plasmatico. Esso presenta delle caratteristiche diverse e in particolare vi è un ritardo fisiologico (lag time) che va dai 5 ai 20 minuti, con cui il glucosio diffonde dal plasma all'interstizio (87).

1.7.5 Indicatori di variabilità glicemica del CGM

La recente disponibilità delle nuove tecnologie nella diagnostica del diabete mellito, come il monitoraggio continuo della glicemia, ha aperto possibilità allo studio più approfondito della variabilità glicemica.

È infatti noto che le fluttuazioni glicemiche sono potenti attivatori di stress ossidativo nel diabete, e che sono in grado di determinare effetti deleteri quanto e più di una marcata e sostenuta iperglicemia (88).

È assolutamente consolidata l'importanza di valutare la variabilità glicemica in un individuo affetto da diabete, anche perché' identici valori di HbA1c e media delle glicemie possono in realtà nascondere differenze anche importanti di variabilità glicemica.

Attraverso il monitoraggio continuo della glicemia è possibile quantificare l'ampiezza delle fluttuazioni glicemiche attraverso numerosi indici, anche se a tutt'oggi non vi è accordo su quale sia di scelta per l'utilizzo nella pratica clinica. (89,90).

È da ricordare, inoltre, che alcuni di questi indici sono oggi ricavabili semplicemente attraverso il download dei dati dell'autocontrollo glicemico (comunemente definito SMBG, da self monitoring of blood glucose), rendendoli così disponibili non solo al diabetologo, ma anche ai pazienti, destinatari ultimi della traduzione degli indici glicemici in azioni terapeutiche.

Media, mediana, deviazione standard (sd)

La media, mediana e standard deviation (SD) sono i primi indici che, per la loro semplicità e per la loro immediata interpretazione, sono stati applicati per quantificare la variabilità del segnale glicemico. Sono considerati indici molto importanti dal punto di vista clinico e sono tuttora molto utilizzati nonostante la loro semplicità, in particolare il valore medio della glicemia dà un'idea di massima sulla vicinanza, in genere, alle regioni di ipo e iperglicemia (91,92,93).

Tuttavia, tale indice, presenta un limite legato alla forte sensibilità della media agli outlier (outlier che sono spesso presenti in segnali CGM a causa di problemi che si presentano con i sensori utilizzati). In modo particolare si ha che il range di valore fisiologicamente raggiungibili per la glicemia (40 mg/dl - 400 mg/dl), ha come centro aritmetico il valore 220 mg/dl che è lontano dal valore normoglicemico di sicurezza (112.5 mg/dl), il quale è invece molto più vicino all'estremo ipoglicemico della scala: per questo motivo un calcolo di questi indici sui valori glicemici comporterebbe una forte sensibilità; del risultato agli episodi iperglicemici (seppur lievi) che finirebbero per mascherare completamente gli episodi ipoglicemici (94).

Nonostante tutto nel corso degli anni sono state sviluppate tecniche che hanno quantificato la variabilità del segnale glicemico basata sulla SD sotto diversi aspetti:

SD totale (SDT), ossia la SD calcolata su tutti i dati tutti i giorni;

SD intra giornaliera (SDw), ossia la SD calcolata su tutte le misure ogni 24 h e definita come media aritmetica delle singole SD precedentemente calcolate;

SD tra istanti temporali (SD_{hh:mm}): si calcola la media dei valori del glucosio per ogni istante del giorno e per tutti i giorni, conseguentemente si calcola la SD di questi valori medi;

SD all'interno della serie (SD_{ws h}): per ogni segmento della serie glicemica (la lunghezza dipende dal valore h, es. h=1 corrisponde a 12 campioni consecutivi su una serie glicemica con periodo di campionamento a 5 minuti) calcolata su tutti i possibili istanti del giorno e poi mediate;

SD totale tra i diversi giorni (SD_{dm}): si calcola la media dei valori glicemici per ogni giorno e si calcola la SD dei valori medi così calcolati;

SD intra giornaliera su istanti di tempo fissati (SD_{b hh:mm}): si calcola la SD dei valori glicemici per ogni istante di tempo del giorno e poi si calcola la media di queste SD (95).

Mean amplitude of glycemc excursion (MAGE)

Il mean amplitude of glucose excursion (MAGE) è la media delle escursioni glicemiche giornaliere che eccedono la SD misurata nelle 24 ore (96, 97). Si fonda sull'utilizzo di un monitoraggio glicemico continuo delle 24 ore o, anche se con alcune riserve, su profili glicemici completi a 7 punti per calcolare la media e la SD. L'obiettivo di questo indicatore è quello di considerare le escursioni glicemiche maggiori e ignorare quelle meno importanti.

In una recente revisione della letteratura Standl et al. hanno sottolineato i limiti di tale indicatore. Questi limiti sono determinati da molteplici fattori: non valutazione del numero delle totali oscillazioni, l'essere una misura relativa perché relativa a una media, l'essere falsata dal fatto che una sola escursione glicemica sia registrata nel corso del periodo di osservazione e altro ancora (98).

$$MAGE = \frac{\sum_{i=1}^{n_e} \Delta glucose_{SD}(i)}{n_e} \quad (1.1)$$

con

- n_e il numero di escursioni nei valori glicemici superiori alla SD
- $\Delta glucose_{SD}(i)$ l'i-esima escursione glicemica superiore alla SD del segnale glicemico

Questo indice dimostra di avere pochi vantaggi rispetto alla SD. Esiste infatti una proporzionalità dritta fra questi due indici per valori di glicemia proveniente da pazienti diabetici o normali.

Pertanto, per la facilità di interpretazione, viene preferito un utilizzo della SD e si ricorre al MAGE solo se si devono confrontare studi in cui era stato usato precedentemente.

Mean of daily differences (MODD)

Altro indice utilizzato è il MODD (Mean of daily differences), esso misura la variabilità day-today calcolando la media delle differenze tra i valori di glicemia ottenuti nello stesso istante di tempo di due giorni consecutivi (queste misure devono essere naturalmente prese in condizioni standardizzate nei due giorni sotto osservazione) (99).

$$MODD = \frac{\sum_{i=1}^{n_g} glucose_{i+n_g} - glucose_i}{n_g}$$

dove

- n_g è il numero di campioni acquisiti nelle 24h;
- $glucose_i$ è l'i-esimo campione glicemico;
- $glucose_{i+n_g}$ è il valore glicemico corrispondente all'i-esimo nel giorno successivo.

Questo indice contiene la stessa informazione della Sd ma non è mai preferito a quest'ultima in quanto la Sd risulta essere un indice più versatile e non dipendente dal numero di campioni a disposizione, cosa che invece succede per il MODD.

Continuous overall net glyceic action (CONGA)

A differenza del MODD che va a valutare la variabilità day-to-day, il $CONGA_n$ è un indice che valuta la variabilità *within day*. L'indice continuous overall net glyceic action (CONGA) è stato recentemente introdotto per valutare le informazioni ottenute attraverso il CGM come indicatore della variabilità glicemica intra-giornaliera. Per ogni osservazione dopo le prime n ore di osservazione viene calcolata la differenza fra l'osservazione corrente e l'osservazione nelle n ore precedenti. $CONGA_n$ viene definita come la SD delle differenze registrate. Più elevato è il valore CONGA registrato più

ampia è stata l'escursione glicemica. La scelta del tempo durante il quale si vogliono registrare le differenze dipende dal quesito clinico che ci si è posti. CONGA1, CONGA2,

CONGA4, parametri questi più spesso utilizzati, corrispondono a osservazioni della durata di una, due o quattro ore e sono, quindi, espressioni della variabilità glicemica in questi periodi di tempo (100).

2. IPOTESI DELLO STUDIO

Sulla base del background presente in letteratura relativo al counting dei carboidrati come metodica d'elezione, tra tutte le strategie educative-nutrizionali volte al miglioramento della qualità di vita del paziente in terapia insulinica intensiva, abbiamo ipotizzato che questa metodica potesse modificare positivamente le variabili cliniche, biochimiche e antropometriche della popolazione oggetto di studio.

3. OBIETTIVO DELLA TESI

L'obiettivo di questo studio è la valutazione dell'impatto della metodica educativa-nutrizionale del conteggio dei carboidrati su variabili cliniche, biochimiche e antropometriche e sulla variabilità glicemica nel diabete tipo 1.

4. MATERIALI E METODI

4.1 Disegno e popolazione dello studio

In questo studio osservazionale prospettico della durata di 3 mesi sono stati arruolati consecutivamente 30 pazienti affetti da DMT1, afferenti alla U.O.D. di Diabetologia del Policlinico Umberto I di Roma tra Marzo e Maggio 2018, in accordo con i seguenti criteri di inclusione/esclusione

- *Criteri di inclusione:* Diagnosi di DMT1; Età 20-60 anni.
- *Criteri di esclusione:* Gravidanza; Insufficienza cardiocircolatoria; Insufficienza epatica; Insufficienza renale cronica.

I pazienti hanno seguito il corso di counting dei carboidrati, articolato in 4 incontri pomeridiani (uno alla settimana) della durata di 2 ore ciascuno, per un arco temporale totale di 1 mese.

Le lezioni prevedevano i seguenti temi:

- Educare il paziente a riconoscere gli alimenti a prevalente contenuto di carboidrati, classificare i carboidrati in base alla struttura e all'indice glicemico, e conoscere il contenuto dei CHO dei cibi più comunemente consumati;
- Stimare il peso della porzione di cibo consumata attraverso misure di uso casalingo e attraverso la bilancia;
- Valutare l'entità del bolo insulinico pre-prandiale sulla base del rapporto individuale tra insulina/CHO e il FSI (Fattore di Sensibilità insulinica) di ciascun paziente;
- Gestire situazioni specifiche come l'ipoglicemia, l'attività fisica e la malattia.

Tutti gli incontri hanno alternato momenti dedicati a lezioni frontali mediante supporto di diapositive, materiale cartaceo e momenti interattivi (esercitazioni pratiche, metaplan).

Gli incontri sono iniziati dopo la prima visita diabetologica e sono stati gestiti da un'equipe multidisciplinare (medico diabetologo, dietista e infermiere). Tutti i pazienti hanno rispettato il calendario di incontri fornito.

Ai pazienti è stato applicato per una settimana all'inizio del corso (T0) e a 3 mesi (T3) un sensore glicemico (CGM) retrospettivo modello Medtronic Enlite.

Di tutti i soggetti sono stati raccolti dati clinici, antropometrici e glicemici al basale (T0) e a 3 mesi (T3).

- **Valutazioni antropometriche:** Altezza (cm); Peso (Kg); BMI (Kg/m^2); Circonferenza vita (cm)
- **Valutazioni cliniche:** Glicemia (mg/dl); HbA1c (%); Pressione arteriosa sistolica (mmHg); Pressione arteriosa diastolica (mmHg); Colesterolo totale (mg/dl); Colesterolo HDL (mg/dl); Colesterolo c-LDL (mg/dl); Trigliceridi (mg/dl); Creatininemia (mg/dl); Azotemia (mg/dl); Uricemia (mg/dl); MDRD (ml/min/1,73 mq); GOT (U/L); GPT (U/L); Eritrociti (milioni/mmc); Leucociti (mila/mmc); Piastrine (mila/mmc), Emoglobina (g/dl); Ematocrito (%); MCV (fl); FT3

(pg/mL), FT4 (pg/mL); TSH (pg/mL), Glicosuria (mg/dL); Proteinuria (g/L), Emazie (eritrociti/micron); Chetonuria (mg/dL), Peso Specifico (g/L).

- **Indici di variabilità glicemica:** Media Valori Più Alti (mg/dl); Media Valori Più Bassi (mg/dl), Media (mg/dl); DS (mg/dl); N° Escursioni (n); N° Escursioni Glicemie Alte (n); N° Escursioni Glicemie Basse (n), Auc Sopra Il Limite (mg/dL x min); Auc Sotto Il Limite (mg/dL x min); Glicemie Sopra Il Target (%); Glicemie In Target (%), Glicemie Sotto Il Target (%).

4.2 Analisi statistica

I valori sono espressi come $media \pm$ deviazione standard (DS) per le variabili continue e come numero (proporzione percentuale) per le variabili categoriche.

La distribuzione normale è stata analizzata con il test di Shapiro Wilk.

L'analisi statistica per il confronto delle variabili antropometriche, cliniche e glicemiche all'interno dello stesso gruppo è stato ottenuto mediante il Paired T-test o il Wilcoxon signed-rank test per campioni appaiati.

Il campione di 30 pazienti ha consentito il raggiungimento di una potenza statistica $>90\%$, con livello di significatività posto a 0.05, per dimostrare una differenza tra il baseline ed il follow-up nei valori di HbA1c di 0.5%.

Tutte le analisi statistiche prodotte per questo studio sono state effettuate mediante il software STATA 15®.

I grafici sono stati realizzati con GraphPad Prism 8®.

5. RISULTATI

5.1 Caratteristiche della popolazione

I 30 soggetti affetti da DMT1 (16 F/14 M) avevano un'età media di $35\pm 9,8$ anni, con una durata di malattia media di $17,3\pm 9,14$ anni. Dei pazienti arruolati, 15 erano in terapia insulinica multi-iniettiva (MDI) e 15 in terapia con microinfusore (CSII). L'età media di diagnosi di diabete tipo 1 nei soggetti arruolati risultava essere di $17,3\pm 9,14$ e la durata media di malattia di $17,3\pm 9,14$ anni (Tabella 4).

DATI ANAMNESTICI T0	Media/N°	SD (%)
Sesso, % donne	53,3%	/
Età (anni)	35.0	9.80
Età diagnosi (anni)	17.6	10.15
Durata di malattia (anni)	17.3	9.14

Tabella 4: caratteristiche della popolazione in termini di dati anamnestici

Dal punto di vista antropometrico, il valore del BMI medio dei soggetti era di $24,67\pm 3,60$ kg/m², mentre il valore medio della circonferenza della vita si attestava a $87,42\pm 9,57$ cm (Tabella 5).

In merito ai valori pressori i soggetti arruolati risultavano avere un valore medio di pressione sistolica di $124,16\pm 15,37$ mmHg, mentre il valore medio della pressione diastolica si attestava a $78,83\pm 7,95$ mmHg (Tabella 5).

PESO E VALORI PRESSORI T0	Media/N°	SD (%)
BMI (Kg/m ²)	24.67	3.60
Circonferenza vita(cm)	87.42	9.57
Pressione Sistolica (mmHg)	124.16	15.37
Pressione Diastolica(mmHg)	78.83	7.95

Tabella 5: caratteristiche della popolazione in termini di variabili di peso e valori pressori

Il fabbisogno medio di insulina dei soggetti a T0 era di $39,59 \pm 11,80$ UI/die.

Dalle valutazioni cliniche risultava un valore di glicemia media di $198,6 \pm 68,03$ mg/dl, mentre il valore medio di emoglobina glicata si attestava a $8,52 \pm 1,20$ %. (Tabella 6)

VARIABILI GLICEMICHE T0	Media/N°	SD (%)
Insulina giornaliera totale (IU)	39.59	11.80
Glicemia (mg/dl)	198.6	68.03
Hba1c (%)	8.52	1.20

Tabella 6: caratteristiche della popolazione in termini di variabili glicemiche

In merito al profilo lipidico, il valore di colesterolo plasmatico medio totale della popolazione selezionata risultava essere di $195,96 \pm 25,91$ mg/dl, in particolare il colesterolo HDL si attestava a $61,03 \pm 16,98$ mg/dl e quello LDL a $111,33 \pm 28,42$ mg/dl. Al basale il valore medio dei trigliceridi risultava essere di $115,6 \pm 24,49$ mg/dl (Tabella 7).

PROFILO LIPIDICO T0	Media/N°	SD (%)
Colesterolo totale(mg/dL)	195.96	25.91
Colesterolo HDL (mg/dL)	61.03	16.98
Colesterolo LDL (mg/dL)	111.33	28.42
Trigliceridi (mg/dL)	115,6	24,49

Tabella 7: caratteristiche della popolazione in termini di profilo lipidico

Riguardo i valori relativi alla funzionalità renale nel gruppo di soggetti arruolati si registrava un valore di creatinina medio di $0,85 \pm 0,12$ mg/dl, mentre il valore dell'MDRD medio si attestava a $108,99 \pm 35,06$ ml/min/1,73 mq.

Nei soggetti arruolati il valore di azotemia medio era di $40,16 \pm 12,28$ mg/dl, mentre il valore dell'uricemia si attestava a $4,78 \pm 1,30$ mg/dl (Tabella 8).

FUNZIONALITA' RENALE T0	Media/N°	SD (%)
Creatinina (mg/dl)	0.85	0.12
Azotemia (mg/dl)	40.16	12.28
Acido Urico (mg/dl)	4.78	1.30
MDRD(ml/min/1,73 mq)	108.99	35.06

Tabella 8: caratteristiche della popolazione in termini di funzionalità renale

Circa i valori dell'emocromo si registrava un valore medio di eritrociti di $4,72 \pm 0,54$ milioni/mmc, mentre il valore medio dei leucociti risultava essere di $6,14 \pm 1,52$ mila/mmc.

L'emoglobina media si attestava ad un valore di $13,66 \pm 1,43$ g/dl e la percentuale media dell'ematocrito risultava essere di $40,86 \pm 3,72$ %; riguardo le piastrine e l'MCV si rilevava un valore medio rispettivamente di $227,93 \pm 56,04$ mila/mmc e di $86,13 \pm 7,07$ fl (Tabella 9).

EMOCROMO T0	Media/N°	SD (%)
Eritrociti (milioni/mmc)	4.72	0.54
Leucociti (mila/mmc)	6.14	1.52
Emoglobina (g/dl)	13.66	1.43
Ematocrito (%)	40.86	3.72
Piastrine (mila/mmc)	227.93	56.04
MCV (fl)	86.13	7.07

Tabella 9: caratteristiche della popolazione in termini di valori di emocromo

In merito agli ormoni tiroidei FT3 e FT4 si osservava un valore medio basale rispettivamente di $3,13 \pm 0,50$ pg/ml e $2,83 \pm 4,21$ pg/ml, mentre il TSH medio risultava essere di $2,32 \pm 0,84$ pg/ml (Tabella 10).

FUNZIONALITA' TIROIDEA T0	Media/N°	SD (%)
FT3 (pg/ml)	3.013	0.50
FT4 (pg/ml)	2.83	4.21
TSH (pg/ml)	2.32	0.84

Tabella 10: caratteristiche della popolazione in termini di funzionalità tiroidea

Il valore medio delle GOT al basale era di $28,6 \pm 8,81$ U/L, quello delle GPT era pari a $31,1 \pm 10,15$ U/L (Tabella 11).

FUNZIONALITA' EPATICA T0	Media/N°	SD (%)
(U/L)	28.6	8.81
GPT (U/L)	31.1	10.15

Tabella 11: caratteristiche della popolazione in termini di funzionalità epatica

Riguardo gli esami delle urine si evidenziava un valore medio di glicosuria di $288,56 \pm 496,17$ mg/dl, il valore medio della proteinuria era pari a $20,36 \pm 90,75$ g/L e quello della chetonuria risultava essere di $4,83 \pm 12,28$ mg/dL. La presenza di emazie nelle urine si attestava ad un valore medio di $3,9 \pm 18,31$ eritrociti/micron mentre il peso specifico medio era di $1024,33 \pm 7,60$ g/L (Tabella 12).

ESAME URINE T0	Media/N°	SD (%)
Glicosuria (mg/dl)	288.56	496.17
Proteinuria (g/L)	20.36	90.75
Emazie (eritrociti/micron)	3.9	18.31
Chetoni (mg/dL)	4.83	12.28
Peso specifico urine (g/L)	1024.33	7.60

Tabella 12: caratteristiche della popolazione in termini di esami delle urine

Dall'analisi dei dati ricavati dal sensore retrospettivo risultava che la popolazione a T0 era caratterizzata da un valore di glicemia media di $198,23 \pm 55,57$ mg/dl e deviazione standard media di $63,06 \pm 19,07$ mg/dl, nello specifico il valore medio più basso di glicemia era di $80,6 \pm 43,81$ mg/dl, mentre il valore medio più alto di glicemia si attestava a $364,43 \pm 48,82$ mg/dl.

La media del numero totale di escursioni era pari a $16,73 \pm 8,26$, in particolare il numero medio delle escursioni di glicemie alte risultava essere di $15 \pm 6,34$ ed il numero medio di escursioni basse era pari a $4,1 \pm 4,40$.

Il valore medio dell'area sotto la curva (AUC) della glicemia sopra il limite era di $73,21 \pm 42,42$ mg/dL x min, mentre quello dell'area sotto la curva (AUC) della glicemia sotto il limite era di $0,42 \pm 0,53$ mg/dL x min.

A T0 la media della percentuale delle glicemie in target si attestava a $27,36 \pm 17,87$ %, il valore medio delle glicemie sopra il target era di $70,16 \pm 16,48$ %, mentre quello delle glicemie sotto il target risultava essere pari a $2,86 \pm 2,96$ % (Tabella 13).

VARIABILITA' GLICEMICA T0	Media/N°	SD (%)
Media valore più alto glicemie (mg/dl)	364.43	48.82
Media valore più basso glicemie(mg/dl)	80.6	43.81
Media glicemie(mg/dl)	198.23	55.57
SD glicemie (mg/dl)	63.06	19.07
Escursioni glicemie (n)	16.73	8.26
Escursioni glicemie alte (n)	15	6.34
Escursioni glicemie basse (n)	4.1	4.40
AUC glicemia sopra il limite(mg/dL x min)	73.21	42.42
AUC glicemia sotto il limite (mg/dL x min)	0.42	0.53
Glicemie sopra il target (%)	70.16	16.48
Glicemie in target (%)	27.36	17.87
Glicemie sotto il target (%)	2.86	2.96

Tabella 13: caratteristiche della popolazione in termini di variabilità glicemica

5.2 Risultati a tempo 3 mesi

Dall'analisi dei dati antropometrici si evidenzia un miglioramento significativo del valore del BMI medio ($24,67 \pm 3,60$ vs $23,55 \pm 3,32$ kg/m^2 – $p < .001$) e della circonferenza della vita ($87,42 \pm 9,57$ vs $82,72 \pm 8,12$ cm – $p < .001$) (Figura 7).

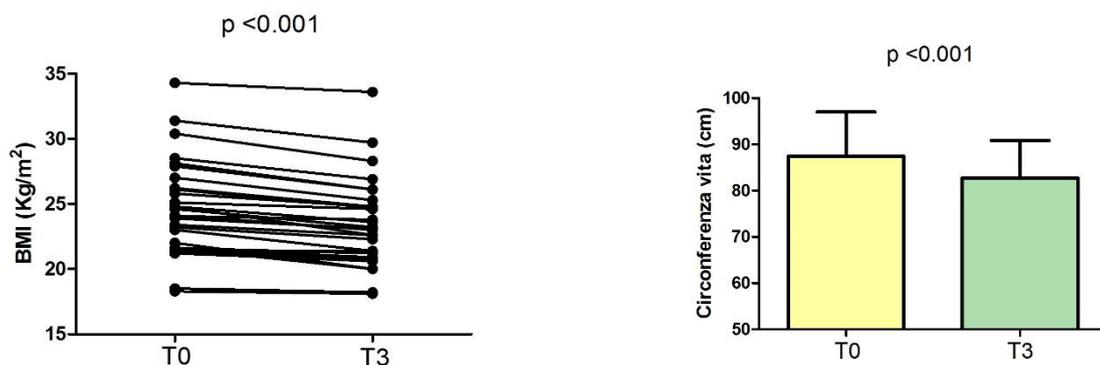


Figura 7: variazioni del BMI e della circonferenza della vita

Dalle valutazioni cliniche al T3 si rileva che il valore medio della glicemia a digiuno risulta essere significativamente diminuito ($198,6 \pm 25,91$ vs $172,83 \pm 21,57$ cm – $p < .001$), quello dell'HbA1c è passato da un valore di $8,52 \pm 1,20$ a $7,40 \pm 0,61$ % ($p < .001$), mentre il fabbisogno insulinico giornaliero si è significativamente ridotto ($39,59 \pm 11,80$ vs $32,20 \pm 8,90$ UI/die – $p < .001$) (Figura 8).

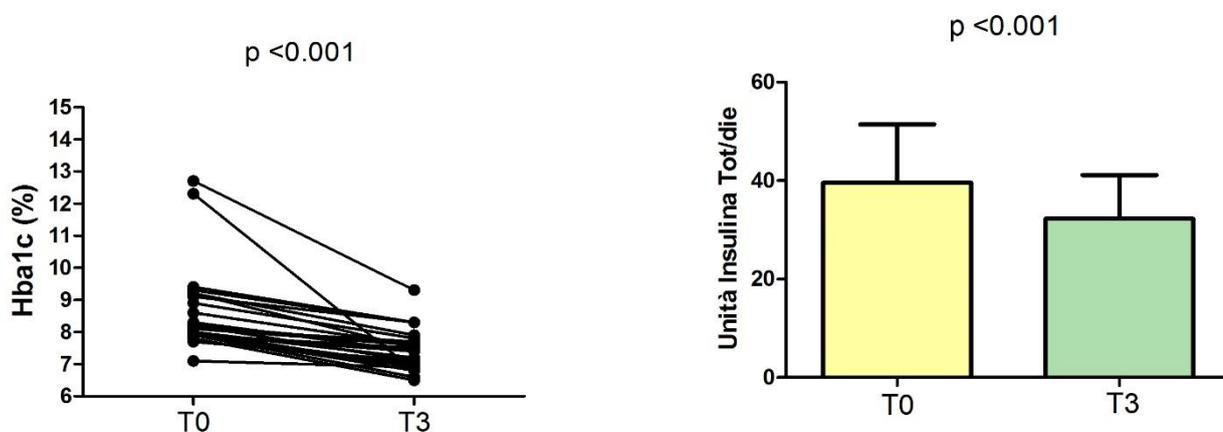


Figura 8: variazioni dell'Hba1c% e del fabbisogno medio totale giornaliero di insulina

In merito ai valori pressori i soggetti arruolati risultano aver avuto un miglioramento significativo del valore medio di pressione sistolica ($124,16 \pm 15,37$ vs $115,83 \pm 10,67$ mmHg – $p < .001$), mentre il valore medio della pressione diastolica è passato da $78,83 \pm 7,95$ a $72,66 \pm 6,26$ mmHg, con $p < .001$.

A livello del profilo lipidico, il valore di colesterolo plasmatico medio totale della popolazione selezionata risulta essere significativamente diminuito ($124,16 \pm 15,37$ vs $171,83 \pm 21,57$ mg/dl - $p < .001$), in particolare il valore del colesterolo HDL è passato da $61,03 \pm 16,98$ a $66,86 \pm 14,87$ mg/dl ($p < .001$) e quello del colesterolo LDL da $111,33 \pm 28,42$ a $90,3 \pm 23,38$ mg/dl ($p < .001$) (Figura 9).

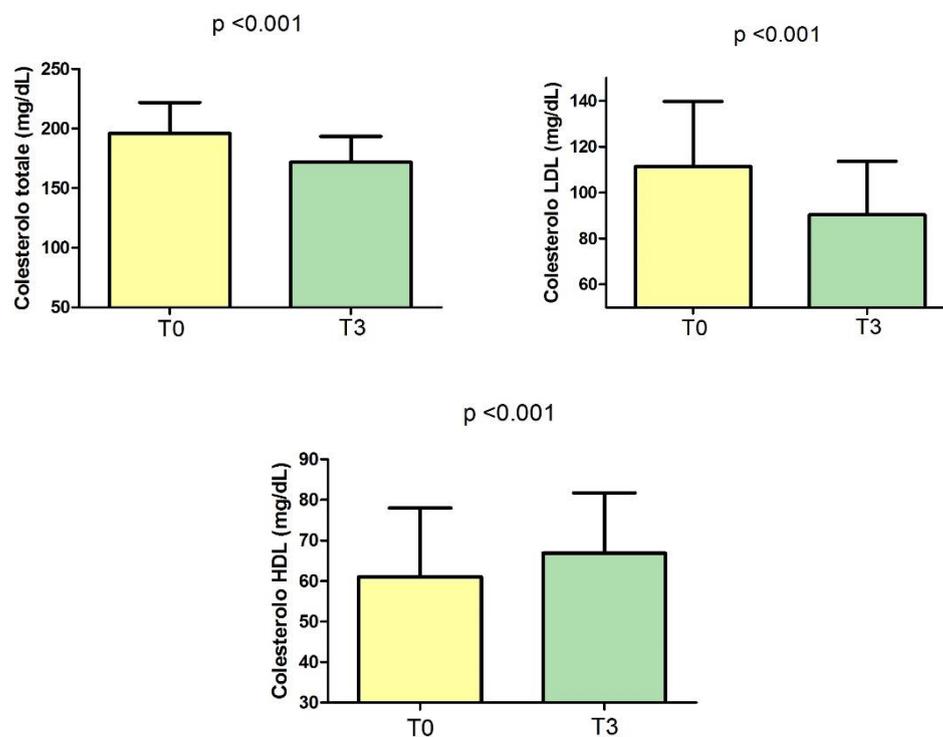


Figura 9: variazioni del valore di colesterolo totale, LDL e HDL

Al T3 il valore medio dei trigliceridi risulta essersi significativamente ridotto ($115,6 \pm 24,49$ vs $90,6 \pm 23,68$ mg/dl - $p < .001$).

In merito ai valori relativi alla funzionalità renale nel gruppo di soggetti arruolati si registra una diminuzione significativa del valore di creatinina medio ($0,85 \pm 0,12$ vs $0,75 \pm 0,13$ mg/dl- $p < .001$), anche il valore dell'MDRD media risulta essere significativamente diminuito ($108,99 \pm 35,06$ vs $96,28 \pm 28,11$ ml/min/1,73 mq - $p < .001$) (Figura 10).

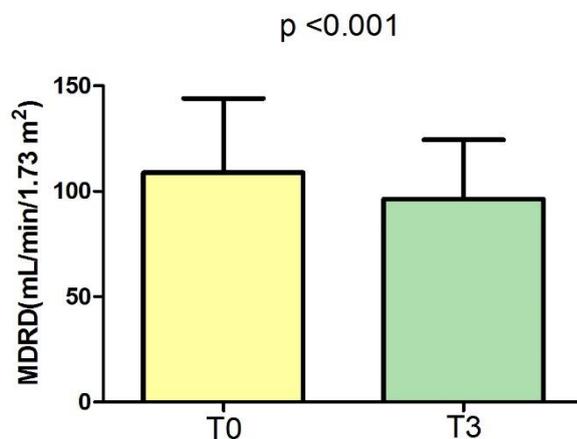


Figura 10: variazioni del valore di MDRD

Come mostrato in Tabella 14, nei soggetti arruolati il valore di azotemia medio è passato da $40,16 \pm 12,28$ a $36,33 \pm 11,02$ mg/dl ($p < .001$), mentre il valore dell'uricemia si è significativamente ridotto ($4,78 \pm 1,30$ vs $4,07 \pm 1,08$ mg/dl ($p < .001$).

Circa i valori dell'emocromo si registra un aumento medio significativo del valore degli eritrociti ($4,72 \pm 0,54$ vs $5,20 \pm 0,48$ milioni/mmc - $p < .001$) ed una diminuzione significativa del valore medio dei leucociti ($6,14 \pm 1,52$ vs $6,53 \pm 1,26$ mila/mmc - $p = 0.021$). L'emoglobina media è passata da un valore di $13,66 \pm 1,43$ ad un valore di $14,20 \pm 1,14$ g/dl ($p < .001$) e la percentuale media dell'ematocrito risulta essere aumentata non significativamente ($40,86 \pm 3,72$ vs $41,5 \pm 2,82$ % - $p = 0.334$), riguardo le piastrine e l'MCV si registra un aumento non significativo delle prime ($227,93 \pm 56,04$ vs $230,53 \pm 44,91$ mila/mmc

– $p=0.595$) ed una diminuzione non significativa del secondo ($86.13\pm 7,07$ vs $85.46\pm 6,40$ fl - $p=1.175$).
(Tabella 14).

In merito agli ormoni tiroidei FT3 e FT4 si rileva una diminuzione non significativa del valore medio al T3 dell'FT3 ($3,13\pm 0,50$ vs $2,91\pm 0,47$ pg/ml - $p=0.122$) e dell'FT4 ($2,83\pm 4,21$ vs $2,65\pm 3,89$ pg/ml - $p=0.112$), mentre il TSH medio risulta essere passato da un valore di $2,32\pm 0,84$ a $2,18\pm 0,71$ pg/ml ($p=0.053$) (Tabella 14).

Il valore medio delle GOT risulta essersi significativamente ridotto ($28,6\pm 8,81$ vs $23,16\pm 8,07$ U/L - $p<.001$), così come quello delle GPT ($31,1\pm 10,15$ vs $25,6\pm 10,14$ U/L- $p<.001$).

Riguardo gli esami delle urine si evidenzia una diminuzione spiccata sia del valore medio di glicosuria ($288,56\pm 496,17$ vs $23,33\pm 94,18$ mg/dl – $p=0.004$) e della chetonuria ($4,83\pm 12,28$ vs $0,5\pm 2,01$ mg/dl – $p=0.033$), ma non di quello medio della proteinuria ($20,36\pm 90,75$ vs 0 g/L- $p=0.228$) (Figura 11).

La presenza di emazie nelle urine è passata da un valore di $3,9\pm 18,31$ ad un valore medio pari a 0 eritrociti/micron ($p=0.253$), mentre il peso specifico medio risulta essersi ridotto in maniera non significativa ($1024,33\pm 7,60$ vs $1019,70\pm 5,46$ g/L – $p=0.239$).

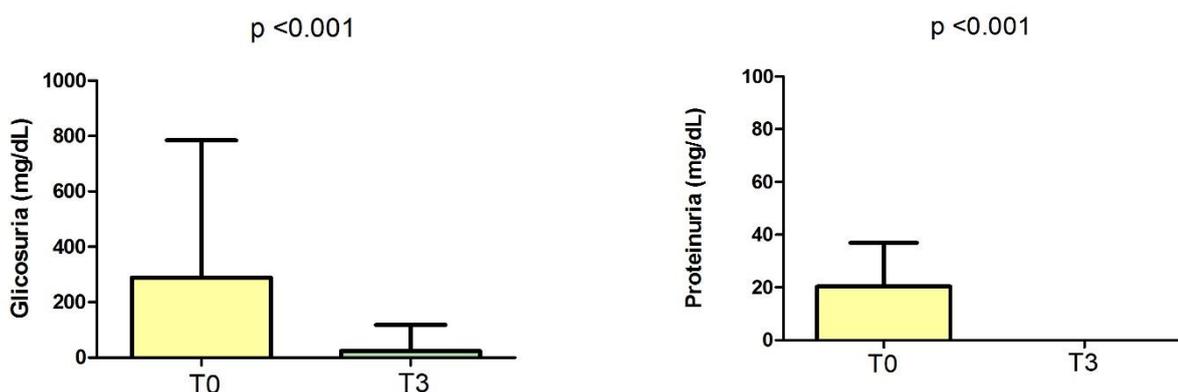


Figura 11: variazioni del valore di glicosuria e proteinuria

CARATTERISTICHE CLINICHE E ANTROPOMETRICHE T3	T0 (media ±DS)	T3 (media ±DS)	P value
BMI (Kg/m ²)	24.67 ± 3.60	23.55 ± 3.32	<.001
Circonferenza vita(cm)	87.42 ±9.57	82.72 ±8.12	<.001
Pressione Sistolica (mmHg)	124.16±15.37	115.83±10.67	0.0004
Pressione Diastolica(mmHg)	78.83±7.95	72.66±6.26	<.001
Insulina giornaliera totale (IU)	39.59±11.80	32.20±8.90	<.001
Glicemia (mg/dl)	198.6±68.03	141.53±37.57	<.001
Hba1c (%)	8.52±1.20	7.40±0.61	<.001
Colesterolo totale(mg/dL)	195.96±25.91	171.83±21.57	<.001
Colesterolo HDL (mg/dL)	61.03±16.98	66.86±14.87	<.001
Colesterolo LDL (mg/dL)	111.33±28.42	90.3±23.38	<.001
Trigliceridi (mg/dL)	115,6±24,49	90.6±23.68	<.001
Creatinina (mg/dl)	0.85±0.12	0.75±0.13	<.001
Azotemia (mg/dl)	40.16±12.28	36.33±11.02	<.001
Acido Urico (mg/dl)	4.78±1.30	4.07±1.08	<.001
Eritrociti (milioni/mmc)	4.72±0.54	5.20±0.48	<.001
Leucociti (mila/mmc)	6.14±1.52	6.53±1.26	0.021
Emoglobina (g/dl)	13.66±1.43	14.20±1.14	<.001
Ematocrito (%)	40.86±3.72	41.5±2.82	0.334
Piastrine (mila/mmc)	227.93±56.04	230.53±44.91	0.592
MCV (fl)	86.13±7.07	85.46±6.40	0.175
FT3 (pg/ml)	3.013±0.50	2.91±0.47	0.122
FT4 (pg/ml)	2.83±4.21	2.65±3.89	0.112
TSH (pg/ml)	2.32±0.84	2.18±0.71	0.053
(U/L)	28.6±8.81	23.16±8.07	<.001
GPT (U/L)	31.1±10.15	25.6±10.14	<.001
MDRD(ml/min/1,73 mq)	108.99±35.06	96.28±28.11	<.001
Glicosuria (mg/dl)	288.56±496.17	23.33±94.18	0.004
Proteinuria (g/L)	20.36±90.75	0	0.228
Emazie (eritrociti/micron)	3.9±18.31	0	0.253
Chetoni (mg/dL)	4.83±12.28	0.5±2.01	0.033
Peso specifico urine (g/L)	1024.33±7.60	1019.70±5.46	0.239

Tabella 14: caratteristiche del gruppo a T3 in termini di variabili cliniche e antropometriche

Dall'analisi dei dati ricavati dal sensore retrospettivo risulta che la popolazione al T3 è caratterizzata da una riduzione significativa del valore di glicemia media ($198,23 \pm 55,57$ vs $143,50 \pm 27,16$ mg/dl- $p < .001$) e della deviazione standard media ($63,06 \pm 19,07$ vs $46,50 \pm 12,34$ mg/dl- $p < .001$) (Figura 12).

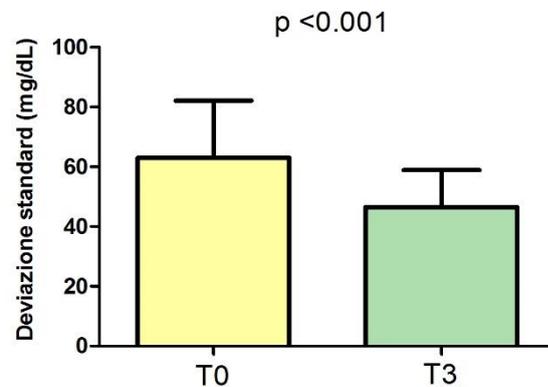


Figura 12: variazioni del valore di deviazione standard

Nello specifico il valore medio più basso di glicemia è passato da $80,6 \pm 43,81$ a $60,46 \pm 13,51$ mg/dl ($p=0.02$), mentre il valore medio più alto di glicemia è significativamente diminuito passando da $364,43 \pm 48,82$ a $279,9 \pm 53,08$ mg/dl ($p < .001$) (Figura 13).

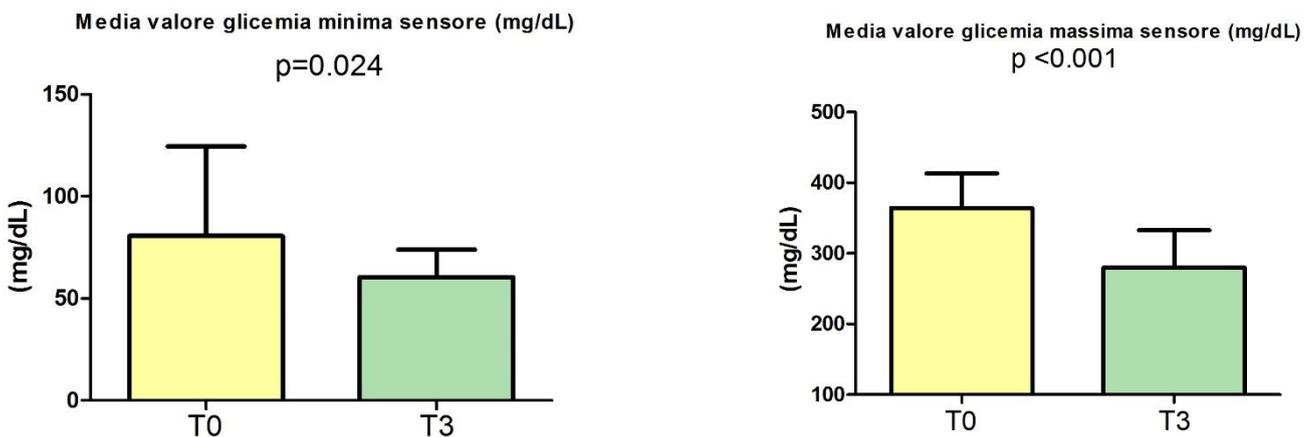


Figura 13: variazioni dei valori di glicemia media minima e massima rilevate dal sensore

La media del numero totale di escursioni è diminuita in maniera non significativa ($16,73 \pm 8,26$ vs $15,73 \pm 4,54$ – $p=0.498$), in particolare il numero medio delle escursioni di glicemie alte risulta essere non significativamente diminuito ($15 \pm 6,34$ vs $12,93 \pm 4,06$ – $p=0.06$) ed anche il numero medio di escursioni di glicemie basse ($4,1 \pm 4,40$ vs $3,46 \pm 2,95$ – $p=0.575$) (Figura 14).

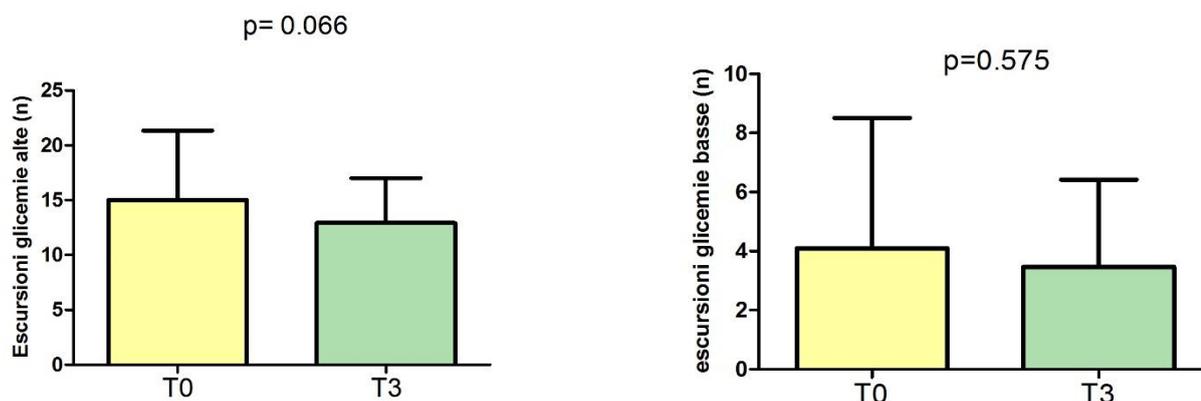


Figura 14: variazioni del numero delle escursioni medio di glicemie alte e basse rilevate dal sensore

Il valore medio dell'area sotto la curva (AUC) della glicemia sopra il limite è passato da un valore di $73,21 \pm 42,42$ a $24,49 \pm 16,74$ mg/dL x min ($p < .001$), mentre quello dell'area sotto la curva (AUC) della glicemia sotto il limite ha avuto una riduzione significativa ($0,42 \pm 0,53$ vs $0,21 \pm 0,57$ mg/dL x min- $p < .001$) (Figura 15).

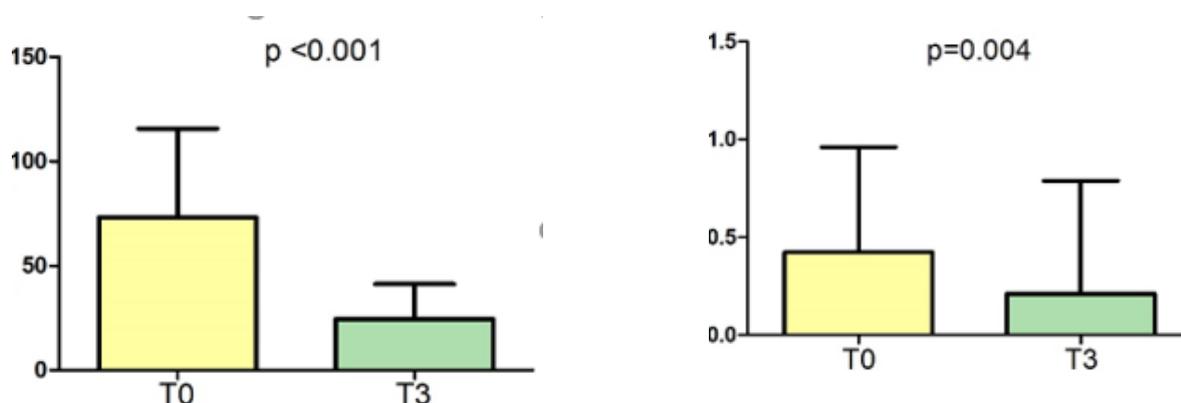


Figura 15: variazioni del valore medio dell'AUC della glicemia sopra il limite e sotto il limite

A T3 la media della percentuale delle glicemie in target è significativamente aumentata ($27,36 \pm 17,87$ vs $49,06 \pm 20,59$ % - $p < 0.001$), contestualmente il valore medio delle glicemie sopra il target si è significativamente ridotto ($70,16 \pm 16,48$ vs $44,63 \pm 20,21$ % - $p < 0.001$), così come quello delle glicemie sotto il target ($2,86 \pm 2,96$ vs $2,20 \pm 4,13$ % - $p = 0.046$) (Figura 16).

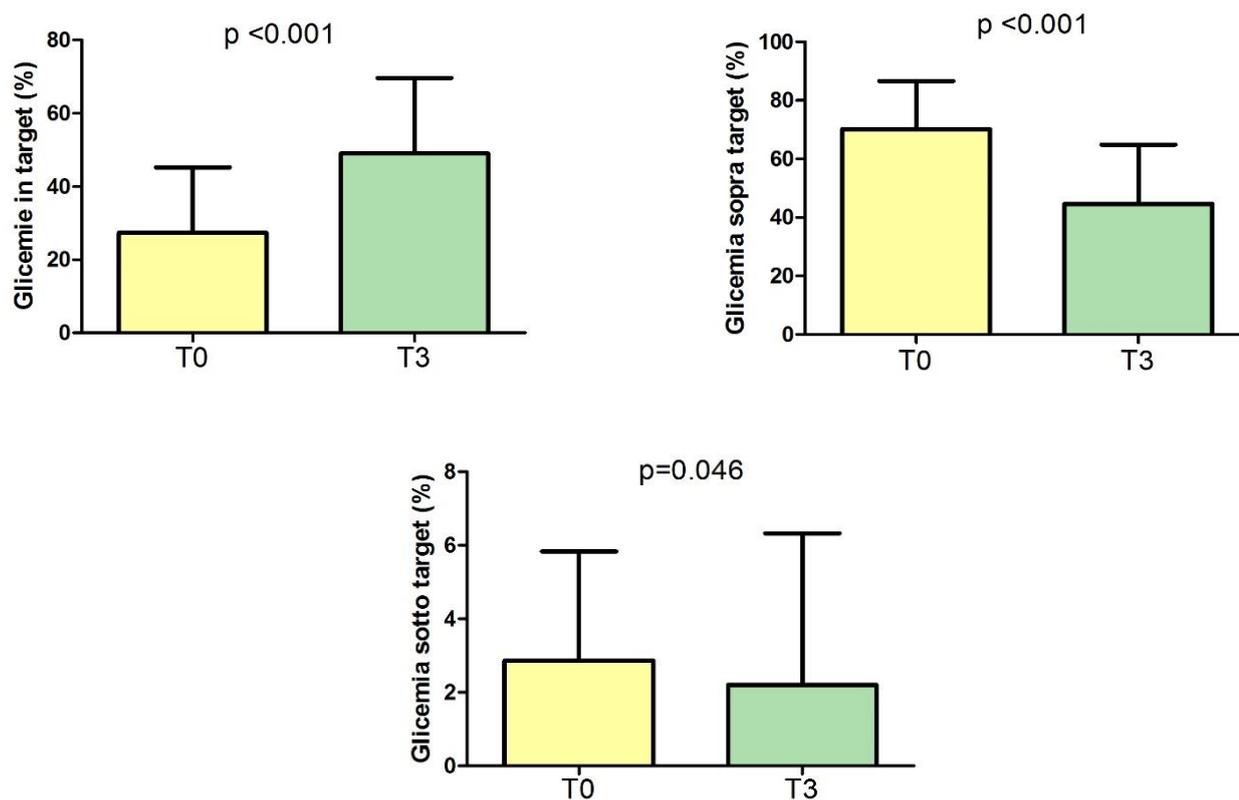


Figura 16: variazioni del valore medio della percentuale delle glicemie in target, sopra il target e sotto il target

VARIABILITA' GLICEMICA T3	T0 (media ±DS)	T3 (media ±DS)	P value
Media valore più alto glicemie (mg/dl)	364.43±48.82	279.9±53.08	<.001
Media valore più basso glicemie(mg/dl)	80.6±43.81	60.46±13.51	0.02
Media glicemie(mg/dl)	198.23±55.57	143.50±27.16	<.001
SD glicemie (mg/dl)	63.06±19.07	46.50±12.34	<.001
Escursioni glicemie (n)	16.73±8.26	15.73±4.54	0.498
Escursioni glicemie alte (n)	15±6.34	12.93±4.06	0.066
Escursioni glicemie basse (n)	4.1±4.40	3.46±2.95	0.575
AUC glicemia sopra il limite(mg/dL x min)	73.21±42.42	24.49±16.74	<.001
AUC glicemia sotto il limite (mg/dL x min)	0.42±0.53	0.21±0.57	0.004
Glicemie sopra il target (%)	70.16±16.48	44.63±20.21	<.001
Glicemie in target (%)	27.36±17.87	49.06±20.59	<.001
Glicemie sotto il target (%)	2.86±2.96	2.20±4.13	0.046

Tabella 15: caratteristiche del gruppo a T3 in termini di variabilità glicemica

5.3 Differenze tra pazienti in CSII e pazienti in MDI

Al fine di evitare possibili fattori di confondimento che potessero inficiare sui risultati ottenuti, quali, ad esempio, la presunta variabilità dei dati data dall'utilizzo del MDI o del CSII, si è voluta realizzare un'ulteriore analisi riguardante la comparazione dei dati dei pazienti in MDI e CSII rispettivamente a tempo T0 e T3.

In questa analisi sono state prese in considerazione le variabili relative agli outcomes principali dello studio. Nella tabella 16 sono riportate le variabili dei due sottogruppi a tempo 0: come possiamo notare in nessun caso il confronto raggiunge un valore di significatività.

Parallelamente anche a T3 non si rilevano differenze significative tra i due sottogruppi selezionati (tabella 17).

VARIABILI T0	CSII (media \pm DS)	MDI (media \pm DS)	P value
BMI (Kg/m ²)	24.85 \pm 3.93	24.5 \pm 3.36	0,791
Circonferenza vita(cm)	89.08 \pm 10.09	85.76 \pm 9.06	0.351
Insulina giornaliera totale (IU)	38.82 \pm 8.18	40.36 \pm 14.85	0.728
Hba1c (%)	7.3 \pm 0.47	8.88 \pm 1.57	0.488
Colesterolo totale(mg/dL)	195.66 \pm 26.04	196.26 \pm 26.68	0.950
Colesterolo HDL (mg/dL)	65.2 \pm 17.00	56.86 \pm 16.47	0.146
Colesterolo LDL (mg/dL)	88.86 \pm 21.32	112.6 \pm 27.27	0.812
Creatinina (mg/dl)	0.85 \pm 0.14	0.86 \pm 0.94	0.738
MDRD(ml/min/1,73 mq)	109.52 \pm 46.11	108.46 \pm 20.50	0.983
Media valore piú alto glicemie (mg/dl)	353.33 \pm 54.11	375.53 \pm 41.79	0.150
Media valore piú basso glicemie(mg/dl)	91 \pm 47.23	70.2 \pm 38.8	0.092
Escursioni glicemie (n)	15.26 \pm 8.82	18.2 \pm 7.67	0.339
Escursioni glicemie alte (n)	15.2 \pm 7.10	14.8 \pm 5.73	0.661
Escursioni glicemie basse (n)	4.8 \pm 5.18	3.4 \pm 3.5	0.377
AUC glicemia sopra il limite(mmol*min/L)	77.45 \pm 47.32	68.97 \pm 38.08	0.467
AUC glicemia sotto il limite (mmol*min/L)	0.55 \pm 0.61	0.29 \pm 0.42	0.150
Glicemie sopra il target (%)	68.26 \pm 16.36	72.06 \pm 16.94	0.537
Glicemie in target (%)	29.33 \pm 19.76	25.4 \pm 16.2	0.556
Glicemie sotto il target (%)	3.2 \pm 2.83	2.53 \pm 3.15	0.046

Tabella 16: confronto dei principali outcomes tra soggetti in CSII e in MDI a Tempo 0

VARIABILI T3	CSII (media \pm DS)	MDI (media \pm DS)	P value
BMI (Kg/m ²)	23.9 \pm 3.64	23.19 \pm 3.06	0.566
Circonferenza vita(cm)	84.07 \pm 9.42	81.3 \pm 6.62	0.370
Insulina giornaliera totale (IU)	31.94 \pm 8.00	32.46 \pm 10.00	0.456
Hba1c (%)	7.3 \pm 0.47	7.50 \pm 0.72	0.676
Colesterolo totale(mg/dL)	171.8 \pm 21.77	171.86 \pm 22.13	0.993
Colesterolo LDL (mg/dL)	88.86 \pm 21.32	91.73 \pm 25.96	0.743
Creatinina (mg/dl)	0.72 \pm 0.14	0.78 \pm 0.10	0.189
MDRD(ml/min/1,73 mq)	92.97 \pm 35.30	99.6 \pm 19.16	0.454
Media valore piú alto glicemie (mg/dl)	284.2 \pm 49.84	275.6 \pm 57.55	0.803
Media valore piú basso glicemie(mg/dl)	59.2 \pm 14.42	61.73 \pm 12.91	0.480
Escursioni glicemie (n)	16.26 \pm 3.17	15.2 \pm 5.67	0.530
Escursioni glicemie alte (n)	13.86 \pm 3.15	12 \pm 4.73	0.270
Escursioni glicemie basse (n)	3.73 \pm 2.78	3.2 \pm 3.18	0.412
AUC glicemia sopra il limite(mmol*min/L)	24.4 \pm 17.83	24.58 \pm 16.21	0.950
AUC glicemia sotto il limite (mmol*min/L)	0.10 \pm 0.88	0.31 \pm 0.81	0.630
Glicemie sopra il target (%)	40.9 \pm 15.4	48.33 \pm 24.03	0.324
Glicemie in target (%)	49.6 \pm 18.81	48.53 \pm 22.89	0.890
Glicemie sotto il target (%)	1.26 \pm 1.43	3.13 \pm 5.60	0.378

Tabella 17: confronto dei principali outcomes tra soggetti in CSII e in MDI a Tempo 3 mesi

6. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Lo studio presentato ha analizzato l'efficacia di un training educativo in 30 pazienti affetti da Diabete tipo 1 sia in terapia multi-iniettiva (MDI) che con microinfusore (CSII) in un follow up di 3 mesi su variabili antropometriche, cliniche e di variabilità glicemica seguiti presso l'ambulatorio della U.O.D. di Diabetologia del Policlinico Umberto I, eseguito seguendo la metodica del group care sui seguenti argomenti: sana e corretta alimentazione, conteggio dei carboidrati, indice e carico glicemico, gestioni di situazioni particolari (ipoglicemia, iperglicemia, attività fisica, malattia).

Nonostante il campione limitato di 30 pazienti, è stato possibile osservare come l'end point primario dello studio, e cioè la riduzione della variabilità glicemica attraverso il counting dei carboidrati, sia stato raggiunto al termine del percorso educativo.

Anche la letteratura conferma che l'adozione della tecnica del counting dei carboidrati, con i relativi calcoli per stabilire il fabbisogno di insulina ad azione rapida a ciascun pasto, migliora il controllo glicemico nei pazienti con diabete di tipo 1, sia in terapia multiiniettiva che con microinfusore (102).

Il primo studio a descrivere come l'adeguamento della terapia insulinica fosse importante nel raggiungimento del buon controllo glicometabolico è stato il DCCT (Diabetes Control and Complications Trial Research Group) nel 1993 (103). Questo grande trial clinico aveva dimostrato che le sole variazioni della terapia insulinica, sulla base delle glicemie capillari, non erano sufficienti per ottenere un controllo ottimale del diabete in soggetti con DMT1. In questo studio oltre al trattamento insulinico intensivo, il monitoraggio della glicemia capillare, il trattamento appropriato dell'ipoglicemia e la correzione dell'iperglicemia, erano previste anche quattro differenti strategie di intervento nutrizionale tra cui, una, che prevedeva la modifica delle dosi di insulina in base all'apporto alimentare di carboidrati, tutto per cercare di raggiungere valori di glicemia il più possibile vicini ai target di normalità. I risultati avevano dimostrato che i pazienti che non adeguavano la dose di insulina sui carboidrati presenti nei pasti, rispetto a quelli che invece lo facevano, presentavano valori di HbA1c

mediamente più alti dello 0,5%. Inoltre, attraverso queste strategie è anche stato possibile raggiungere e mantenere per anni un buon controllo metabolico con una significativa riduzione delle complicanze microvascolari (retinopatia, nefropatia, neuropatia), sia in prevenzione primaria (insorgenza di complicanze) che secondaria (evoluzione delle complicanze presenti) (104).

Nel 2002, lo studio DAFNE (105) aveva valutato nello specifico se un corso di addestramento alla terapia insulinica intensiva abbinato ad una maggiore libertà nelle scelte alimentari potesse portare ad un miglioramento sia del controllo glicemico sia nella qualità di vita. A sei mesi dall'inizio dello studio il valore della HbA1c era migliorato significativamente (mediamente dell'1%) rispetto al gruppo di controllo, senza differenze significative nei fenomeni ipoglicemici, così come era migliorata libertà di scelta degli alimenti e di conseguenza, la qualità di vita. A distanza di 12 mesi i valori di HbA1c rimanevano significativamente migliorati, come l'influenza del diabete sulle scelte alimentari e sulla qualità generale della vita che, risultava ulteriormente migliorata rispetto all'inizio del percorso, tutto questo nonostante i pazienti effettuassero un numero più elevato di iniezioni di insulina e un più frequente monitoraggio della glicemia (106).

Dopo questi due grandi studi, che forniscono delle forti evidenze scientifiche sull'efficacia del conteggio sul raggiungimento del buon compenso glicometabolico, sono stati effettuati molti altri studi volti a comprendere se l'utilizzo di questa tecnica, nella normale pratica clinica, fosse in grado di fornire gli stessi vantaggi riportati nei trial clinici (107) (108).

È doveroso sottolineare che numerosi studi effettuati sul tale metodica educativa evidenziano come i soggetti che effettuano il counting tendono ad aumentare di peso e ad assumere stili alimentari del tutto scorretti (109) (110). Probabilmente l'aumentata flessibilità alimentare, porta questi soggetti ad avere una dieta poco equilibrata con un conseguente incremento ponderale; questo aspetto a lungo termine può influenzare in modo negativo il controllo glicemico.

Alcuni aspetti carenti degli studi effettuati sul conteggio dei carboidrati sono in generale il breve periodo osservazionale (12-24 settimane), l'assenza di una indagine nutrizionale approfondita dello stile alimentare assunto da questi soggetti e l'assenza di analisi che mostrino l'andamento della variabilità glicemica.

La decisione di applicare tale tecnica deve essere comunque valutata caso per caso, tenendo conto delle caratteristiche del singolo paziente.

Nel nostro studio nonostante l'aumentata flessibilità alimentare raggiunta attraverso il *counting*, non si sono riscontrati incrementi del BMI.

Dall'analisi dei dati antropometrici si evidenzia, infatti, una riduzione significativa del BMI medio ($24,67 \pm 3,60$ vs $23,55 \pm 3,32$ kg/m^2 – $p < .001$) e della circonferenza della vita ($87,42 \pm 9,57$ vs $82,72 \pm 8,12$ cm – $p < .001$).

A 3 mesi dall'intervento educativo-nutrizionale del counting dei carboidrati, ci si è notevolmente avvicinati al raggiungimento del *target* della cura del diabete tipo 1, ossia un valor medio di HbA1c $\leq 7,0\%$.

Infatti al T3, il valore medio dell'HbA1c si è ridotto in modo statisticamente significativo ($8,52 \pm 1,20$ vs $7,40 \pm 0,61$ % - $p < 0,01$). Si sottolinea come tale riduzione non sia dipesa da un aumento della terapia insulinica, come dimostra la riduzione significativa del fabbisogno insulinico giornaliero ($39,59 \pm 11,80$ vs $32,20 \pm 8,90$ UI/die – $p < .001$).

Come di può notare si evidenzia una diminuzione significativa rispettivamente del colesterolo medio totale ($195,96 \pm 25,91$ vs $171,83 \pm 21,57$ mg/dl– $p < .001$) e del colesterolo medio LDL ($111,33 \pm 28,42$ vs $90,3 \pm 23,38$ mg/dl– $p < .001$) che a tempo T3 rientra nei livelli plasmatici consigliati < 100 mg/dl per il paziente diabetico.

Anche il valore medio dei trigliceridi risulta significativamente diminuito ($115,6 \pm 24,49$ vs $90,6 \pm 23,68$ mg/dl - $p < .001$).

Nonostante i valori basali dei soggetti arruolati di GOT e GPT fossero già a target, si registra un ulteriore miglioramento statisticamente significativo del valore medio delle GOT ($28,6 \pm 8,81$ vs $23,16 \pm 8,07$ U/L - $p < .001$), così come quello delle GPT ($31,1 \pm 10,15$ vs $25,6 \pm 10,14$ U/L - $p < .001$).

I dati sopra indicati ci dimostrano che il corso di counting dei carboidrati ha sicuramente migliorato le scelte alimentari dei soggetti, ciò si è ripercosso positivamente sulle variabili cliniche degli stessi.

In particolare in merito ai parametri di funzionalità renale si può notare come il valore medio della creatinina sia significativamente migliorato ($0,85 \pm 0,12$ vs $0,75 \pm 0,13$ mg/dl - $p < .001$) mentre si evidenzia una diminuzione significativa del valore medio dell'MDRD, indice del tasso di filtrazione glomerulare (eGFR) ($108,99 \pm 35,06$ vs $96,28 \pm 28,11$ ml/min/1,73 mq - $p < .001$).

Il dato apparentemente potrebbe apparire peggiorativo, benché in letteratura si evidenzia come lo scompenso glicemico prolungato porti all'iperfiltrazione glomerulare intesa come compenso fisiologico ad un decadimento della funzione renale (101), perciò si potrebbe leggere la diminuzione media dell'MDRD come un possibile minor carico di lavoro glomerulare.

Riguardo gli esami delle urine si evidenzia una diminuzione spiccata del valore medio di glicosuria ($288,56 \pm 496,17$ vs $23,33 \pm 94,18$ mg/dl - $p = 0.004$), ad indicare che nei soggetti arruolati la riduzione del valore medio di glicemie e quindi di HbA1c hanno fatto sì che diminuisse il superamento del livello chiamato "soglia renale", in cui il rene non riesce più a riassorbire tutta la quantità di glucosio filtrata e quindi ne elimina una parte attraverso le urine.

Anche il valore della chetonuria risulta significativamente ridotto ($4,83 \pm 12,28$ vs $0,5 \pm 2,01$ mg/dl - $p = 0.033$) poiché presumibilmente i pazienti arruolati, grazie al corso di counting dei carboidrati, hanno imparato a dosare precisamente il fabbisogno insulinico in base all'entità dei carboidrati presenti nel pasto consumato ed alla glicemia pre-prandiale.

Le variazioni più importanti sono state ottenute in termini di miglioramento del compenso glicometabolico e di riduzione della variabilità glicemica.

Dai dati ottenuti dallo scarico dei sensori retrospettivi portati dai pazienti per una settimana a T0 e T3, si osserva come la riduzione significativa dell'HbA1c per i soggetti che effettuano il counting dei carboidrati, si accompagna ad un miglioramento in termini di variabilità glicemica: si può notare, infatti, una riduzione significativa del valore medio delle glicemie ($198,23 \pm 55,57$ vs $143,50 \pm 27,16$ mg/dl- $p < .001$) nonché del valore medio più alto ($364,43 \pm 48,82$ vs $279,9 \pm 53,08$ mg/dl - $p < .001$).

Si può osservare come il numero medio totale delle escursioni glicemiche non sia diminuito significativamente ($16,73 \pm 8,26$ vs $15,73 \pm 4,54$ – $p = 0.498$), così come il numero medio di escursioni di glicemie alte ($15 \pm 6,34$ vs $12,93 \pm 4,06$ – $p = 0.06$), il rischio di sviluppare dei fenomeni iperglicemici passa quindi da moderato a basso.

Inoltre il numero medio totale delle glicemie basse subisce una riduzione non significativa ($4,1 \pm 4,40$ vs $3,46 \pm 2,95$ – $p = 0.575$): questo dato assume particolare rilevanza clinica in quanto indica che il raggiungimento di un più basso livello di HbA1c non è dipeso da un aumentato numero di episodi ipoglicemici.

Dall'analisi dei dati relativi all'AUC della glicemia si può notare come il valore medio sopra il limite dell'area sotto la curva (AUC) delle glicemie diminuisca significativamente ($73,21 \pm 42,42$ vs $24,49 \pm 16,74$ mg/dL x min – $p < .001$), così come quello dell'AUC sotto il limite ($0,42 \pm 0,53$ vs $0,21 \pm 0,57$ mg/dL x min - $p < .001$).

Un altro aspetto interessante è l'aumento significativo delle percentuali delle glicemie considerate a target. Come si può osservare a tre mesi di follow-up, la percentuale delle glicemie a target è significativamente aumentata ($27,36 \pm 17,87$ vs $49,06 \pm 20,59$ % – $p < .001$). Consensualmente si è

ridotta significativamente la percentuale delle glicemie sopra il target ($70,16 \pm 16,48$ vs $44,63 \pm 20,21$ % – $p < .001$) e sotto il target ($2,86 \pm 2,96$ vs $2,20 \pm 4,13$ % – $p = 0,046$).

I risultati ottenuti indicano che regolare le unità di insulina sulla base dei grammi di carboidrati presenti nei pasti porta ad una migliore gestione della terapia insulinica, riducendo il rischio di errori terapeutici che possono portare ad iper- o ipoglicemie post- prandiali.

I valori, considerati nel loro insieme, evidenziano l'importanza della metodica del conteggio dei carboidrati come strumento educativo fondamentale per raggiungere e mantenere il buon compenso glicometabolico e migliorare la qualità della vita del paziente con DMT1 in trattamento insulinico intensivo.

Un quesito ancora da valutare è quello della tempistica di esecuzione del retraining in pazienti in terapia con diabete tipo 1: come già citato, le evidenze scientifiche affermano che l'aumentata flessibilità alimentare di chi effettua il *counting*, a lungo termine, possa condizionare in modo negativo il controllo glicemico, a causa di un peggioramento dello stile alimentare e ad un incremento del peso corporeo.

Per questo è possibile ipotizzare un percorso educativo continuo che preveda un retraining periodico annuale.

Sicuramente questo studio potrebbe essere approfondito indagando sugli effetti a lungo termine del retraining educazionale sul medesimo gruppo di soggetti e sul confronto delle variabili degli stessi con quelle di un gruppo di controllo seguito attraverso lo *standard care* ambulatoriale e che non abbia mai effettuato un corso educazionale di counting dei carboidrati.

Nella nostra esperienza i soggetti che hanno effettuato il counting dei carboidrati hanno dimostrato di imparare a gestire in modo più consapevole e corretto la propria terapia; inoltre l'attenzione posta al quantitativo dei carboidrati presenti negli alimenti, con il passare del tempo, ha aumentato la

sensibilità verso tutti gli altri aspetti nutrizionali che sono fondamentali, non solo per la gestione delle glicemie, ma anche per il mantenimento del peso corporeo e in generale per il miglioramento dello stato di salute.

Il training educativo di gruppo ha inoltre reso i pazienti trattati più consapevoli della loro patologia e più autonomi nella gestione dei problemi quotidiani.

Cicli educazionali di counting dei carboidrati periodici di gruppo possono essere considerati uno strumento terapeutico efficace nel mantenimento o miglioramento del compenso metabolico in pazienti con diabete mellito tipo 1.

7. BIBLIOGRAFIA

- 1) American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2017, Jan; 40(Supplement 1): S11-S24.
- 2) American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 37, supplement 1, 581-590, 2014.
- 3) The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:3160-63.
- 4) Associazione medici diabetologi (AMD) – Societa' italiana di Diabetologia (SID). Standard Italiani per la cura del Diabete mellito 2018.
- 5) World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, Global report on diabetes, 2016.
- 6) K.G. Alberti, P.Z. Zimmet. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation. *Diabet. Med.* 15, 539–553 (1998).
- 7) G.F. Botazzo, A. Floorin-Christensen, D. Doniach. Islet cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 304(7892), 1279–1283 (1974).
- 8) J.P. Palmer, C.M. Asplin, P. Clemons et al. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetes before insulin treatment. *Science* 222, 1337–1339 (1983).
- 9) S. Baekkeskov, H.J. Anastoot, S. Chirstgau et al. Identification of the 64K autoantigen in insulin dependent diabetes as the GABA synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature* 347, 151–156 (1990).
- 10) M.S. Lan, J. Lu, Y. Goto, A.L. Notkins. Molecular cloning and identification of a receptor-type protein tyrosine phosphatase, IA2, from human insulinoma. *DNA Cell Biol.* 13, 505–514 (1994).

- 11) L. Espino-Paisan, H. de la Calle, M. Fernández-Arquero, M.A. Figueredo, E.G. de la Concha, E. Urcelay, J.L. Santiago. A polymorphism in PTPN2 gene is associated with an earlier onset of type 1 diabetes. *Immunogenetics* 63(4), 255–258 (2011).
- 12) Martino GV, Tappaz ML, Braghi S, Dozio N, Canal N, Pozza G, Bottazzo GF, Grimaldi LM, Bosi E. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase (GAD) detected by an immuno-trapping enzyme activity assay: relation to insulin-dependent diabetes mellitus and islet cell antibodies. *J Autoimmun.* 1991 Dec;4(6):915-23.
- 13) Honeyman MC, Stone N, de Aizpurua H, Rowley MJ, Harrison LC. High T cell responses to the glutamic acid decarboxylase (GAD) isoform 67 reflect a hyperimmune state that precedes the onset of insulin-dependent diabetes. *J Autoimmun.* 1997 Apr;10(2):165-73.
- 14) LaGasse JM, Brantley MS, Leech NJ, Rowe RE, Monks S, Palmer JP, Nepom GT, McCulloch DK, Hagopian WA; Washington State Diabetes Prediction Study. Successful prospective prediction of type 1 diabetes in schoolchildren through multiple defined autoantibodies: an 8-year follow-up of the Washington State Diabetes Prediction Study. *Diabetes Care.* 2002 Mar; 25(3):505-11.
- 15) Borg H, Marcus C, Sjöblad S, Fernlund P, Sundkvist G. Islet cell antibody frequency differs from that of glutamic acid decarboxylase antibodies/IA2 antibodies after diagnosis of diabetes. *Acta Paediatr.* 2000 Jan; 89(1):46-51.
- 16) Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay IR, Rowley MJ, Knowles W, Cohen M, Lang DA. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabet Med* 1994; 11: 299-303.
- 17) De Block CE, De Leeuw IH, Vertommen JJ, Rooman RP, Du Caju MV, Van Campenhout CM et al. Beta-cell, thyroid, gastric, adrenal and coeliac autoimmunity and HLA-DQ types in Type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 2001; 126: 236-41.

- 18) Liu E, Eisenbarth GS. Type 1A diabetes mellitus-associated autoimmunity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 391-410.
- 19) Ministero della salute, dipartimento della programmazione e dell'ordinamento del sistema sanitario nazionale. Piano sulla malattia diabetica 1-18M, 2013.
- 20) La Loggia A. Organization of pediatric diabetes units in Italy. *Acta Biomed.* 2005;76 Suppl 3:70-74.
- 21) Mark A. Atkinson. *The Pathogenesis and Natural History of Type 1 Diabetes* Cold Spring Harb Perspect Med. 2012 Nov; 2(11): a007641.
- 22) Faglia, Giovanni, et al. *Core Curriculum Endocrinologia e Metabolismo*. s.l. : Mcgraw- Hill Education, 2014.
- 23) Cucca F, Lampis R, Frau F, Macis D, Angius E, Masile P, Chessa M, Frongia P, Silveti M, Cao A, De Virgiliis S, Congia M. The distribution of DR4 haplotypes in Sardinia suggests a primary association of type I diabetes with DRB1 and DQB1 loci. *Hum Immunol.* 1995 Aug;43(4):301-8.
- 24) Davies JL, Kawaguchi Y, Bennett ST, Copeman JB, Cordell HJ, Pritchard LE, Reed PW, Gough SC, Jenkins SC, Palmer SM, et al. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature.* 1994 Sep 8;371(6493):130-6.
- 25) Yoon JW, Jun HS. Cellular and molecular pathogenic mechanisms of insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci.* 2001 Apr;928:200-11.
- 26) Tuomilehto J, Zimmet P, Mackay IR, Koskela P, Vidgren G, Toivanen L, Tuomilehto-Wolf E, Kohtamäki K, Stengård J, Rowley MJ. Antibodies to glutamic acid decarboxylase as predictors of insulin-dependent diabetes mellitus before clinical onset of disease. *Lancet.* 1994 Jun 4;343(8910):1383-5.
- 27) Savola k et al, IA-2 antibodies – a sensitive marker of IDDM with clinical onset in childhood and adolescence. *Diabetologia* 41 March 1998, Volume 41, Issue 4, pp 424–429.

- 28) E Sabbah, K Savola, T Ebeling, P Kulmala, P Vähäsalo, J Ilonen, P I Salmela and M Knip
Genetic, autoimmune, and clinical characteristics of childhood- and adult-onset type 1 diabetes.
Diabetes Care 2000 Sep; 23(9): 1326-1332.
- 29) Celeste C. Quianzon and Issam Cheikh, History of insulin. J Community Hosp Intern Med
Perspect. 2012; 2(2): 10.3402/jchimp.v2i2.18701.
- 30) Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin
J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C. The effect of intensive treatment of
diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent
diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993 Sep 30;329(14):977-86.
- 31) Hirsch IB. Insulin analogues. N Engl J Med. 2005 Jan 13;352(2):174-83.
- 32) Coster S, Gulliford MC, Seed PT, Powrie JK, Swaminathan R. Monitoring blood glucose
control in diabetes mellitus: a systematic review. Health Technol Assess. 2000;4(12):i-iv, 1-93.
- 33) Standard of medical care in diabetes, 2017. American Diabetes Association (ADA).
- 34) Karter A, Ackerson L, Darbinian J, et al. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic
control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes registry. Am J Med. 2001, 111:1-9.
- 35) Karter A, Parker M, Moffet H, et al. Longitudinal study of new and prevalent use of self-
monitoring of blood glucose. Diabetes Care. 2006, 29:1757-1763.
- 36) Raccomandazioni nutrizionali basate sull'evidenza, per la terapia e la prevenzione del diabete
mellito. Il Diabete 17:173-196. 2005.
- 37) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive
Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in
Insulin-Dependent. Diabetes Mellitus September 30, 1993 N Engl J Med 1993; 329:977-986.
- 38) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi
N, Shichiri M. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular
complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized
prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract. 1995 May;28(2):103-17.

- 39) Paromita King, Ian Peacock, and Richard Donnelly. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol.* 1999 Nov; 48(5): 643–648.
- 40) Stratton et al, Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321 :405.
- 41) Stettler et al., Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *American Heart Journal* Volume 152, Issue 1, July 2006, Pages 27-38.
- 42) David M. Nathan and for the DCCT/EDIC Research Group The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. *Diabetes Care.* 2014 Jan; 37(1): 9–16.
- 43) Support., National Standards for Diabetes Self-Management Education and Support. 1):S144-S153.
- 44) The American Association of Diabetes Educators and the American Diabetes Association Issue 2017 National Standards for Diabetes Self-Management Education and Support.
- 45) Deakin T, McShane CE, Cade JE, et al. Group based training for self-management strategies in people with diabetes mellitus - *Syst Rev* 2005. *Cochrane Database.* 2005, Issue 2.
- 46) Kulkarni et al. Nutrition Practice Guidelines for Type 1 Diabetes Mellitus positively affect dietitian practices and patient outcomes. The Diabetes Care and Education Dietetic Practice Group. *J Am Diet Assoc.* 1998 Jan;98(1):62-70; quiz 71-2.
- 47) M. Trento, M. Tomelini, M. Basile, E. Borgo, P. Passera, G. Grassi, S. Gamba, L. Gentile, V. Miselli, G. Morone, L. Tonutti, P. Bondonio, F. Cavallo, M. Porta. Il modello assistenziale della Group Care e i corsi residenziali su: management del diabete tipo 2 mediante Group Care del Dipartimento di Medicina Interna, Laboratorio di Pedagogia Clinica, Università di Torino G It. *Diabetol Metab* 2007;27:47-53.

- 48) Trento M, Passera P, Bajardi M, Tomalino M, Grassi G, Borgo E, Donnola C, Cavallo F, Bondonio P, Porta M. Lifestyle intervention by group care prevents deterioration of Type II diabetes: a 4-year randomized controlled clinical trial. *Diabetologia*. 2002 Sep;45(9):1231-9. Epub 2002 Jul 11.
- 49) Linda Haas et al., National Standards for Diabetes Self-Management Education and Support. *Diabetes Care* 2012 Nov; 35(11): 2393-2401.
- 50) Marion J. Franz, Ms, Rd; Margaret A. Powers, Phd, Rd; Carolyn Leontos, Ms, Rd; Lea Ann Holzmeister, Rd; Karmeen Kulkarni, Ms, Rd; Arlene Monk, Rd; Naomi Wedel, Ms, Rd; Erica Gradwell, Ms, Rd. The Evidence for Medical Nutrition Therapy for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults. *J Am Diet Assoc*. 2010;110:1852-1889.
- 51) Alexis Kyriacou, Josie M M Evans & Angelos Kyriacou Mediterranean diet and glycaemic control in a Mediterranean population with type 1 diabetes: a pilot study. *Endocrine Abstracts* (2017) 49 EP481 | DOI: 10.1530/endoabs.49.EP481.
- 52) R Giacco, M Parillo, A A Rivellese, G Lasorella, A Giacco, L D'Episcopo and G Riccardi. Long-term dietary treatment with increased amounts of fiber-rich low-glycemic index natural foods improves blood glucose control and reduces the number of hypoglycemic events in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000 Oct; 23(10): 1461-1466.
- 53) Alan W. Barclay, BSC, GRADDIPDIET, Jennie C. Brand-Miller, PHD1 and Thomas M.S. Wolever, MD, PHD2. Glycemic Index, Glycemic Load, and Glycemic Response Are Not the Same. *Diabetes Care* 2005 Jul; 28(7): 1839-1840.
- 54) Darren C. Greenwood, Glycemic Index, Glycemic Load, Carbohydrates, and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2013 Dec; 36(12): 4166-4171.
- 55) Heather R. Gilbertson. The Effect of Flexible Low Glycemic Index Dietary Advice Versus Measured Carbohydrate Exchange Diets on Glycemic Control in Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2001 Jul; 24(7): 1137-1143.

- 56) Noriaki Kasuya, Shoichiro Ohta, Yoshikazu Takanami, Yukari Kawai, Yutaka Inoue, Isamu Murata, And Ikuo Kanamoto. Effect of low glycemic index food and postprandial exercise on blood glucose level, oxidative stress and antioxidant capacity. *Exp Ther Med.* 2015 Apr; 9(4): 1201–1204.
- 57) Jennie Brand-Miller, PHD, Susan Hayne, BSC, Peter Petocz, PHD and Stephen Colagiuri, MD. Low–Glycemic Index Diets in the Management of Diabetes. *Diabetes Care* 2003 Aug; 26(8): 2261-2267.
- 58) Bell KJ, Barclay AW, Petocz P, et al. Efficacy of carbohydrate counting in type 1 diabetes: a systematic review and me- ta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:133-140.
- 59) Susana R. Patton, PhD, CDE Adherence to Diet in Youth with Type 1 Diabetes *J Am Diet Assoc.* 2011 Apr; 111(4): 550–555.
- 60) Andrea Laurenzi, MD, Andrea M. Bolla, MD, Gabriella Panigoni, RD, Valentina Doria, MD, Anna Chiara Uccellatore, MD, Elena Peretti, MD, Alessandro Saibene, MD, Gabriella Galimberti, MD, Emanuele Bosi, MD and Marina Scavini, MD, PHD. Effects of Carbohydrate Counting on Glucose Control and Quality of Life Over 24 Weeks in Adult Patients With Type 1 Diabetes on Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. *Diabetes Care* 2011 Apr; 34(4): 823-827.
- 61) Sanjeev N. Mehta, MD, MPH, Nicolle Quinn, MS, LD, RDN, Lisa K. Volkening, MA and Lori M.B. Laffel, MD, MPH Impact of Carbohydrate Counting on Glycemic Control in Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2009 Jun; 32(6): 1014-1016.
- 62) Bode BW, Steed RD, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycemia with longterm continuous subcutaneous insulin infusion in type I Diabetes *Diabetes Care* 1996;19:324-327.
- 63) Sophie Borot, MD, PhD, Sylvia Franc, MD, Justine Cristante, MD, Alfred Penfornis, MD, PhD, Pierre-Yves Benhamou, MD, PhD, Bruno Guerci, MD, PhD, Hélène Hanaire, MD, Eric Renard, MD, PhD, Yves Reznik, MD, Chantal Simon, MD, PhD, Guillaume Charpentier, MD, and on behalf of the Diabeloop Study Group. Accuracy of a New Patch Pump Based on a

Microelectromechanical System (MEMS) Compared to Other Commercially Available Insulin Pumps. *J Diabetes Sci Technol*. 2014 Nov; 8(6): 1133–1141.

- 64) Richard M. Bergenstal, MD, William V. Tamborlane, MD, Andrew Ahmann, MD, John B. Buse, MD, PHD, George Dailey, MD, Stephen N. Davis, MD, Carol Joyce, MD, Bruce A. Perkins, MD, John B. Welsh, MD, PHD, Steven M. Willi, MD, Michael A. Wood, MD and for the STAR 3 Study Group. Sensor-Augmented Pump Therapy for A1C Reduction (STAR 3) Study. *Diabetes Care* 2011 Nov; 34(11): 2403-2405.
- 65) Misso ML, Egberts KJ, Page M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;20:CD005103.
- 66) Cummins E, Royle P, Snaith A, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14;iii-iv;xi-xvi.
- 67) Health Quality Ontario. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) pumps for type 1 and type 2 adult diabetic populations: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2009;9:1-5.
- 68) Golden SH, Brown T, Yeh HC, et al. Methods for insulin delivery and glucose monitoring: comparative effectiveness. *Comparative Effectiveness Reviews*, No. 57. July 2012. Report No.: 12-EHC036-EF.
- 69) NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2008 Jul. 30 p. (Technology appraisal guidance; no. 151).
- 70) NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Integrated sensor-augmented pump therapy systems for managing blood glucose levels in type1 diabetes (the MiniMedParadigmVeosystem and the Vibe and G4 PLATINUM CGM system) *Diagnosticsguidance*. Published: 12February 2016 - nice.org.uk/guidance/dg21.

- 71) Louis Monnier, MD and Claude Colette, PHD. Target for Glycemic Control. *Diabetes Care*. 2009 Nov; 32(Suppl 2): S199–S204.
- 72) Lorena Alarcon-Casas Wright, MD, FACEP and Irl B. Hirsch, MD Metrics Beyond Hemoglobin A1C in Diabetes Management: Time in Range, Hypoglycemia, and Other Parameters. *Diabetes Technol Ther*. 2017 May 1; 19(Suppl 2): S-16–S-26.
- 73) Sunghwan Suh and Jae Hyeon Kim Glycemic Variability: How Do We Measure It and Why Is It Important? *Diabetes Metab J*. 2015 Aug; 39(4): 273–282.
- 74) Eric S. Kilpatrick, MD, FRCPATH1, Alan S. Rigby, MSC2 and Stephen L. Atkin, PHD, FRCP3. The Effect of Glucose Variability on the Risk of Microvascular Complications in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2006 Jul; 29(7): 1486-1490.
- 75) Catherine Gorst, Chun Shing Kwok, Saadia Aslam, Iain Buchan, Evangelos Kontopantelis, Phyo K. Myint, Grant Heatlie, Yoon Loke, Martin K. Rutter, and Mamas A. Mamas. Long-term Glycemic Variability and Risk of Adverse Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care* 2015 Dec; 38(12): 2354-2369.
- 76) Krinsley, James S. MD, FCCM, FCCP. Glycemic variability: A strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Critical Care Medicine*: November 2008 - Volume 36 - Issue 11 - p 3008-3013.
- 77) Lisa Quagliaro, Ludovica Piconi, Roberta Assaloni, Lucia Martinelli, Enrico Motz and Antonio Ceriello. Intermittent High Glucose Enhances Apoptosis Related to Oxidative Stress in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. The Role of Protein Kinase C and NAD(P)H-Oxidase Activation. *Diabetes* 2003 Nov; 52(11): 2795-2804.
- 78) M. J. Jackson, A. McArdle and F. McArdle Antioxidant micronutrients and gene expression. *Nutrition society* (1998) 57, 301-305.
- 79) AACE-ACE - American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology 2016 Outpatient Glucose Monitoring Consensus Statement. *Endocr Pract* 2016; 22:231.

- 80) Aleppo G, Ruedy KJ, Riddlesworth TD, et al. REPLACE-BG: A Randomized Trial Comparing Continuous Glucose Monitoring With and Without Routine Blood Glucose Monitoring in Well-Controlled Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2017; 40:538-45.
- 81) Sanjay Kalra, Jagat Jyoti Mukherjee, Subramaniam Venkataraman, Ganapathi Bantwal, Shehla Shaikh, Banshi Saboo, Ashok Kumar Das, and Ambady Ramachandran. Hypoglycemia: The neglected complication. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013 Sep-Oct; 17(5): 819–834.
- 82) Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2006;29:2730-2732.
- 83) Tamborlane WV et al, The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group: Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008;1359:1464-1476.
- 84) Riveline JP, Schaepelynck P, Chaillous L, et al.; EVADIAC Sensor Study Group. Assessment of patient-led or physician-driven continuous glucose monitoring in patients with poorly controlled type 1 diabetes using basal-bolus insulin regimens: a 1-year multicenter study. *Diabetes Care* 2012;35:965-71.
- 85) O’Connell MA, Donath S, O’Neal DN, et al Glycaemic impact of patient-led use of sensor n guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetologia* 2009;52:1250–1257.
- 86) Battelino T, Phillip M, Bratina N, et al.. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:795-800.
- 87) Günther Schmelzeisen-Redeker, PhD, Michael Schoemaker, PhD, Harald Kirchsteiger, PhD, Guido Freckmann, MD, Lutz Heinemann, PhD, and Luigi del Re, PhD. Time Delay of CGM Sensors. Relevance, Causes, and Countermeasures. *J Diabetes Sci Technol*. 2015 Sep; 9(5): 1006–1015.

- 88) Louis Monnier, MD; Emilie Mas, PhD; Christine Ginet, MD; et al. Activation of Oxidative Stress by Acute Glucose Fluctuations Compared With Sustained Chronic Hyperglycemia in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA*. 2006;295(14):1681-1687.
- 89) Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, et al.; DIAMOND Study Group. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317:371-378.
- 90) Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, et al. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317:379-387.
- 91) Standl E, Schnell O, Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and glycemic variability. Should we care? *Diabetes Care* (Suppl 2): S120–S127, 2011.
- 92) Rodbard D. Glycemic variability: Measurement and utility in clinical medicine and research - one viewpoint. *Diabetes Technol Ther* 13: 1–4, 2011.
- 93) Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 295: 1681–1687, 2006.
- 94) Kuenen JC, Borg R, Kuik DJ, et al. Does glucose variability influence the relationship between mean plasma glucose and HbA1c levels in type 1 and type 2 diabetic patients? *Diabetes Care* 34: 1843–1847, 2011.
- 95) Hirsch IB, Parkin CG. Is A1c the best measure of glycemic control? *Business Briefing: US Endocrine Review* 1–5, 2005. 30.
- 96) Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, et al. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes* 19: 644–655, 1970.

- 97) F John Service, M.D., George D Molnar, M.D., John W Rosevear, M.D., Eugene Ackerman, Ph.D., Lael C Gatewood, M.S. and William F Taylor, Ph.D. Mean Amplitude of Glycemic Excursions, a Measure of Diabetic Instability. *Diabetes* 1970 Sep; 19(9): 644-655.
- 98) Eberhard Standl, MD, Oliver Schnell, MD and Antonio Ceriello, MD Postprandial Hyperglycemia and Glycemic Variability. *Diabetes Care* 2011 May; 34(Supplement 2): S120-S127.
- 99) Service FJ, Nelson RL. Characteristics of glycemic stability. *Diabetes Care* 3: 58–62, 1980.
- 100) McDonnell CM, Donath SM, Vidmar SI, et al. A novel approach to continuous glucose analysis utilizing glycemic variation. *Diabetes Technol Ther* 7: 253–263, 2005.
- 101) Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, van Bommel EJ, Heerspink HJ, van Raalte DH, Joles JA. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Apr;28(4):1023-1039. doi: 10.1681/ASN.2016060666. Epub 2017 Jan 31.
- 102) Bell KJ, Barclay AW, Petocz P, et al. Efficacy of carbohydrate counting in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:133-140.
- 103) Group, The DCCT Research. Nutrition interventions for intensive therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. *J Am Diet Assoc*. 1993, 93:768-772.
- 104) Group, The DCCT Research. Nutrition interventions for intensive therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. *J Am Diet Assoc*. 1993, 93:768-772.
- 105) Group, DAFNE Study. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: Dose Adjustment For Normal Eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ*. 2002, 325:746.
- 106) Leelarathna L, Ward C, Davenport K, et al. Reduced insulin requirements during participation in the DAFNE (dose adjustment for normal eating) structured education programme. *Diabetes research and clinical practice*. 2011, 92:E 34-E 36.

- 107) S. Schmidt, B. Schelde, K. Nørgaard. Effects of advanced carbohydrate counting in patients with Type 1 diabetes: a systematic review. *Diabetic Medicine*. 2014, 31:886-896.
- 108) D. Cooke, R. Bond, J. Lawton, D. Rankin, S. Heller, M. Clark, J. Speight e Group, for the U.K. NIHR DAFNE Study. Structured type 1 diabetes education delivered within routine care. *Diabetes Care*. 2013, 36:270-272.
- 109) Laurenzi A, Bolla AM, Panigoni G, Doria V, Uccellatore A, Peretti E, Saibene A, Galimberti G, Bosi E, Scavini M. Effects of carbohydrate counting on glucose control and quality of life over 24 weeks in adult patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized, prospective clinical trial (GIOCAR). *Diabetes Care*. 2011 , Vol. 34(4):823-7.
- 110) J. Keen, E. Duncan, A. McKillop-Smith, N. D. Evans, A. E. Gold. Dose Adjustment for Normal Eating (DAFNE) in routine clinical practice: who benefits? *Diabetic Medicine*. 2012, 29:670-676.