



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Dietistica

Tesi di laurea:

**Valutazione dell'apporto nutrizionale nei bambini con
Diabete di tipo 1 durante il lockdown da Covid-19**

Relatore: Prof. ssa
Oretta Grelli

Tesi di Laurea di:
Davide Quercetti

A.A. 2019/2020

INDICE:

1. Il Diabete di Tipo 1	pag. 2
1.1. Eziologia	pag. 3
1.2. Sintomatologia	pag. 7
1.3. Diagnosi	pag. 8
1.4. Terapia	pag. 9
1.5. Monitoraggio glicemia	pag. 11
2. Il ruolo dell'alimentazione nella terapia del Diabete di Tipo 1	pag. 13
3. Il ruolo del dietista nella gestione del paziente con diabete di Tipo 1	pag. 17
3.1. Il percorso della assistenza nutrizionale	pag. 18
4. Lo studio clinico:	
4.1. Il protocollo di studio	pag. 30
4.1.1. Razionale	
4.1.2. Obiettivi	
4.1.3. Metodi dello studio	
4.1.3.1. Criteri di inclusione e esclusione	
4.1.3.2. Disegno dello studio	
4.1.3.3. Dispositivo Dexcom	
4.1.3.4. Diario alimentare	
4.1.3.5. Variabili da raccogliere	
4.1.3.6. Durata dello studio	
4.2. Study protocol	pag. 41
4.3. Analisi descrittiva	pag. 51
5. Conclusione	pag. 65
6. Bibliografia	pag. 67

CAPITOLO 1

Il Diabete di Tipo 1

Il diabete di tipo 1 è una malattia cronica autoimmune cioè dipendente da un'alterazione del sistema immunitario, che comporta la distruzione di cellule dell'organismo riconosciute come estranee e verso le quali vengono prodotti degli anticorpi (autoanticorpi) che le attaccano. Nel caso del DT1, vengono distrutte le cellule del pancreas che producono insulina (cellule beta) (WHO 2006, ADA 2014). Come conseguenza, si riduce, fino ad azzerarsi completamente, la produzione di insulina il cui compito è quello di regolare l'utilizzo del glucosio da parte delle cellule. Si verifica, pertanto, una situazione di eccesso di glucosio nel sangue identificata con il nome di iperglicemia. La mancanza o la scarsità di insulina, quindi, non consente al corpo di utilizzare gli zuccheri introdotti attraverso l'alimentazione che vengono così eliminati con le urine. In questa situazione l'organismo è costretto a produrre energia in altri modi, principalmente attraverso il metabolismo dei grassi, il che comporta la produzione dei cosiddetti corpi chetonici. L'accumulo di corpi chetonici nell'organismo, se non si interviene per tempo, può portare a conseguenze molto pericolose fino al coma.

Il diabete di tipo 1 viene suddiviso in:

- Diabete mellito autoimmune: Si manifesta nella maggioranza dei casi durante l'infanzia o l'adolescenza (diabete infantile), ma non sono rari nemmeno i casi tra gli adulti. È causato dalla distruzione delle cellule Beta da parte di anticorpi. La velocità di distruzione di tali cellule è variabile: in alcuni soggetti è molto rapida, in altri molto lenta. La forma a progressione rapida si manifesta principalmente, nei bambini; la forma lentamente progressiva tipicamente negli adulti e talvolta viene definita come diabete autoimmune latente dell'adulto (LAD).

Diabete mellito idiopatico: È una forma molto rara di diabete di tipo 1 che si manifesta principalmente nei soggetti di etnia africana o asiatica. Si presenta con una carenza di insulina permanente accompagnata da chetoacidosi, ma nessuna evidenza di autoimmunità. Le cause del diabete mellito idiopatico non sono ancora note.

1.1 Eziologia

Il diabete tipo 1 (DT1) è una patologia multifattoriale che dipende da una complessa interazione tra fattori genetici, ambientali e immunologici per la quale non sono state ancora individuate con certezza le cause scatenanti. Questi sono i principali fattori di rischio (OMS 2013):

- fattori genetici/ereditari: la presenza di alcuni geni aumenta il rischio di sviluppare il DT1 e nella stessa famiglia possono esserci più persone affette da questa condizione.
- fattori ambientali: L'incidenza di DT1 all'interno della popolazione aumenta man mano che ci si sposta dall'Equatore: l'incidenza più alta si registra nei Paesi del nord Europa (es. Finlandia), con l'eccezione della Sardegna che presenta una delle incidenze più alte del mondo.
- fattori immunitari: per cause ancora non note il sistema immunitario del soggetto tende a riconoscere le cellule B come antigeni e quindi le attacca.

Fattori genetici

Oltre l'80% dei casi di DMT1 insorge in soggetti senza storia familiare di patologia, il restante 20% presenta una familiarità. Il rischio di sviluppare il DMT1 è aumentato nei familiari di primo grado dei pazienti, raggiungendo il 6% nella prole (apparentemente in misura maggiore nel caso in cui sia il padre a essere affetto rispetto alla madre 4 5), il 5 % nei fratelli e il 50% nei gemelli omozigoti, in confronto al rischio dello 0,4% dei soggetti che non hanno una storia familiare nota . Il rischio sembra essere influenzato da polimorfismi di numerosi geni, con impatto più o meno marcato. I più importanti geni di

suscettibilità per il DMT1 sono nella regione HLA del cromosoma 6p, i cui polimorfismi sono responsabili del 40-50% del rischio genetico: questa regione contiene geni che codificano per molecole MHC (complesso maggiore d'istocompatibilità), due classi di glicoproteine di membrana coinvolte nella presentazione dell'antigene ai linfociti T. Il DMT1, come altre patologie autoimmuni, è stato associato a polimorfismi dei geni MHC di classe II, che influenzano la capacità di queste molecole di presentare specifici antigeni. Più del 90% dei pazienti con DMT1 è portatore di HLA-DR3, DQB1*0201 (DR3-DQ2) o HLA-DR4, DQB1*0302 (DR4-DQ8), in confronto al 40% dei controlli; circa il 30% dei pazienti presenta eterozigosi per entrambi gli alplotipi (DR3/4), che conferisce la maggiore suscettibilità. Oltre ai geni HLA, anche polimorfismi del gene dell'insulina, del CTLA4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4), il gene PTPN22 (gene della tirosinofosfatasi linfocito specifica LYP), il gene AIRE (Autoimmune Regulator) e FoxP3 sono associati a un aumentato rischio.

Fattori Immunitari

Nonostante non si abbia certezza sui meccanismi patogenetici alla base del DMT1, c'è una crescente evidenza del ruolo cruciale svolto dall'immunità cellulare. Ciò è dimostrato dalla possibilità di avviare o prevenire la patologia in modelli animali mediante, rispettivamente, il trasferimento o l'eliminazione di linfociti T CD4⁺ o CD8⁺. L'immunità umorale svolge, d'altra parte, un ruolo di facilitazione dello sviluppo della patologia, e gli autoanticorpi, la cui presenza è fondamentale per la diagnosi di diabete mellito autoimmune, verosimilmente costituiscono un epifenomeno della malattia.

Sono stati identificati nelle cellule β pancreatiche diversi autoantigeni che possono giocare un ruolo importante nell'avvio o nella progressione del danno autoimmune. Ciò è verosimilmente legato a un fenomeno di "*epitope spreading*": la risposta verso un antigene primario determina danno tissutale e rilascio di prodotti di degradazione che

possono rappresentare ulteriori antigeni, innescando risposte immuni secondarie, con espansione e cronicizzazione del processo. Studi su modelli animali ipotizzano come target primario per gli autoanticorpi la stessa proinsulina/insulina. Altri importanti autoantigeni sono la decarbossilasi dell'acido glutammico (GAD), la proteina 2 insulinoma-associata (IA-2), il trasportatore 8 dello zinco (ZnT8).

Sono stati ipotizzati due meccanismi di innesco, che sono entrambi validi per spiegare l'inizio del processo tramite il quale le cellule B vengono attaccate:

- La disregolazione della tolleranza per il self: essa è stabilita e mantenuta attraverso complessi processi che hanno luogo nel timo (tolleranza centrale) e negli organi linfoidi periferici (tolleranza periferica). A livello del timo, il meccanismo di *selezione negativa* porta all'eliminazione o all'anergia dei linfociti T potenzialmente auto-reattivi: in soggetti geneticamente predisposti, un'inefficiente presentazione di peptidi self può rendere inadeguato questo processo.
- Il mimetismo molecolare: consiste nella cross-reattività tra un antigene self e un antigene non self: un fattore ambientale (generalmente una proteina virale o batterica), che presenta una sequenza amminoacidica omologa a una proteina della β -cellula, può costituire un trigger per una reazione autoimmune verso quest'ultima.

Fattori ambientali.

Il fatto che in molti paesi ci sia stata un aumento importante dei casi di diabete di tipo 1 conferma il fatto che non si può eliminare i fattori ambientali dalle cause di insorgenza per diabete di tipo 1. La valutazione di fattori ambientali quali virus, batteri, cambiamenti legati all'alimentazione, fattori antropometrici e psicosociali sono in corso di studio in trial clinici osservazionali, come nello studio TEDDY, che ha lo scopo di accertare determinanti ambientali in grado di innescare autoimmunità nelle β -cellule e di accelerare o rallentare la progressione dall'esordio clinico in soggetti con persistente autoimmunità.

Secondo la “teoria dell’igiene”, vi è un rapporto inverso tra le condizioni igieniche e l’aumento d’incidenza delle malattie autoimmuni. Fra i vari fattori ambientali associati alla “teoria dell’igiene” i virus sono sempre stati chiamati in causa come possibili fattori scatenanti della malattia e tra questi gli enterovirus (EV), in particolare i virus Coxackie B4 (CBV-4). I dati epidemiologici hanno costantemente dimostrato un aumento dell’incidenza di diabete di tipo 1 in presenza di epidemie causate da enterovirus. Inoltre, CBV-4 sono stati isolati da pazienti all’esordio del diabete, e alcuni di questi sono stati in grado di indurre la malattia in modelli animali. Livelli elevati di anticorpi IgM specifici per CBV sono stati osservati in diabetici di tipo 1 neo-diagnosticati e, infine, la presenza di RNA specifico di EV è stato dimostrato in questi pazienti, a indicare la presenza di infezioni in atto. EV-RNA è stato trovato nel 50% dei bambini all’esordio del diabete di tipo 1, e in nessuno dei bambini sani di controllo. Recenti studi osservazionali hanno rivelato la presenza di proteine immunoreattive del capsido Enterovirale, VP1, all’interno delle β -cellule in soggetti affetti da DMT1. Malgrado queste evidenze, il ruolo delle infezioni virali come causa di perdita delle β -cellule nel diabete resta ancora da chiarire. Fra i fattori alimentari, studi ecologici mostrano un’associazione tra consumo di latte e incidenza di DMT1, e i dati epidemiologici confermano l’associazione tra l’inserimento precoce di proteine del latte vaccino e aumentata incidenza di DMT1. L’importanza della dieta e il conseguente coinvolgimento del sistema gastrointestinale nell’eziologia del diabete di tipo 1, è suggerito anche da alcune differenze riscontrate nella composizione del microbiota intestinale di soggetti affetti o con evidenza di autoimmunità β -cellulare e soggetti sani. Studi condotti fino a ora sul microbiota intestinale (BABYDIET e DIPP) hanno dato risultati non del tutto in linea tra loro, probabilmente per alcuni fattori confondenti come l’area geografica, la dieta e l’insufficiente numerosità delle casistiche. Ci sono inoltre prove che il genoma umano possa in qualche maniera controllare la

composizione della flora batterica intestinale, tuttavia non è noto se una predisposizione genetica al DMT1 (genotipo HLA) influisca su questa stessa composizione.

1.2 Sintomatologia

Nel bambino i sintomi di esordio del diabete tipo 1 (DT1) possono essere improvvisi e, a volte, drammatici, perché le cellule beta-pancreatiche vengono distrutte molto velocemente, causando il rapido aumento dello zucchero nel sangue (iperglicemia) e la perdita di zucchero con le urine (glicosuria). In questo caso l'esordio avviene molto spesso con la cosiddetta chetoacidosi diabetica che può portare al coma (Ministero della salute 2013). La carenza insulinica porta l'organismo a metabolizzare trigliceridi e aminoacidi al posto del glucosio per produrre energia. I livelli sierici di glicerolo e acidi grassi liberi aumentano a causa di una lipolisi incontrollata, così come aumenta l'alanina a causa del catabolismo muscolare. Glicerolo e alanina forniscono i substrati per la gluconeogenesi epatica, che è stimolata dall'eccesso di glucagone che accompagna la carenza insulinica. Il glucagone, inoltre, stimola la conversione mitocondriale degli acidi grassi liberi in chetoni. L'insulina normalmente blocca la chetogenesi inibendo il trasporto dei derivati degli acidi grassi liberi nella matrice mitocondriale ma, in assenza di insulina, la chetogenesi procede. I principali chetoacidi prodotti, l'acido acetoacetico e l'acido beta-idrossibutirrico, sono acidi organici forti che provocano acidosi metabolica. Nell'adolescente e nell'adulto, invece, i sintomi di esordio possono essere più gradualmente, perché la distruzione delle cellule beta avviene più lentamente.

I sintomi caratteristici del DT1 all'esordio sono:

- Iperglicemia
- Calo ponderale del peso: l'assenza di insulina non permette alle cellule di utilizzare il glucosio nel sangue come fonte di energia per tutte le attività e suppliscono

utilizzando fonti energetiche alternative, come le proteine muscolari e i grassi di deposito con conseguente perdita di peso.

- Poliuria: quando i livelli di glucosio (glicemia) sono alti esso viene escreto nelle urine in quanto viene superata la cosiddetta “soglia renale di riassorbimento” perché l'acqua segue passivamente la concentrazione di glucosio, portando alla escrezione di un volume di urina anormalmente elevato.

in caso di chetoacidosi:

- offuscamento della vista
- perdita di concentrazione
- respiro pesante e faticoso
- alito acetone
- nausea e vomito
- dolori addominali
- sonnolenza fino alla perdita di coscienza (coma chetoacidotico)

1.3 Diagnosi

Per diagnosticare il Diabete di tipo 1 in presenza di sintomi tipici della malattia (Es. poliuria), basta che il paziente abbia una glicemia casuale maggiore o uguale a 200 mg/dl (indipendentemente dell'assunzione di cibo)(Linee Guida SID 2018)

Nel caso invece il paziente non abbia i sintomi tipici della malattia la diagnosi non deve basarsi su una singola determinazione del glucosio ma richiede una conferma, che si ottiene effettuando almeno un secondo prelievo di sangue, in un altro giorno e a digiuno, o un ulteriore carico glicemico con una valutazione a distanza di due ore tra i due prelievi (OMS 2011)

I criteri per fare diagnosi di diabete sono:

- 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 IFFC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) e che si tenga conto dei fattori che possano interferire con il dosaggio

Inoltre, in assenza di sintomi la diagnosi non deve basarsi su una singola determinazione del glucosio ma richiede una conferma, che si ottiene effettuando almeno un secondo prelievo di sangue, in un altro giorno e a digiuno, o un ulteriore carico glicemico con una valutazione a distanza di due ore tra i due prelievi.

Per formulare la diagnosi di diabete non sono necessarie le misurazioni di glicemia post.prandiale o profilo glicemico, insulinemia basale o durante il carico orale di glucosio, C-peptide, autoanticorpi diretti contro l'insulina o la cellula B. (Linee guida SID 2018).

1.4 Terapia

Attualmente l'unica terapia per i pazienti affetti da diabete di tipo 1 è la terapia insulinica, che consiste nei vari componenti:

1) uso di iniezioni di insulina a dosi multiple ad esempio da tre a quattro iniezioni al giorno di insulina basale e prandiale (MDI) o terapia con iniezioni continue di insuline (CSII). Nell'ultimo caso serve il microinfusore perché il paziente ha rilascio di insulina in modo continuativo;

2) abbinamento di insulina prandiale con l'assunzione di carboidrati, glicemia pre-pasto e attività prevista;

3) per molti pazienti (specialmente se l'ipoglicemia è un problema), uso di analoghi dell'insulina. ()

La terapia insulinica ideale dovrebbe essere in grado di replicare l'andamento fisiologico del rilascio di insulina da parte del pancreas endocrino che è strettamente correlato alle variazioni della glicemia; in particolare consiste in un rilascio basale, essenziale per il mantenimento della glicemia interprandiale, sul quale si inscrivono dei picchi postprandiali coincidenti con gli incrementi glicemici postprandiali indotti dall'assunzione di cibo.

Questo è possibile grazie alla disponibilità di diverse formulazioni di insulina, realizzate grazie alla modifica del comportamento farmacocinetico: il principio di base è che l'insulina ha una spiccata tendenza ad aggregarsi per cui nel momento in cui si iniettano delle preparazioni cristalline queste si discioglieranno più o meno rapidamente a seconda della complessità del cristallo.

L'insulina viene somministrata esclusivamente per via sottocutanea, essendo una proteina.

Attualmente sono disponibili quattro tipi di insuline:

- A durata d'azione ultrarapida, con rapidissimo inizio d'azione e durata breve (rapid acting insulin)
- A durata d'azione rapida, insulina regolare (short acting insulin)
- A durata d'azione intermedia
- A durata d'azione lunga, con lento inizio d'azione

Dalla rapidità con cui riescono a passare alla forma monomerică dipende la durata d'azione.

L'iniezione di insulina deve essere sottocutanea. Per garantire un assorbimento corretto di insulina, le iniezioni devono essere eseguite nel tessuto sottocutaneo e non nel muscolo o nel derma. Le sedi più appropriate per una corretta iniezione di insulina sono 4 (SID):

- Addome: assorbimento veloce (sede indicata per l'iniezione di insulina rapida, rapidissima e premiscelate;
- Braccia: assorbimento medio/veloce (sede indicate per l'iniezione di insuline intermedie e a durata protratta)
- Cosce: medio (sede indicate per l'iniezione di insuline intermedie e a durata protratta)
- Glutei: lento (sede indicate per l'iniezione di insuline intermedie e a durata protratta)

1.5 Monitoraggio glicemico.

Il monitoraggio della glicemia da parte del paziente rappresenta il cardine della terapia insulinica intensiva del diabete di tipo 1 in età pediatrica. Gli obiettivi di questa pratica sono:

1. Verificare con accuratezza e precisione il livello della glicemia nel contesto della glicemia giornaliera
2. Minimizzare gli effetti dell'ipo e iperglicemia sulle funzioni cognitive del bambino con diabete di tipo 1
3. Scegliere la dose appropriata di insulina da somministrare.

Il controllo glicemico capillare (SMBG) premette di “avere una fotografia istantanea” dell'andamento glicemico, con la possibilità di individuare, precocemente valori di ipo o iperglicemia per i quali è necessario un intervento, inoltre permette di ridurre il rischio di sviluppo e progressione delle complicanze micro e macrovascolari in adolescenti e adulti (linee guida).

Un'altra modalità di controllo glicemico è il monitoraggio continuo della glicemia (CGM) che consiste nella rilevazione ininterrotta per più giorni, grazie ad un sensore posizionato sottocute, dei livelli di glucosio in alcuni fluidi corporei. (...). I sensori convenzionalmente si dividono in totalmente impiantabili, minimamente invasivi e non invasivi.

Il CGM avviene secondo due distinte modalità:

1. Il monitoraggio retrospettivo: i dati vengono letti alla fine del periodo di monitoraggio, mediante specifici software. Le informazioni fornite dal monitoraggio retrospettivo possono essere utilizzate dal medico per ottimizzare il controllo glicemico.
2. Il monitoraggio real-time: è invece essenzialmente orientato per far sì che il paziente sia autonomo nella gestione. I monitor forniscono in tempo reale le seguenti informazioni:
 - a. valore assoluto della glicemia
 - b. grafico dell'andamento glicemico per le 3,6,12,24 ore precedenti
 - c. frecce di tendenza
 - d. possibilità di impostare allarmi per ipo o iperglicemie
 - e. possibilità di impostare allarmi sulla velocità di variazione della glicemia (trend)
 - f. marker di eventi (es. pasto).

Alla base del monitoraggio glicemico in entrambe le metodologie (SMBG e CGM) ci deve essere l'aderenza del paziente, che deve impegnarsi ad attuare le varie azioni in maniera precisa, ordinata e costante. Le linee guida infatti ci dicono che per far sì che questo si realizzi il paziente deve essere istruito all'autocontrollo glicemico tramite un programma educativo condotto da personale con esperienza diabetologica.

CAPITOLO 2

L'alimentazione nella terapia del Diabete di Tipo 1

Studi randomizzati controllati, osservazionali hanno dimostrato che l'intervento nutrizionale migliora l'assetto metabolico dei malati di diabete di tipo 1 e 2 (Franz et al. 2004) (Pastors et al. 2003). In particolare, l'intervento nutrizionale incide in maniera rilevante sul compenso glicemico e sul calo ponderale, ma la terapia nutrizionale, in realtà, è raccomandata per tutti i giovani con di Diabete tipo 1 (Linee Guida ISPAD 2014). L'ANDID (Associazione Nazionale Dietisti) e l'American Diabetes Association (ADA) suggeriscono l'inserimento di un dietista esperto nel team multidisciplinare per la gestione del Diabete tipo 1 che sia disponibile dalla diagnosi per instaurare un rapporto duraturo e di fiducia col paziente (Franz et al. 2003) (Armellini et al ANDID 2018). Inoltre, il dietista deve interagire con il team per identificare eventuali comportamenti *borderline* o indicativi di un disturbo del comportamento alimentare e per individuare le opportune strategie di trattamento.

Le linee guida della corretta alimentazione nel Diabete tipo 1

Le ultime linee guida ISPAD 2014 (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) sul trattamento nutrizionale nel diabete tipo 1 in età pediatrica suggeriscono l'impostazione di un piano nutrizionale personalizzato adattabile alla terapia insulinica del soggetto e non solo. Il percorso assistenziale ha come obiettivo quello di migliorare il controllo glicemico passando attraverso le abitudini alimentari del paziente, pertanto dovrebbe rispettarne le tradizioni culturali e lo stato psicologico. Inoltre, il piano nutrizionale deve soddisfare il fabbisogno energetico dell'assistito per favorire il raggiungimento e il mantenimento del peso ideale ed essere uno strumento utile nella prevenzione delle complicanze (Smart et al. ISPAD 2014).

Diversi studi hanno evidenziato che un'alimentazione ricca di carboidrati complessi e fibra ma scarsa di grassi (Maffeis et al. 2011) e zuccheri semplici aggiunti (Overby et al. 2007) è associata a bassi livelli di emoglobina glicosilata (HbA1c). La valutazione dell'HbA1c è di fondamentale importanza nel monitoraggio del controllo glicemico di soggetti con diabete, perché associato direttamente alle complicanze micro e macrovascolari (Gorst et al. 2015) (Virk et al. 2016). Bassi livelli di HbA1c si associano a basso rischio di complicanze croniche.

In particolare, secondo le ultime indicazioni ISPAD (Smart et al. ISPAD 2014) la distribuzione dei macronutrienti nella dieta deve essere la seguente:

- 50-55% carboidrati di cui <10% carboidrati semplici,
- 20-25% lipidi di cui <10% grassi saturi,
- 15%-20% di proteine.

Questa distribuzione deve essere adattata in funzione delle caratteristiche del paziente. La scelta della distribuzione dei macronutrienti nella dieta, tuttavia non è casuale, ma è il risultato di studi e riflessioni che nel corso degli anni hanno cambiato molto le terapie alimentari fornite al paziente diabetico. Infatti, mentre negli anni '70 le linee guida (Joslin Diabetes Center 2018) suggerivano diete per ottenere una drastica riduzione della quota di carboidrati, oggi è idea condivisa da tutti (Smart et al. ISPAD 2014) che la percentuale di carboidrati nella dieta non debba scendere sotto il 50%. I carboidrati infatti rappresentano la fonte di energia primaria per il metabolismo cerebrale e quindi sono una risorsa importante per aiutare il soggetto nella crescita. Si deve invece ridurre al di sotto del 10% la percentuale di carboidrati semplici perché una quantità elevata di zuccheri nella dieta è stata associata all'aumento di peso e all'aumento di episodi di iperglicemia nei pazienti pediatrici con diabete tipo 1 (Ebbeling et al. 2012). La percentuale dei lipidi nella dieta (30-35%) deve essere in parte composta da una quantità minima di trigliceridi

monoinsaturi o polinsaturi, cui assunzione giornaliera risulta importante nel miglioramento del profilo lipidico (Mann et al. 2017). Questi ultimi si trovano negli oli vegetali, nel pesce azzurro, nella frutta secca. Le proteine indicate nello schema dei macronutrienti devono essere calcolate in base al peso ideale del paziente, usando le curve di crescita, per permettere l'assunzione del quantitativo minimo necessario a favorire l'accrescimento dei tessuti. Il quantitativo indicato dai Livelli di Assunzione di Riferimento dei Nutrienti (LARN 2018) varia da 1g/kg di peso ideale fino ai 10 anni di età del soggetto e arriva a 0,9g/kg di peso ideale dopo i 10 anni di età. Nello schema bromatologico dei macronutrienti non viene indicato il quantitativo minimo giornaliero di fibra consigliato (che si aggira attorno a 14g al giorno per soggetti con un anno di vita e arriva a 30-35g al giorno in soggetti maggiorenni). La fibra solubile, contenuta nella frutta, favorisce il transito intestinale e la formazione di feci morbide. Invece la fibra insolubile, contenuta nei legumi, cereali integrali o verdura a foglia, rallenta il transito intestinale. Le linee guida per il processo assistenziale dei pazienti con diabete tipo 1 in età pediatrica forniscono ulteriori raccomandazioni riguardo l'assunzione di minerali e vitamine (Smart et al. ISPAD 2014). Per esempio, importante è la definizione della quantità di sodio (Na) nella dieta, che dovrebbe infatti essere ridotta a 1,52 g/die, che è la quantità di sodio contenuta in 3,8 g di sale (NaCl), quantità presente naturalmente negli alimenti di una dieta sana e equilibrata. In poche parole, viene sconsigliata l'aggiunta di sale negli alimenti, poiché un eccessivo apporto di sodio nella dieta viene direttamente associato a un elevato profilo pressorio e quindi indirettamente all'aumento della frequenza di ipertensione (Abigail et al.2017). Infine le linee guida sconsigliano l'eccesso di alcol, molto pericoloso per i pazienti con diabete tipo 1 in età pediatrica. L'alcol etilico sopprime la gluconeogenesi, causando delle ipoglicemie prolungate qualche ora dopo l'assunzione.

Per esempio, l'assunzione di un cocktail alcolico in tarda serata dopo un pasto povero di carboidrati, può comportare delle ipoglicemie che si verificheranno durante la notte, mettendo in serio pericolo la salute del paziente diabetico. L'alcol quindi deve essere assunto con moderazione e gli episodi d'ipoglicemia notturna possono essere evitati con l'assunzione di uno spuntino composto principalmente da carboidrati, prima di coricarsi (Smart et al. 2014).

CAPITOLO 3

3. Il ruolo del dietista nella gestione del paziente con diabete di Tipo 1

Il ruolo del dietista nella gestione dei pazienti con diabete di tipo 1 è fondamentale e deve essere svolto nella maniera migliore; questo è confermato da studi randomizzati controllati, osservazionali e metabolici hanno dimostrato che l'intervento nutrizionale migliora l'assetto metabolico delle persone con diabete di tipo 1 e 2. l'intervento nutrizionale incide in maniera rilevante sul compenso glicemico e sul calo ponderale. L'evidenza disponibile dimostra chiaramente l'efficacia dell'intervento nutrizionale effettuato da un dietista esperto in diabetologia. L' American Diabetes Association (ADA) raccomanda il coinvolgimento di un dietista esperto nella gestione del diabete e sottolinea l'importanza che tutti i membri del team siano a conoscenza del trattamento nutrizionale e supportino il paziente nella modificazione dello stile di vita. Le raccomandazioni nutrizionali dell'ADA sono evolute profondamente nel corso degli ultimi dieci anni, passando da un approccio prescrittivo basato su fabbisogni nutrizionali ideali a uno più flessibile basato sulla modificazione dello stile di vita e fondato sull'impiego di strategie di supporto al cambiamento (ANDID).

È posizione dell'associazione nazionale dietisti (ANDID) che il dietista impegnato nel trattamento nutrizionale del diabete:

- 1) ponga al centro del proprio intervento il paziente e le sue esigenze,
- 2) collabori attivamente con gli altri membri del team diabetologico (diabetologo, infermiere, podologo, psicologo, ecc.), per attuare il suo ruolo specifico,
- 3) posseda una formazione specifica ed aggiornamento continuo in ambito diabetologico,

4) valutati costantemente l'efficacia della sua prestazione.

3.1. Il percorso della assistenza nutrizionale

La Terapia Medica Nutrizionale (TMN) è una componente fondamentale della prevenzione e della gestione del diabete e naturalmente anche dell'educazione all'autogestione. Questo è confermato dalla ultima edizione dei "Standards of medical care in diabetes" che confermano l'importanza nello svolgere un percorso nutrizionale; più precisamente dicono *"Gli individui che hanno prediabete o diabete dovrebbero ricevere la terapia nutrizionale medica individualizzata (MNT) secondo necessità per raggiungere gli obiettivi di trattamento, preferibilmente fornita da un dietista registrato che abbia familiarità con i componenti del diabete MNT"*.

Il percorso nutrizionale segue il metodo Nutrition Care Process (NCP) istituito nel 2002 dall'ADA per migliorare l'uniformità e la qualità dell'assistenza individualizzata rivolta a pazienti/clienti o a gruppi di persone, e migliorare la prevedibilità dei possibili punti critici. L'NCP consiste in 4 step:

1. Valutazione nutrizionale: vengono analizzati la storia clinica (anamnesi) del paziente ed effettuato dal medico l'esame obiettivo, viene effettuata la valutazione dell'introito nutrizionale (anamnesi alimentare), vengono analizzate l'antropometria, la composizione corporea del paziente e test di laboratorio utili per la diagnosi nutrizionale
2. Diagnosi nutrizionale: identificare e descrivere uno specifico problema nutrizionale che può essere risolto o migliorato attraverso l'intervento del dietista.
3. Intervento nutrizionale: la specificità del trattamento nutrizionale è essenziale per promuovere l'aderenza del paziente e garantire l'effetto terapeutico. Infatti, la

personalizzazione del piano dietetico è utile per contenere i limiti (punti critici) della dieta in pazienti con malattie croniche. I punti critici sono diversi in base al caso preso in esame.

4. Monitoraggio e rivalutazione nutrizionale: viene effettuato la verifica del raggiungimento degli obiettivi specifici concordati con il paziente, la valutazione della compliance alla dieta stimando i nutrienti introdotti e la nuova valutazione antropometrica del paziente.

Di seguito lo sviluppo di come attuare il percorso assistenziale specifico per il paziente con diabete di tipo 1.

La valutazione nutrizionale del paziente con diabete mellito di tipo 1

La valutazione nutrizionale è la fase iniziale del trattamento nutrizionale ed è un metodo sistematico per raccogliere, verificare e interpretare i dati necessari ad identificare i problemi nutrizionali, le loro cause e la loro rilevanza. È un metodo in divenire, non lineare e dinamico che prevede una iniziale raccolta di dati, ma anche una continua rivalutazione e analisi dello status dei pazienti/clienti in relazione a specifici criteri. Dai dati della valutazione nutrizionale, il Dietista è in grado di determinare se è presente un problema da definire poi con la diagnosi nutrizionale.

Gli obiettivi di questa fase sono:

- Valutare lo stato nutrizionale del paziente.
- Identificare e valutare le conoscenze e le abilità del paziente relative alla malattia e alla sua autogestione.
- Valutare lo stato glico-metabolico del paziente.

- Instaurare un rapporto di fiducia iniziale col paziente per favorire l'aderenza al piano dietetico.

La valutazione nutrizionale è valorizzata dall'uso di un linguaggio standardizzato per la comunicazione relativa a pazienti/clienti con problematiche simili. La terminologia utilizzata per la valutazione nutrizionale è stata identificata e raggruppata in 5 "domini":

- Storia alimentare e dietetica
- Misure antropometriche
- Esami biochimici, test clinici e procedure
- Esame obiettivo finalizzato alla valutazione dello stato nutrizionale
- Storia del paziente/cliente

L'anamnesi nutrizionale della persona assistita con diabete mellito tipo 1

L'anamnesi nutrizionale ha come scopo principale quello di valutare gli introiti e i consumi energetici giornalieri del soggetto. In secondo luogo l'anamnesi nutrizionale è utile anche per definire lo stato psicologico del paziente e infine per valutare l'autogestione della malattia. Il diabete mellito è una patologia che può influire molto nella qualità della vita del soggetto, per cui il dietista che contribuisce della gestione della malattia di questi pazienti deve avere delle buone capacità relazionali, deve sapere mettere le proprie conoscenze a disposizione del paziente assumendo un atteggiamento empatico e deve incoraggiarlo a responsabilizzarsi e avere un ruolo più attivo nella propria terapia (Briony et al. 2002). Questa fase iniziale è molto importante per stabilire un rapporto di fiducia col paziente e coi familiari.

Il dietista quindi interrogherà il paziente in merito alla:

- storia clinica (patologie remote, patologie concomitanti)
- abitudini alimentari
- stile di vita: fondamentale è capire il livello di attività fisica giornaliera (LAF). I coefficienti LAF da utilizzare variano in funzione del genere e dell'età del soggetto e soprattutto dipendono dal livello di attività fisica. I coefficienti LAF aumentano con l'aumentare del livello di attività fisica. Vengono inoltre considerate come “attività fisiche auspicabili” tutte quelle dedicate al mantenimento del tono muscolare e cardiocircolatorio
- gestione del Diabete (il tipo di terapia, modalità di misurazione della glicemia)
- stato emotivo complessivo (presenza di disturbi del comportamento alimentare, livello di accettazione della malattia)
- allergie e intolleranze (ad esempio la celiachia).

Per poter calcolare l'introito energetico e i macro e micronutrienti, il paziente deve elencare, dalla colazione alla cena, gli alimenti che assume con le relative quantità nella maniera più accurata possibile. Il dietista traduce le informazioni fornite nella composizione bromatologica dell'anamnesi alimentare, data da: numero di kcal assunte in una giornata e le quantità dei macronutrienti (sia i grammi che in percentuale) nella dieta. Nel caso del Diabete Mellito tipo 1, vengono inoltre conteggiate le quantità di fibra e di colesterolo assunte ogni giorno.

Per avere un'anamnesi nutrizionale più accurata si può ricorrere all'uso di un Diario Alimentare da somministrare al paziente. Quest'ultimo si è dimostrato uno strumento per far acquisire al paziente un po' di consapevolezza in più rispetto alla propria alimentazione. Può avere una durata variabile, dai 3 ai 15 giorni al massimo.

L'anamnesi tradizionalmente si svolge tramite un colloquio frontale fra il paziente e il dietista; nel 2020 per un breve periodo di durata di circa 3 mesi (periodo di lockdown dovuto al Coronavirus), si è testato con i pazienti diabetici di tipo 1 una nuova modalità anamnestica per via Telematica. I principi rimanevano gli stessi del tradizionale incontro ma si sfruttava una videochiamata; cosicché il paziente poteva comunque essere controllato nel caso ci fossero stati problemi oppure se bisognava modificare la terapia insulinica o dietetica.

Valutazione antropometrica del paziente con diabete mellito tipo 1

Le variabili da considerare per la valutazione antropometrica del paziente con diabete di tipo 1 sono:

- Altezza: viene misurata tramite l'utilizzo di un statimetro.
- Peso corporeo: rappresenta l'insieme della massa magra e di quella adiposa. La misura del peso viene fatta con una bilancia che assicuri un'approssimazione massima di 0,1 kg. È indifferente se la bilancia sia digitale o analogica.
- Circonferenze della vita: è un indicatore del tessuto adiposo sottocutaneo addominale.
- Circonferenza dei fianchi: è un indicatore di adiposità, muscolarità e struttura ossea della regione dei fianchi. Utilizzata insieme alla circonferenza vita, nella forma del rapporto vita/fianchi.
- Circonferenza del braccio: è un indice della massa magra/muscolare nella regione del braccio, importante per vedere se c'è rischio di malnutrizione.
- Circonferenza del polpaccio: La circonferenza del polpaccio è un indicatore di adiposità e muscolarità della regione della gamba. La misurazione viene effettuata col soggetto in posizione eretta e i piedi distanti circa 20 cm.

- Pliche cutanee: vengono misurate con un plicometro. Le più importanti sono la plica sottoscapolare e quella tricipitale perché indicatori della massa adiposa.

Nel caso invece il paziente sia un bambino in età pediatrica, come molto spesso accade, bisogna andare ad aggiungere ai parametri sopracitati i seguenti:

- Statura: prima dei 2 anni si misura la lunghezza supina mediante un infantometro;
- Circonferenza cranica: viene misurata con un nastro flessibile posto in regione frontale; le misure effettuate durante le prime ore di vita non sono molto affidabili a causa della deformazione subita dal cranio del neonato durante il passaggio attraverso il canale del parto.
- Velocità staturale e ponderale: la prima rappresenta l'incremento staturale avvenuto in un determinato periodo di tempo (per esempio 6 mesi), la seconda rappresenta l'aumento di peso in un determinato periodo di tempo.

Lo scopo principale delle valutazioni auxologiche in età pediatrica è quello di monitorare l'accrescimento del soggetto. Per valutare se un bambino mostra una crescita staturale e ponderale adeguata è essenziale avere a disposizione strumenti di riferimento precisi, affidabili e validi. Le misurazioni antropometriche vanno ripetute nel tempo, possibilmente dallo stesso operatore in condizioni standardizzate, poiché una misurazione staturale-ponderale isolata nel tempo, se non ampiamente fuori dai limiti, non può dare un'idea chiara della salute del bambino.

Esami di laboratorio e indici utili nella valutazione nutrizionale del paziente con Diabete mellito tipo 1.

Gli indici utili per la valutazione nutrizionale del diabete tipo 1 sono quelli che, in primo luogo, determinano il controllo glicometabolico del soggetto, e in secondo luogo, quelli che definiscono il quadro lipidico del soggetto.

L'HbA1c è un parametro fondamentale nel monitoraggio del controllo glicemico di soggetti con diabete, perché associato direttamente alle complicanze micro e macrovascolari (Gorst et al. 2015) (Virk et al. 2016). Bassi livelli di HbA1c si associano a basso rischio di complicanze croniche. L'HbA1c è anche un indicatore predittivo della variabilità glicemica nel lungo termine. Tuttavia si è visto che tale parametro è più adatto per valutare il controllo glicemico di una popolazione invece che per singoli pazienti (Danne et al. 2017) (Beck et al. 2017).

Infatti un altro indice che si può utilizzare per valutare la variabilità glicemica è il Coefficiente di Variazione (CV) della glicemia in un determinato arco temporale, calcolato come rapporto tra la deviazione standard e la media della glicemia. Questo indice può essere calcolato solo se il paziente è in controllo glicemico continuo, quindi se per esempio utilizza un sensore per misurare la glicemia. Il CV è considerato il parametro più accurato per misurare la variabilità glicemica e il valore di 36% differenzia due diverse situazioni che il paziente può avere:

- Per un valore superiore al 36% identifica una alta variabilità glicemica con numerosi episodi di ipoglicemia e iperglicemia (Gorst et al. 2015)
- Per un valore inferiore al 36% identifica una bassa variabilità glicemica e definisce il controllo glicemico come stabile (Monnier et al 2017).

Un CV della glicemia elevato è considerato un fattore predisponente dell'infiammazione e marker del danno endoteliale (Hoffman et al. 2016)(Monnier et al. 2006) e un fattore di

rischio per l'insorgenza di complicanze cardiovascolari (Gorst et al. 2015) (Monnier et al. 2016).

La diagnosi nutrizionale nel paziente con diabete mellito di tipo 1.

La diagnosi nutrizionale è una fase critica fra la valutazione nutrizionale e l'intervento nutrizionale. Lo scopo di un linguaggio standardizzato per standardizzato per la diagnosi nutrizionale è quello di descrivere i problemi nutrizionali in modo uniforme, così da renderli chiari all'interno ed all'esterno della professione. Questo è fondamentale per la buona comunicazione e documentazione fra le varie figure che compongono il team multidisciplinare. Quindi il dietista identifica e classifica una specifica diagnosi nutrizionale (problema) che in genere è responsabile a trattare in maniera indipendente.

La formulazione della diagnosi nutrizionale secondo la metodologia NCP avviene tramite il PES, composto da 3 parti distinte:

- Il problema nutrizionale (P): descrive le alterazioni dello stato nutrizionale del paziente/cliente. Nel caso del diabete di tipo 1 il problema secondo la terminologia NCP è la compromessa utilizzazione dei nutrienti e in alcuni casi anche l'eccessivo introito di carboidrati.
- L'eziologia (E): sono tutte le cause e fattori di rischio che determinano il problema. Nel caso del diabete di tipo 1 una valida eziologia solitamente è data da scelte alimentari errate, assenza di educazione alimentare, assenza di educazione alla patologia e gestione errata dell'insulina.
- I segni e sintomi (S): sono i dati utilizzati per determinare che il paziente/cliente ha una specifica diagnosi. Sono sempre gli esami biochimici, strumentali, i parametri antropometrici e l'anamnesi alimentare.

Preso in considerazione tutto ciò una possibile diagnosi nutrizionale potrebbe essere:

“La compromessa utilizzazione dei nutrienti è correlata dalla gestione errata dell’insulina come evidenziato dagli esami biochimici”.

Normalmente essendo una patologia multifattoriale le diagnosi nutrizionali che il Dietista può formulare sono differenti a seconda del paziente che gli si presenta.

È importante specificare che la diagnosi nutrizionale che compone il dietista è differente dalla diagnosi medica che fa il dietologo/endocrinologo.

L’intervento nutrizionale nel paziente con diabete di tipo 1.

L’intervento nutrizionale sono azioni specifiche messe in atto per risolvere una diagnosi/problema nutrizionale di un paziente o di una popolazione nel caso l’intervento sia generalizzato.

Questi mirano a modificare un comportamento correlato alla nutrizione, una condizione ambientale o un aspetto della salute nutrizionale.

Nel diabete di tipo 1 il Dietista collabora con il paziente per attuare un intervento nutrizionale efficace, tenendo conto che questa patologia è cronica è quindi che deve prestare particolare attenzione all’esigenze del paziente/cliente.

L’intervento nutrizionale è composto da due fasi:

1. la pianificazione: serve a definire le priorità della diagnosi nutrizionale, relazionarsi con il paziente e gli eventuali soggetti coinvolti, far riferimento a standard di pratica e procedure organizzative, definire in maniera condivisa gli obiettivi, definire la prescrizione nutrizionale e identificare lo specifico intervento.

2. l'implementazione: prevede la predisposizione e la comunicazione del piano nutrizionale prodotto con risposta a tutti i quesiti posti dal paziente.

L'intervento nutrizionale è quasi sempre mirato a risolvere l'eziologia (E) della diagnosi nutrizionale identificata con il PES e ridurre i segni e sintomi (S). Ad esempio, nel paziente diabetico di tipo 1 si vuole migliorare le scelte alimentari per diminuire la glicemia, avere un'emoglobina glicata inferiore a 6,5% e soprattutto avere un CV<36% che indica un buon controllo glicemico.

Generalmente l'intervento nutrizionale secondo la metodologia NCP è diviso in 4 "domini":

- Piano di trattamento dietetico e/o nutrizionale: approccio individualizzato alla gestione dell'alimentazione/nutrizione.
- Educazione nutrizionale: processo formale di istruzione o addestramento del paziente/cliente su conoscenze o abilità che lo aiuti a gestire o modificare volontariamente le scelte o il comportamento alimentare, al fine di mantenere o migliorare lo stato di salute. Nel caso del diabete di tipo 1 è molto importante il Counting dei carboidrati.
- Counseling nutrizionale: processo di supporto caratterizzato da una relazione collaborativa counselor-paziente/cliente, per definire priorità, obiettivi terapeutici e individuare piani di azioni che riconoscano e promuovano la responsabilità per la cura di sé nel trattare una situazione clinica esistente e promuovere la salute.
- Coordinamento dell'assistenza nutrizionale: consulto, invio o coordinamento dell'assistenza nutrizionale con altri operatori sanitari, istituzioni e agenzie che

possono assistere nel trattamento o nella gestione dei problemi correlati alla nutrizione.

Educazione nutrizionale.

L'educazione nutrizionale del paziente diabetico verte principalmente sulla capacità di riconoscere il quantitativo di carboidrati nei vari alimenti che durante la vita quotidiana si troverà a mangiare.

Il calcolo dei carboidrati risulta un mezzo utile per il paziente con diabete tipo 1, anche se, non c'è stato ancora un consenso internazionale sulla necessità di inserire questo metodo nella comune pratica clinica. Il metodo del calcolo dei carboidrati consiste nell'istruire il paziente ad autodeterminare la quantità di carboidrati contenuta negli alimenti di ogni suo pasto per permettergli di correggere autonomamente la dose di insulina. E' uno strumento che può migliorare il controllo glicemico del paziente solo quando la terapia è stata ottimizzata da tempo perché per determinare il numero di unità di insulina da somministrare è necessario conoscere il rapporto insulina/carboidrati del paziente. Il rapporto insulina/carboidrati di ogni singolo individuo dipende dalla sua sensibilità all'insulina e quindi, in genere, più grande è la sensibilità all'insulina, maggiore è il numero di grammi di carboidrati metabolizzati da 1 unità. Il quoziente insulina/carboidrati dipende dal peso del soggetto ed è generalmente inversamente proporzionale al peso del paziente.

Il calcolo dei carboidrati è un percorso che si articola in 4 fasi con obiettivi di difficoltà crescente:

Fase 1: presentare al paziente il percorso che si andrà a fare chiarendo i benefici che questa metodologia di calcolo possono avere.

Fase 2: istruire il paziente con presentazioni in diverse modalità (lezione frontale o con esperienze pratiche) al riconoscimento dei carboidrati nei diversi alimenti e spiegare l'importanza di questi macronutrienti per l'organismo.

Fase 3: insegnare al paziente a quantificare i carboidrati in un pasto

Fase 4: Verificare le abilità del paziente nel calcolo dei carboidrati ed accennare al fatto che ci sono molte variabili che possono influenzare la glicemia indipendentemente dalla quota fissa di carboidrati.

Il successo del metodo è legato alla precisione con cui il soggetto misura le razioni degli alimenti, è quindi fondamentale che il dietista insegni al paziente a svolgere questa azione nel miglior modo possibile e faccia conoscere al paziente il fatto che gli alimenti con la cottura subiscono variazioni di peso che potrebbero trarre in inganno.

Oltretutto la cottura non solo causa questo effetto ma in alcuni casi modifica anche la struttura dei carboidrati andando a rompere i legami (ad esempio nella patata la cottura causa la rottura dell'amido in oligosaccaridi) e facendo sì che ci siano più zuccheri semplici.

CAPITOLO 4

Lo studio clinico:

Valutazione dell'apporto alimentare dei bambini con diabete di tipo 1 durante il lockdown da covid-19.

4.1. Il protocollo di studio

Abbreviazioni utilizzate nel protocollo:

DT1, Diabete tipo 1

SMBG, Self Monitoring of Blood Glucose

CGM, Continuous Glucose Monitoring

FDA, Food and Drug Administration

EMA/CAT-NB, European Medicines Agency/Committee for Advanced Therapies and
Medical Devices Notified Body

CV, Coefficiente di Variazione

AGP, Ambulatory Glucose Profile

HbA1c, emoglobina glicosilata

INRAN-SCAI, Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione - Studio
Consumi Alimentari Italiani

4.1.1.Razionale

L'inizio del lockdown il 9 marzo 2020 in Italia ha costretto i bambini a modificare le loro attività quotidiane. L'interruzione improvvisa di tutte le attività fisiche ha portato ad una modifica dell'apporto nutrizionale e del dosaggio di insulina dei bambini con Diabete di Tipo 1 al fine di mantenere un adeguato controllo glicemico. Tuttavia, non si può escludere che un certo numero di pazienti non fosse in grado di mantenere lo stesso livello di glucosio nel sangue come prima dell'interruzione di tutte le attività fisiche (Di Dalmazi et al., 2020).

Le visite a distanza hanno sostituito le visite tradizionali, poiché i medici non erano in grado di visitare i pazienti in ambulatorio a causa delle restrizioni all'accesso. Pertanto, nonostante le condizioni avverse, abbiamo avuto la possibilità di raccogliere dati utili sul controllo glicemico dei pazienti facendo interviste a distanza. Per quanto riguarda il proprio profilo glicemico, la maggior parte dei pazienti utilizza un sensore glicemico (Dexcom G5 o G6), collegato via Cloud al Pediatric Diabetes Center di riferimento. Pertanto, il diabetologo è riuscito a seguire accuratamente i pazienti, analizzando i dati forniti dalle piattaforme di condivisione dei sensori di glucosio. I pazienti che utilizzano questo sistema possono scegliere di condividere i propri dati clinici con il proprio medico e/o diabetologo, ottimizzando il piano terapeutico. Il sistema garantisce un elevato livello di sicurezza dei dati, in quanto sono necessarie credenziali personalizzate sia per inviare che per ricevere i dati glicemici. (Beck et al.2017).

Considerando che nessuna valutazione dell'apporto nutrizionale è stata effettuata in una popolazione di bambini e adolescenti con Diabete di Tipo 1 in una condizione di completa immobilità, non ci sono informazioni disponibili riguardo alle strategie che i genitori di quei bambini con Diabete di Tipo 1 stanno implementando per controllare i livelli di glucosio nel sangue. Un recente studio con diversi obiettivi di ricerca ci ha fornito

informazioni dettagliate sulle abitudini alimentari dei bambini con diabete di tipo 1 subito prima dell'interruzione forzata. Condurre una ricerca sulla stessa popolazione di bambini in condizioni di sospensione di ogni attività fisica potrebbe offrire spunti molto utili per una migliore gestione del loro apporto nutritivo complessivo.

4.1.2 Obiettivi dello studio

Primario: valutare l'apporto nutrizionale prima e dopo il lockdown tra i bambini con diabete di tipo 1 che utilizzano il sensore glicemico in condizioni di dieta libera.

Secondario: Analizza tutte le metriche del glucosio registrate tramite il sensore glicemico (AGP).

4.1.3. Metodi dello studio

4.1.3.1. Criteri di inclusione:

- Diagnosi di TD1;
- Fascia d'età: 2-18 anni;
- Durata TD1 > 6 mesi;
- Utilizzo del sensore Dexcom G5 o G6 per almeno 3 mesi e consenso alla condivisione dei dati sul software Clarity;
- Disponibilità a pesare gli alimenti consumati e riempire un diario alimentare, compreso il peso o la quantità misurata empiricamente;
- Consenso informato in forma scritta ottenuto via e-mail dal genitore / tutore e, se applicabile, dal paziente;
- Aver trascorso il periodo di lockdown in Italia

4.1.3.2. Criteri di esclusione:

- Età: sotto i 2 anni o sopra i 18 anni;

- Durata TD1 <6 mesi;
- Utilizzo del sensore Dexcom G5 o G6 per meno di 3 mesi e / o nessun consenso alla condivisione dei dati sul software Clarity Dexcom;
- Non disponibile per pesare cibi consumati e / o per registrarli su un diario alimentare;
- Mancato consenso informato in forma scritta ottenuto tramite e-mail dal genitore / tutore e, se applicabile, dal paziente;
- Non aver trascorso il periodo di lockdown in Italia.

4.1.3.3 Disegno dello studio

Un recente studio ha consentito la raccolta di accurate informazioni sull'assunzione nutrizionale di un'ampia coorte di bambini (197 soggetti) con Diabete di Tipo 1 in più iniezioni giornaliere (MDI) o con microinfusore (IP) e mediante un vero e proprio monitoraggio continuo del glucosio nel tempo con i sensori Dexcom G5 e G6.

Ai genitori della stessa coorte di giovani verrà chiesto di partecipare a uno studio sull'assunzione di cibo durante il lockdown. La raccolta del questionario sarà effettuata utilizzando gli stessi metodi dello studio precedente.

In particolare, i soggetti coinvolti dovranno fornire i dati sulla propria dieta utilizzando il diario alimentare di tre giorni, secondo il metodo INRAN-SCAI 2005/2006 (Sette et al.2013) (descritto nel paragrafo successivo), che dovranno ricevere dai coordinatori dello studio.

Non essendo stato possibile incontrare di persona i soggetti dello studio, abbiamo dovuto programmare una prima videochiamata per spiegare e chiedere il consenso dei soggetti coinvolti, informandoli di quello che avrebbero dovuto fare. Quindi abbiamo inviato un'e-mail contenente il Diario alimentare INRAN-SCAI 2005/2006 e il modulo di consenso

informato da firmare. Successivamente, abbiamo programmato una seconda videochiamata per mostrare ai pazienti come compilare correttamente il diario alimentare. In questa procedura, i pazienti dovranno pesare il cibo crudo che andranno ingerire durante la giornata, al fine di fornire una misurazione accurata. Nello studio precedente, è stata fornita una bilancia da cucina digitale Soehnle per le misurazioni (Kroke et al. 2004), e la stessa sarà utilizzata dai pazienti per effettuare tutte le misurazioni anche in questo studio.

I dati clinici e di laboratorio richiesti durante la visita dello studio saranno raccolti ai fini dello studio. Non sono richiesti prelievi di sangue o ulteriori controlli diversi dalle pratiche di controllo di routine per il diabete. Questi dati sono stati salvati in una cartella clinica automatizzata che li ha resi accessibili anche durante la quarantena.

Una cartella clinica automatizzata è un database che identifica ogni paziente tramite codice ID e include tutti i dati su di loro. Gli operatori sanitari con le autorizzazioni appropriate possono accedere e confrontare i dati (ad esempio, l'andamento del peso per vedere cali o picchi).

Inoltre, durante il lockdown, sono state raccolte informazioni aggiuntive attraverso una visita a distanza, e nello specifico: attività fisica quotidiana (ore settimanali), peso e altezza, dosaggio totale giornaliero di insulina.

I seguenti dati verranno raccolti per ogni bambino tramite il collegamento a Clarity cloud: percentuale di tempo durante il giorno in cui i livelli di glucosio registrati rientrano nei seguenti intervalli: <54 mg / dL, <70 mg / dL, 70-180 mg7dL,> 180 mg / dL,> 250 mg / dL; percentuale del coefficiente di variazione; percentuale del tempo di attività del sensore glicemico.

I dati dovrebbero essere resi anonimi dal centro per il diabete pediatrico per l'analisi statistica.

I dati comprendono le variabili socioeconomiche raccolte durante lo studio effettuato prima del lockdown.

4.1.3.4. Il diario alimentare INRAN-SCAI 2005/06.

La ricerca sul consumo alimentare di bambini e adolescenti con diabete sarà condotta con la stessa metodologia utilizzata nella ricerca dietetica INRAN-SCAI 2005-06 (Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione - Studio Consumi Alimentari Italiani 2005-2006) (Sette et al.2013). Il paziente e / oi genitori / tutor del paziente riceveranno l'appropriata formazione da parte dei coordinatori dello studio su come compilare correttamente il Diario Alimentare e sarà loro richiesto di essere il più accurato possibile e di includere l'etichetta degli alimenti confezionati che il paziente si consumerà durante i tre giorni e / o le ricette casalinghe.

Il Diario Alimentare INRAN-SCAI 2005/2006 è composto da:

- Una pagina introduttiva che fornisce al paziente le istruzioni per l'uso.
- Tre pagine vuote suddivise in tre colonne che devono essere completate con i seguenti dati: tipo di pasto (COLAZIONE, PRANZO, CENA ...), cibo consumato durante il pasto, quantità e unità di misura e marca del prodotto, se confezionato.
- Un elenco di unità di misura empiriche che permetteranno al paziente di indicare la quantità di cibo quando non è possibile pesarlo con la misura appropriata, come indicato nella legenda (CP = un cucchiaino).
- Una scheda per ogni classe alimentare che riporta nel dettaglio la corretta denominazione da utilizzare in agenda (se il paziente consuma pasta a colazione, deve specificare se si tratta di pasta di semola o pasta all'uovo).

- Un esempio di una pagina del diario alimentare compilata correttamente.

I pazienti che intraprendono lo studio saranno incoraggiati a mantenere la loro dieta abituale, al fine di garantire un'analisi veritiera delle loro abitudini alimentari. Al paziente e / o ai suoi genitori / tutor verrà chiesto di pesare tutti i cibi crudi utilizzando la bilancia da cucina (Soehnle Digital) fornita nello studio precedente. I coordinatori dello studio forniranno al paziente e / o ai suoi genitori / tutor tutte le indicazioni per un corretto utilizzo del diario alimentare.

I dati raccolti nel diario alimentare verranno utilizzati per calcolare l'assunzione giornaliera di cibo, tenendo in considerazione gli alimenti elencati e le quantità indicate da ciascun paziente.

I registri dietetici saranno codificati dal software WINFOOD.

Verranno analizzati giornalmente i seguenti elementi: apporto energetico, composizione bromatologica della dieta (percentuale di proteine, carboidrati semplici e complessi, grassi saturi, monoinsaturi e polinsaturi), assunzione di fibre e colesterolo.

4.1.3.5. Dexcom G5, CGM e modalità di raccolta dati

Nel dicembre 2016, la Food and Drug Administration statunitense ha approvato il sistema Dexcom G5 Mobile CGM (Continuous Glucose Monitoring) come pratica clinica non aggiuntiva nel diabete per i pazienti di età superiore a due anni (Diabetes Technologies Ther.2016). Molti bambini e adolescenti con diabete di tipo 1 utilizzano già Dexcom G5 in Italia per ottimizzare il loro piano terapeutico.

Il sistema CGM Dexcom G5 è composto da: un piccolo sensore sottocutaneo che misura i livelli di glucosio, un trasmettitore collegato al sensore wireless che invia i dati al ricevitore del paziente, un piccolo ricevitore o dispositivo smart compatibile che mostra i dati glicemici in tempo reale ed è collegato al sensore e trasmettitore tramite Bluetooth

o rete Wi-Fi. Un aspetto importante di questo sistema è la possibilità di condividere i dati. Dexcom G5 Mobile e le app Dexcom G5 consentono ai pazienti di condividere i propri dati glicemici in tempo reale con il proprio diabetologo e / o con i propri genitori o tutor. Il software da cui è possibile scaricare e analizzare i dati glicemici si chiama “Clarity”. In Clarity, i dati sono organizzati sotto l'Ambulatory Glucose Profile (AGP), un report elettronico che consente di visualizzare i parametri chiave rilevati dal sensore.

4.1.3.6. AGP (Ambulatory Glucose Profile)

L'Ambulatory Glucose Profile (AGP) è un software avanzato che riassume statisticamente i dati standardizzati sulla glicemia raccolti in vari giorni e li mostra in forma grafica, con un'interfaccia user-friendly, in pattern glicemici giornalieri di facile comprensione, consentendo la identificazione di piccole anomalie nel metabolismo della glicemia in condizioni di vita reale.

I dati raccolti vengono visualizzati come se fossero stati ottenuti in un intervallo di 24 ore e rappresentati visivamente come una serie di quattro segmenti (indicanti la distribuzione del livello di glucosio nel sangue in base alle soglie di trend del glucosio) ipoglicemia grave, ipoglicemia, target, iperglicemia, iperglicemia grave. Il segmento mediano mostra il valore medio della glicemia in ogni momento delle 24 ore.

4.1.3.7. Variabili raccolte nella scheda dati dello studio (CFR).

Informazione personale:

- Data di nascita (gg / mm / aa)
- Sesso (M / F)

Dati clinici:

- Data di insorgenza del diabete (gg / mm / aa)

- Peso (kg) prima del lockdown
- Peso (kg) durante il lockdown
- Altezza (cm) prima del lockdown
- Altezza (cm) durante il lockdown
- Attività fisica (registrata in ore settimanali) prima del lockdown
- Attività fisica (registrata in ore settimanali) durante il lockdown
- Ultimo profilo lipidico registrato (Colesterolo totale, Colesterolo LDL, Colesterolo HDL, Trigliceridi)

Dati relativi a controllo metabolico:

- HbA1c (%) registrato durante la visita di reclutamento prima del lockdown
- Tipo di terapia insulinica (iniezioni multiple giornaliere, microinfusore)
- Numero di episodi ipoglicemici gravi prima del lockdown
- Numero di episodi ipoglicemici gravi durante il lockdown
- Numero di episodi di DKA prima del lockdown
- Numero di episodi di DKA durante il lockdown
- Dose totale giornaliera di insulina (UI media / decesso nell'ultima settimana) prima del lockdown
- Dose totale giornaliera di insulina (UI media / decesso nell'ultima settimana) durante il lockdown
- Numero medio di iniezioni giornaliere di insulina effettuate nell'ultima settimana prima del lockdown
- Numero medio di iniezioni giornaliere di insulina effettuate nell'ultima settimana durante il lockdown

- Numero medio di iniezioni di insulina giornaliera perse nell'ultima settimana prima del lockdown
- Numero medio di iniezioni giornaliera di insulina perse nell'ultima settimana durante il lockdown
- Utilizzo del calcolo dei carboidrati per stabilire il dosaggio di insulina (sì / no) prima del lockdown
- Utilizzo del calcolo dei carboidrati per stabilire il dosaggio di insulina (sì / no) durante il lockdown
- Numero di boli di insulina (UI / die) prima del lockdown
- Numero di boli di insulina (UI / die) durante il lockdown

Fattori economici:

- Numero di persone nella famiglia del soggetto con diabete (n)
- Presenza di una corrispondenza familiare per il diabete di tipo 1 o di tipo 2 (sì / no)
- Data di nascita dei genitori (gg / mm / aa)
- Livello di istruzione dei genitori del soggetto
- Occupazione dei genitori (secondo classificazione ISTAT)
- Reddito annuo lordo della famiglia (superiore o inferiore a 29.000 €)
- Status di minoranza, definite come persone di prima, seconda o successiva generazione che possono essere distinte dalla maggioranza delle persone che vivono in un paese o regione a causa del loro fenotipo, cognome, costume o comportamento che può essere identificato come minoranza a confronto con il resto degli abitanti di un determinato paese o regione (sì / no)

Composizione calorica e bromatologica della storia medica:

- Apporto calorico giornaliero (kcal / die) prima del lockdown
- Apporto calorico giornaliero (kcal / die) durante il lockdown
- Percentuale di carboidrati nella dieta (%) (sia semplici che complessi) prima del lockdown
- Percentuale di carboidrati nella dieta (%) (sia semplici che complessi) durante il lockdown
- Percentuale di proteine nella dieta (%) prima del lockdown
- Percentuale di proteine nella dieta (%) durante il lockdown
- Percentuale di grassi nella dieta (%) (sia saturi che insaturi) prima del lockdown
- Percentuale di grassi nella dieta (%) (sia saturi che insaturi) durante il lockdown
- Assunzione giornaliera di colesterolo (g / die) prima del lockdown
- Assunzione giornaliera di colesterolo (g / die) durante il lockdown
- Assunzione giornaliera di fibre (g / die) prima del lockdown
- Assunzione giornaliera di fibre (g / die) durante il lockdown

Dati Dexom G5/G6:

- Percentuale con sensore attivo (%) prima del lockdown
- Percentuale con sensore attivo (%) durante il lockdown
- Coefficiente di variazione (CV) della glicemia (%) prima del lockdown
- Coefficiente di variazione (CV) della glicemia (%) durante il lockdown
- Tempo nell'intervallo, intervallo glicemico: 70-180 mg / dl (%) prima del lockdown
- Tempo nell'intervallo, intervallo glicemico: 70-180 mg / dl (%) durante il lockdown

- Tempo in ipoglicemia, glicemia 54-70 mg / dl (%) prima del lockdown
- Tempo in ipoglicemia, glicemia 54-70 mg / dl (%) durante il lockdown
- Tempo in ipoglicemia grave, glicemia <54 mg/dl (%) prima del lockdown
- Tempo in ipoglicemia grave, glicemia <54 mg/dl (%) durante il lockdown
- Tempo in iperglicemia, glicemia> 180 mg / dl (%) prima del lockdown
- Tempo in iperglicemia, glicemia> 180 mg / dl (%) durante il lockdown
- Tempo in iperglicemia grave , glicemia >250 mg/dl (%) prima del lockdown
- Tempo in iperglicemia grave , glicemia >250 mg/dl (%) dopo del lockdown

4.1.3.8. Durata dello studio

Lo studio è durato per tutto il periodo di lockdown in Italia.

4.2. Study Protocol

background

The beginning of quarantine on March 9th 2020 in Italy forced children to modify their daily activities.

The sudden stop of all physical activities led to a change in the nutritional intake and insulin dosage of children with Type 1 Diabetes in order to maintain the appropriate glyceamic control. Nevertheless, it cannot be excluded that a certain number of patients was not able to maintain the same level of blood glucose as before the interruption of all physical activities (Di Dalmazi et al., 2020).

Remote visits replaced traditional visits, as the physicians were unable to visit patients in ambulatory due to quarantine restrictions. Therefore, despite the adverse conditions, we had the possibility to collect useful data about patients' glyceamic control by doing remote interviews. For what concerns their glucose profile, most patients use a glyceamic sensor

(Dexcom G5 or G6), connected via Cloud to the Pediatric Diabetes Centre of reference. Therefore, the diabetologist managed to follow patients' accurately, by analyzing data provided by glucose sensors sharing platforms. Patients using this system can choose to share their clinical data with their doctor and/or diabetologist, optimizing the therapy plan. The system guarantees a strong level of data safety, as customized credentials are required both to send and to receive glycemic data. (Beck et al. 2017).

Considering that no evaluation of nutritional intake had been carried out in a population of children and teenagers with Type 1 Diabetes in a condition of complete stillness, there are no information available regarding the strategies that the parents of those children with Type 1 Diabetes are implementing to control blood glucose levels.

A recent study with different research objectives provided us with detailed information on the dietary habits of children with Type 1 Diabetes right before the forced interruption. Conducting a research on the same population of children in conditions of suspension of all physical activities could offer very useful insights for a better management of their overall nutritional intake.

Study objectives

PRIMARY: Evaluate the nutritional intake before and after quarantine among children with Type 1 Diabetes who use the glycemic sensor in free-diet condition.

SECONDARY: Analyze all glucose metrics recorded through the glycemic sensor (AGP).

Study methods

Inclusion criteria:

- Diagnosis of TD1;

- Age range: 2-18 years old;
- TD1 duration > 6 months;
- Usage of Dexcom G5 or G6 sensor for at least 3 months and consent to data sharing on Clarity software;
- Availability to weigh foods consumed and fill a Food Diary, including the weight or quantity measured empirically;
- Informed Consent in written form obtained by email from the parent/tutor and, if applicable, the patient;
- Having spent the quarantine period in Italy

Exclusion criteria:

- Age: under 2 years old or over 18 years old;
- TD1 duration < 6 months;
- Usage of Dexcom G6 sensor for less than 3 months and/or no consent to data sharing on Clarity Dexcom software;
- Not available to weigh foods consumed and/or to record them on a Food Diary;
- No Informed Consent in written form obtained by email from the parent/tutor and, if applicable, the patient;
- Not having spent the quarantine period in Italy

Study design.

A recent study has allowed the collection of accurate information on the nutritional intake of a wide cohort of children (197 subjects) with Type 1 Diabetes in multiple daily

injections (MDI) or with an insulin pump (IP) and by means of a real-time continuous glucose monitoring with Dexcom G5 and G6 sensors.

Parents of the same cohort of youth will be asked to take part in a study about food intake during quarantine. The questionnaire's collection will be carried out using the same methods as the previous study.

In particular, the subjects involved will have to provide data on their diet using the three-day food diary, according to the method INRAN-SCAI 2005/2006 (Sette et al. 2013) (described in the following paragraph), that they will receive from the study coordinators.

As meeting in person with the study subjects has not been possible, we had to schedule an initial video call to explain and ask for the consent of the subjects involved, informing them of what they would have to do. Then we sent an email containing the Food Diary INRAN-SCAI 2005/2006 and the Informed Consent module to sign. Afterwards, we scheduled a second video call to show the patients how to fill out properly the food diary.

In this procedure, patients will have to weigh the uncooked food they are going to ingest during the day, in order to provide an accurate measurement. In the previous study, a Soehnle digital cooking scale was provided for measurements (Kroke et al. 2004), and the same will be used by patients to make all the measurements in this study as well.

The clinical data and lab data required during the study visit will be collected for the purposes of the study. Blood sampling or further controls other than the routine control practices for diabetes are not required. These data have been saved in an automatized clinical record that has made them accessible during quarantine as well.

An automatized clinical record is a database that identifies every patient by ID code and includes all data about them. Healthcare professionals with the appropriate permissions can access it and compare the data (for example, the weight trend to see drops or spikes).

Furthermore, during quarantine, additional information has been collected by means of a remote visit, and specifically: daily physical activity (hours per week), weight and height, total daily insulin dosage.

The following data will be collected for every child via the link to Clarity cloud: percentage of time during the day in which glucose levels recorded fall within the following ranges: <54 mg/dL, <70mg/dL, 70-180mg7dL, >180mg/dL, >250mg/dL; percentage of the coefficient of variation; percentage of activity time of the glycemic sensor.

Data should be anonymized by Paediatric Diabetes center for statistical analysis.

The data shall comprise the socioeconomic variables collected during the study carried out before quarantine.

Inran-Scai 2005-06 food diary

The research on the food consumption of children and teenagers with diabetes will be conducted with the same methodology used in the dietary research INRAN-SCAI 2005-06 (Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione - Studio Consumi Alimentari Italiani in 2005-2006) (Sette et al. 2013). The patient and/or the patient's parents/tutors will receive the appropriate training by study coordinators on how to fill out correctly the Food Diary and they will be asked to be as accurate as possible and to include the label of the packaged foods that the patient is going to consume during the three days and/or home recipes.

The INRAN-SCAI 2005/2006 Food Diary consists of:

- An introductory page that provides the patient with the instructions of usage.
- Three empty pages divided in three columns that need to be completed with the following data: meal type (BREAKFAST, LUNCH, DINNER...), food consumed during the meal, quantity and measurement unit and product brand, if packaged.
- A list of empirical units of measurement that will allow the patient to indicate the food quantity when it is not possible to weigh it with the appropriate measurement, as indicated in the key (CP= a teaspoon).
- One sheet for each food class that shows in detail the correct denomination to be used in the diary (if the patient consumes pasta for breakfast, they have to specify whether it was semolina pasta or egg pasta).
- An example of a Food Diary page filled out correctly.

Patients undertaking the study will be encouraged to maintain their usual diet, in order to guarantee a truthful analysis of their food habits. The patient and/or the patient's parents/tutors will be asked to weigh all uncooked foods using the cooking scale (Soehnle Digital) provided in the previous study. Study coordinators will provide the patient and/or their parents/tutors with all the instructions for a correct use of the food diary.

The data collected in the food diary will be used to calculate the daily food intake, taking into consideration the listed foods and the quantities indicated by each patient.

The dietary records will be encoded by WINFOOD software.

The following elements will be analyzed daily: energy intake, bromatological composition of diet (percentage of protein, simple and complex carbohydrates, saturated, monounsaturated and polyunsaturated fats), and fiber and cholesterol intake.

Dexcom G5/G6, CGM, technologies and data collection methods.

In December 2016, the *US Food and Drug Administration* approved the Dexcom G5 Mobile CGM (Continuous Glucose Monitoring) system as a non-additional clinical practice in diabetes for patients older than two years old (Diabetes Technologies Ther. 2016).

Many children and teenagers with Type 1 Diabetes already use Dexcom G5 in Italy to optimize their therapeutic plan. Dexcom G5 CGM system consists of: a small subcutaneous sensor that measures glucose levels, a transmitter linked to the wireless sensor that sends data to the patient's receiver, a small receiver or compatible smart device that shows glycemetic data in real time and is connected to the sensor and the transmitter via Bluetooth or Wi-Fi network.

An important aspect of this system is the possibility to share data. Dexcom G5 Mobile and the Dexcom G5 Apps allow patients to share their glycemetic data in real time with their diabetologist and/or their parents or tutors.

The software where it is possible to download and analyze glucose data is called "*Clarity*". In *Clarity*, data are organized under the Ambulatory Glucose Profile (AGP), an electronic report that allows to view the key parameters detected by the sensor.

AGP (Ambulatory Glucose Profile)

The Ambulatory Glucose Profile (AGP) is an advanced software that sums up statistically the standardized data on glycaemia collected over various days and shows them in graphic form, with a user-friendly interface, in easy-to-understand daily glucose patterns, allowing the identification of small anomalies in the metabolism of glycaemia in real life conditions.

The collected data are shown as if they were obtained in a 24-hour range and visually represented as a series of four segments (indicating the blood glucose level distribution according to Glucose trends thresholds (severe hypoglycemia, hypoglycemia, target, hypoglycemia, severe hyperglycemia). The median segment shows the average value of glycaemia in every moment of the 24 hours.

Variables collected in the case report form (CFR)

Personal information:

- Date of birth (dd/mm/yy)
- Gender (M/F)

Clinical data:

- Date of onset of diabetes (dd/mm/yy)
- Weight (kg) before quarantine
- Weight (kg) during quarantine
- Height (cm) before quarantine
- Height (cm) during quarantine
- Physical activity (recorded in hours per week) before quarantine
- Physical activity (recorded in hours per week) during quarantine
- Last lipid profile recorded (Total Cholesterol, LDL Cholesterol, HDL Cholesterol, Triglycerides)

Metabolic control data:

- HbA1c (%) recorded during the recruitment visit before quarantine.

- Type of insulin therapy (multiple daily injections, insulin pump)
- Number of severe hypoglycemic episodes before quarantine
- Number of severe hypoglycemic episodes during quarantine
- Number of DKA episodes before quarantine
- Number of DKA episodes during quarantine
- Total daily insulin dose (average UI/die in the last week) before quarantine
- Total daily insulin dose (average UI/die in the last week) during quarantine
- Average number of daily insulin injections taken in the last week before quarantine
- Average number of daily insulin injections taken in the last week during quarantine
- Average number of daily insulin injections missed in the last week before quarantine
- Average number of daily insulin injections missed in the last week during quarantine
- Usage of carbohydrates calculation to establish the insulin dosage (yes/no) before quarantine
- Usage of carbohydrates calculation to establish the insulin dosage (yes/no) during quarantine
- Number of boluses of insulin (UI/die) before quarantine
- Number of boluses of insulin (UI/die) during quarantine

Socioeconomic factors

- Number of people in the family of the subject with diabetes (n)
- Presence of a familial match for Type 1 or Type 2 Diabetes (yes/no)

- Parents' date of birth (dd/mm/yy)
- Level of education of subject's parents
- Parents' occupation (according to ISTAT classification)
- Annual gross income of the family (above or below 29,000 €)
- *Minority status*, defined as people of first, second or following generation who can be distinguished from the majority of the people living in a country or region because of their phenotype, last names, customs or behaviors that can be identified as a minority in comparison with the rest of the inhabitants of a specific country or region (17) (yes/no)

Caloric and bromatological composition of medical history:

- Daily calorie intake (kcal/die) before quarantine
- Daily calorie intake (kcal/die) during quarantine
- Percentage of Carbohydrates in diet (%)(both simple and complex) before quarantine
- Percentage of Carbohydrates in diet (%)(both simple and complex) during quarantine
- Percentage of Proteins in diet (%) before quarantine
- Percentage of Proteins in diet (%) during quarantine
- Percentage of Fats in diet (%) (both saturated and unsaturated) before quarantine
- Percentage of Fats in diet (%) (both saturated and unsaturated) during quarantine
- Daily Cholesterol intake (g/die) before quarantine
- Daily Cholesterol intake (g/die) during quarantine

- Daily fiber intake (g/die) before quarantine
- Daily fiber intake (g/die) during quarantine

Dexom G5/G6 Data:

- Percentage with active sensor (%) before quarantine
- Percentage with active sensor (%) during quarantine
- Coefficient of Variation (CV) of glycaemia (%) before quarantine
- Coefficient of Variation (CV) of glycaemia (%) during quarantine
- Time in Range, glycemic range: 70-180 mg/dl (%) before quarantine
- Time in Range, glycemic range: 70-180 mg/dl (%) during quarantine
- Time in Hypoglycemia, glycaemia range 54-70 mg/dl (%) before quarantine
- Time in Hypoglycemia, glycaemia range 54-70 mg/dl (%) during quarantine
- Time in severe Hypoglycemia, glycaemia <54 mg/dl (%) before quarantine
- Time in severe Hypoglycemia, glycaemia <54 mg/dl (%) during quarantine
- Time in Hyperglycemia, glycaemia >180 mg/dl (%) before quarantine
- Time in Hyperglycemia, glycaemia >180 mg/dl (%) during quarantine
- Time in severe Hyperglycemia, glycaemia >250 mg/dl (%) before quarantine
- Time in severe Hyperglycemia, glycaemia >250 mg/dl (%) during quarantine

4.3. Analisi descrittiva

L'analisi che è stata effettuata utilizzando i dati raccolti del centro S.O.D. Diabetologia Pediatrica dell'AOU Ospedali Riuniti di Ancona, Presidio G. Salesi soltanto, e deve

essere completata con l'inserimento dei dati degli altri centri italiani coinvolti nella sperimentazione. L'analisi descrittiva dei dati finora a disposizione ci ha consentito di avere una prima impressione sulle caratteristiche del campione in studio.

Sono state utilizzate le misure di centralità delle distribuzioni delle variabili raccolte che verranno messe a confronto fra le osservazioni prima del lockdown e durante il lockdown.

Le misure di centralità sono:

- La media aritmetica: ovvero la somma di tutti i valori numerici della variabile rapportata al numero totale di osservazioni;
- La mediana: ovvero il valore dell'osservazione che occupa la posizione centrale di una distribuzione ordinata di dati in modo tale che il numero di osservazioni con un valore inferiore a quello della mediana sia uguale al numero con un valore superiore;
- I quartili: ovvero il valore dell'osservazione sotto cui cade una certa quota di una distribuzione ordinata di dati suddivisa in parti (Q), in questo caso in 4 parti. I quartili che abbiamo preso in considerazione sono il 1° e il 3°; che definisco un intervallo chiamato "intervallo interquartile" dove si trova il 50% delle osservazioni del nostro campione.

Il peso dei bambini prima del lockdown ha una media di 45,91 kg una mediana di 42,75 kg e l'intervallo interquartile compreso fra i valori di 31 kg e 54,1 kg invece il peso durante il lockdown ha una media di 45,35 kg, una mediana di 45 kg e un intervallo interquartile compreso fra i valori di 31kg e 53,25 kg. Vediamo quindi che non ci sono state sostanziali variazioni di peso fra i due periodi (figura 1).

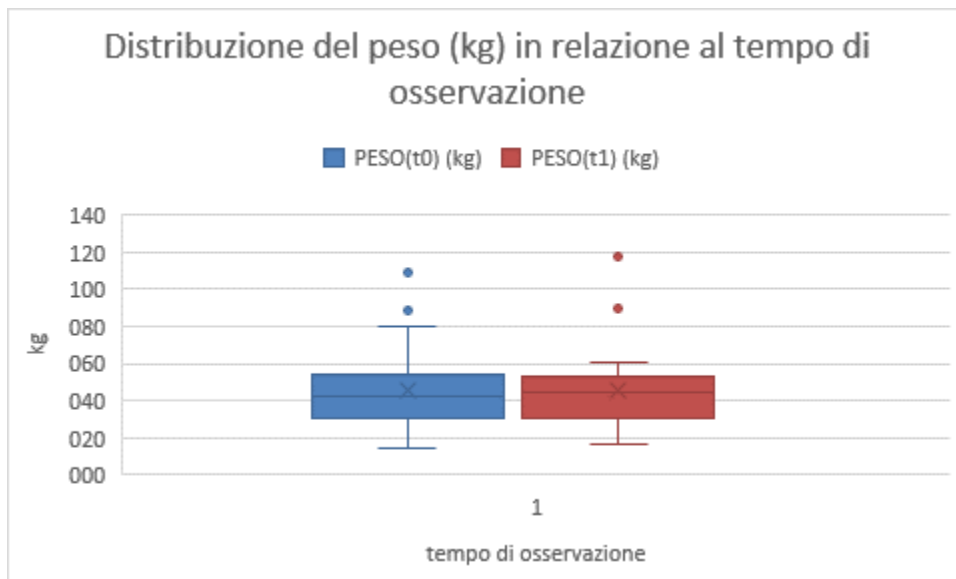


Figura 1. Grafico distribuzione del peso (kg) in relazione al tempo di osservazione

Il BMI dei bambini prima del lockdown è in media di $19,69 \text{ kg/m}^2$, la mediana è $19,06 \text{ kg/m}^2$ e l'intervallo interquartile è compreso di $16,84 \text{ kg/m}^2$ e $21,23 \text{ kg/m}^2$; durante il lockdown la media del BMI è $19,27 \text{ kg/m}^2$, la mediana, $18,66 \text{ kg/m}^2$ e l'intervallo interquartile è compreso tra $16,71 \text{ kg/m}^2$ e $20,33 \text{ kg/m}^2$ (figura 2).

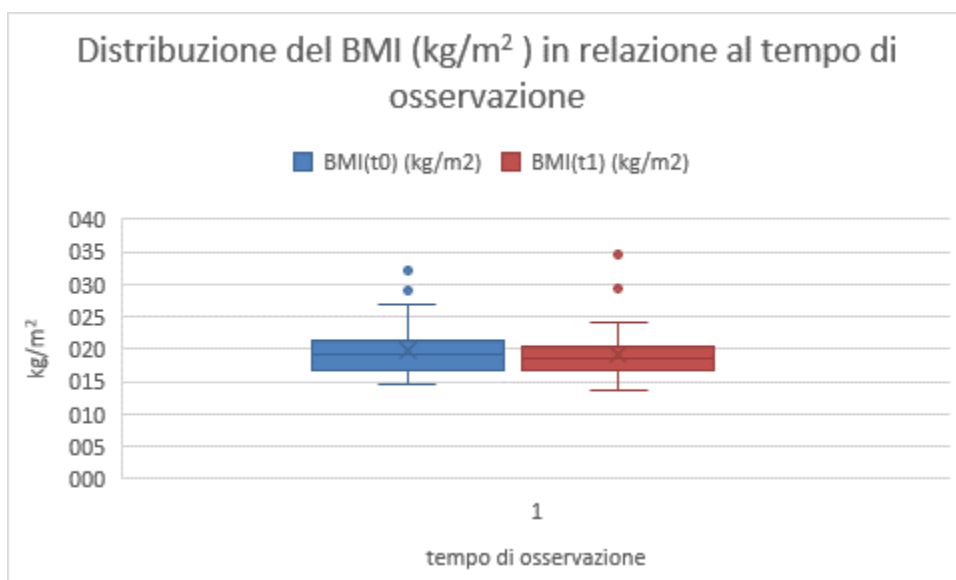


Figura 2. Grafico distribuzione del BMI (kg/m^2) in relazione al tempo di osservazione

Le ore di attività fisica in una settimana hanno subito un notevole cambiamento: infatti se prima del lockdown la media era 4 ore, la mediana 3 ore e l'intervallo interquartile

compreso fra 2 e 5 ore; durante il lockdown sono diminuite arrivando ad avere una media di 1.86 ore, una mediana di 1 ora e un intervallo interquartile con il primo quartile di 0 ore e il terzo quartile di 3 ore (figura 3).

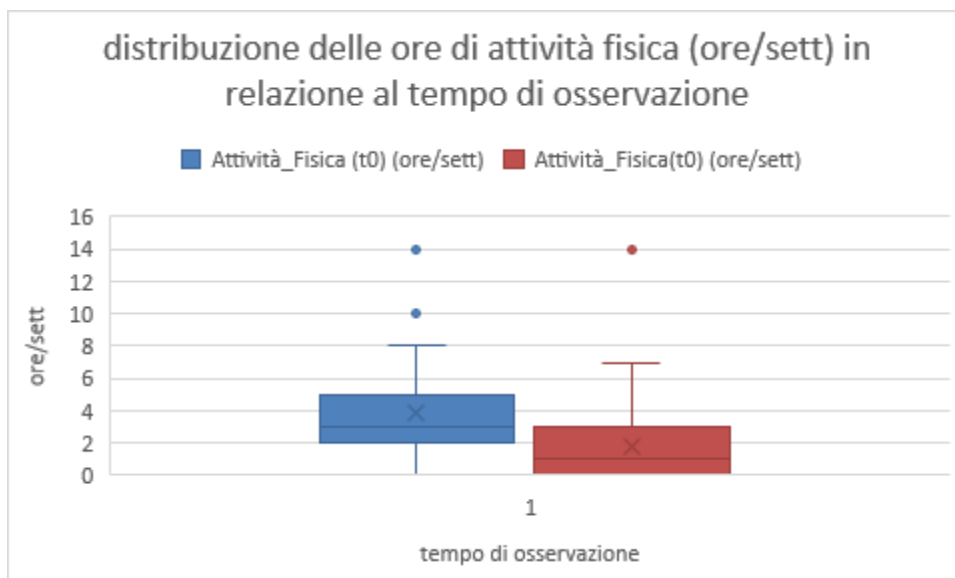


Figura 3. Grafico della distribuzione delle ore di attività fisica (ore/sett) in relazione al tempo di osservazione

Le dosi di insulina che i pazienti utilizzavano prima del lockdown erano in media 36,91 UI/die, la mediana era 33 e l'intervallo interquartile compreso tra 19,88 UI/die e 51,25 UI/die a differenza di quelle utilizzate durante il lockdown che sono in media 40,98 UI/die, la mediana è 41 UI/die e l'intervallo interquartile compreso tra 22,88 UI/die e 55,85 UI/die. Per questa variabile la differenza delle due distribuzioni di dati è ampia (figura 4).

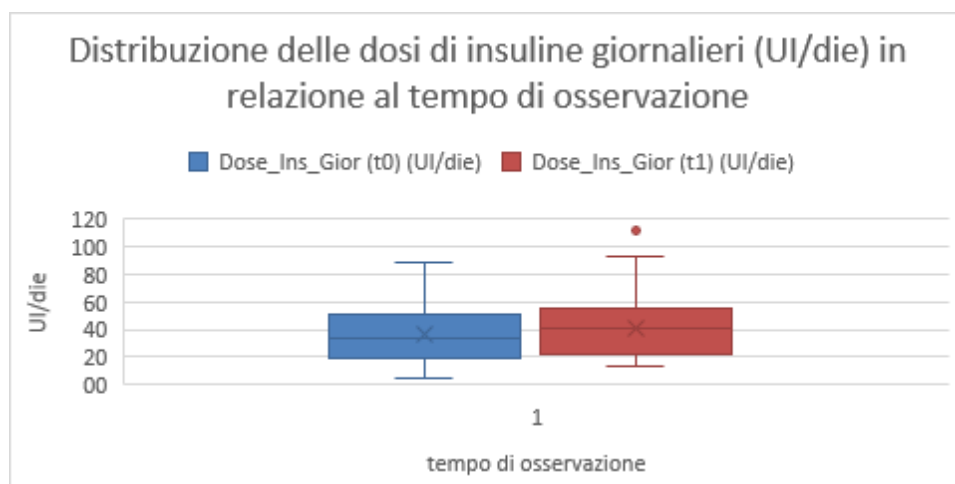


Figura 4. Grafico della distribuzione delle dosi di insulina (UI/die) in relazione al tempo di osservazione

Il numero di iniezioni al giorno invece nei due periodi non ha subito sostanziali modifiche: la variabile prima del lockdown aveva una media di 5,37, una mediana di 5, il primo quartile di 5 e il terzo di 6; durante il lockdown la media è stata di 5,33, la mediana di 5 e l'intervallo interquartile di 6 (figura 5).

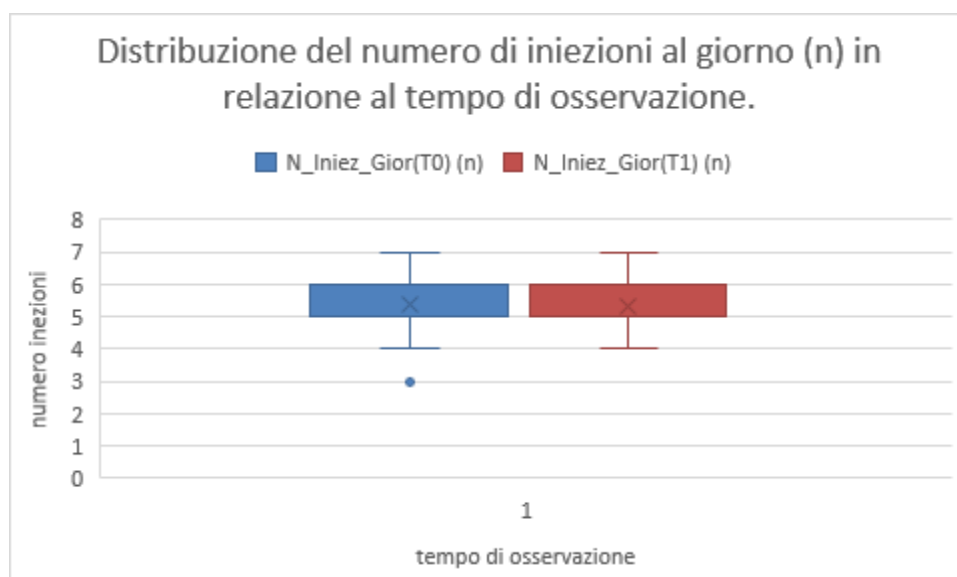


Figura 5. Grafico della distribuzione del numero di iniezioni al giorno (n) in relazione al tempo di osservazione

L'analisi descrittiva è stata effettuata anche per i dati raccolti tramite il sensore Dexcom G5/G6 nel software Clarity.

I valori del CV in percentuale prima del lockdown hanno una media di 37,25%, la mediana di 37,40% e l'intervallo interquartile compreso fra 33,05% e 40,95%; durante il lockdown invece i valori sono stati mediamente di 35,32%, la mediana 35,6% e l'intervallo interquartile con il 1° quartile di 30,9% e 39%. Notiamo che c'è stato una diminuzione durante il lockdown dei valori della distribuzione dei dati relativi alla variabilità glicemica e che il CV è rientrato in valori di stabilità (36%) (figura 6).

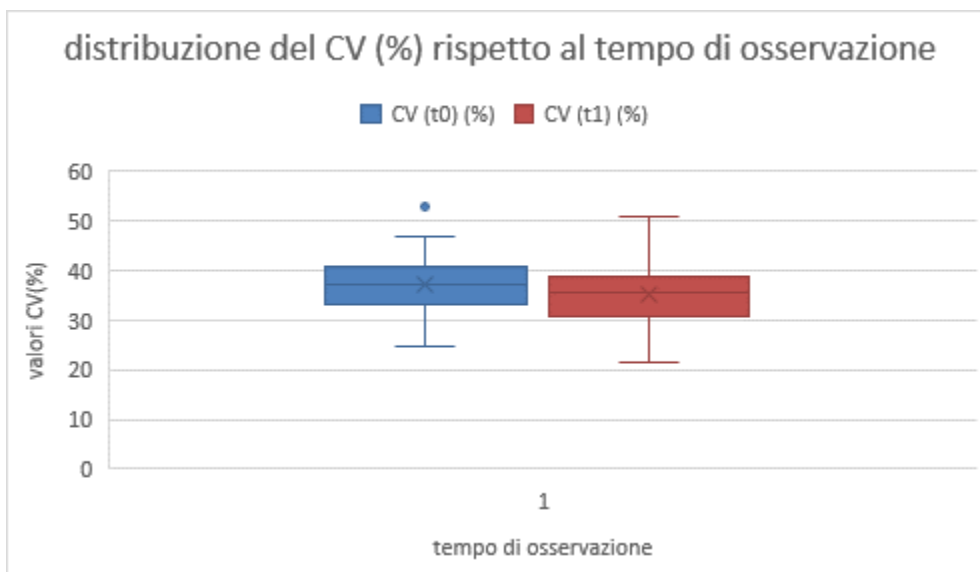


Figura 6. Distribuzione del coefficiente di variazione rispetto al tempo di osservazione

Il tempo in cui i ragazzi sono stati in situazioni di ipoglicemia grave (Glicemia <54 mg/dl) prima del lockdown (%) è in media 0,59%, la mediana è 0,30% e l'intervallo interquartile è compreso fra 0% e 0,9%; il tempo in ipoglicemia grave durante il lockdown ha una media 0,49%, una mediana di 0,2% e l'intervallo interquartile è racchiuso fra i valori di 0,1% e 0,5% (figura 7).

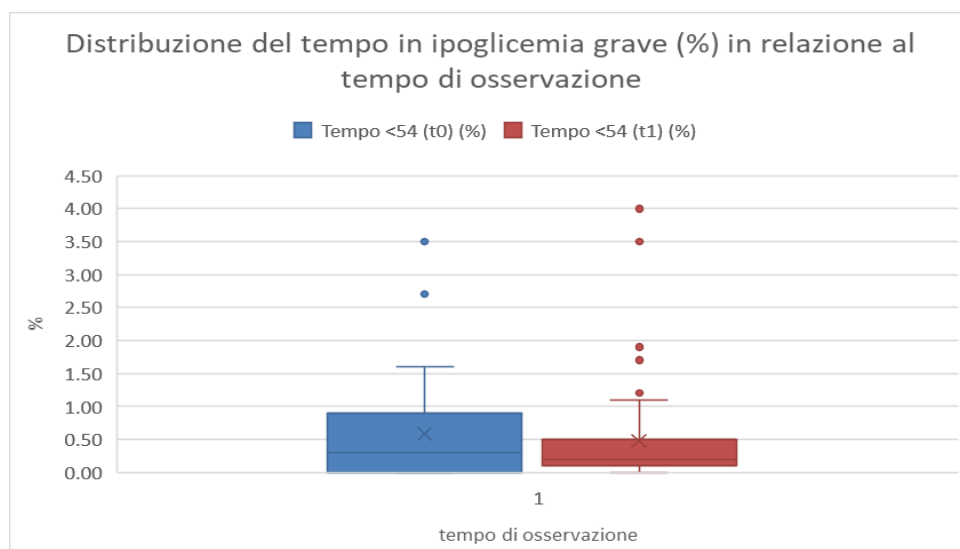


Figura 7. Grafico della distribuzione del tempo in ipoglicemia in relazione al tempo di osservazione

Il tempo trascorso dai ragazzi in situazione di ipoglicemia (Glicemia 50-70 mg/dl) prima del lockdown (%) è in media 3,31%, la mediana 2,95% e l'intervallo interquartile è 1,18%-5,03%; dopo il lockdown la media è di 3,16%, la mediana 2,30% e l'intervallo interquartile compreso fra 1,05% e 4,95%. In questo caso c'è stato una diminuzione durante il periodo di lockdown (figura 8).

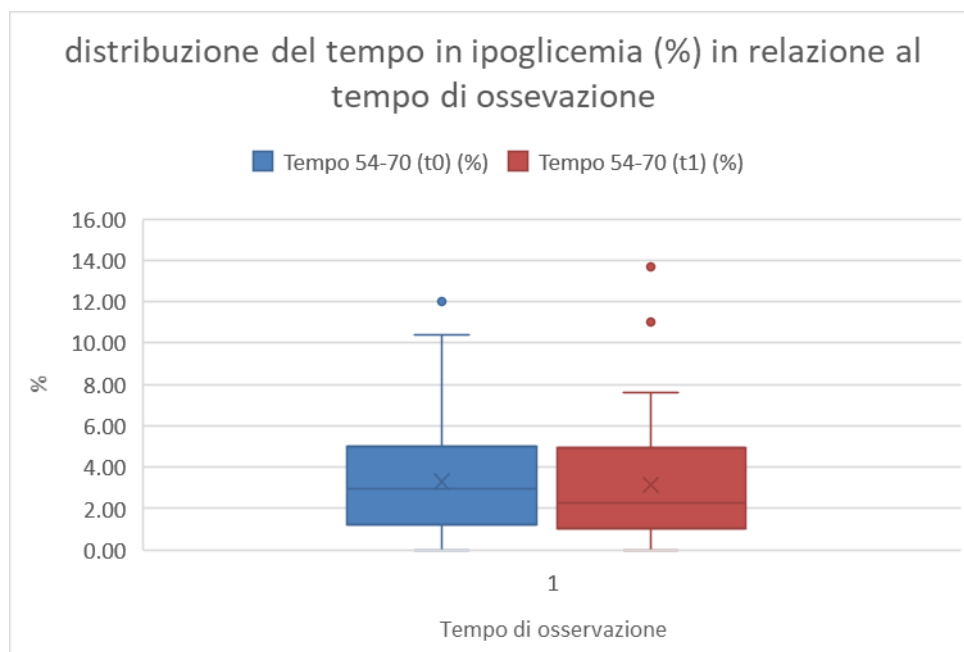


Figura 8. Grafico della distribuzione del tempo in ipoglicemia (%) in relazione al tempo di osservazione

Il tempo trascorso dai ragazzi in situazione di glicemia normale (Glicemia 70-180 mg/dl) prima del lockdown in media è 61,74%, la mediana 63,80% e l'intervallo interquartile è compreso fra 46,15 % e 76,38%; durante il lockdown invece gli indici di centralità si sono modificati infatti abbiamo una media di 65,83%, la mediana di 66,40% e l'intervallo interquartile racchiuso fra i valori di 56,4% e 76,4% (figura 9).

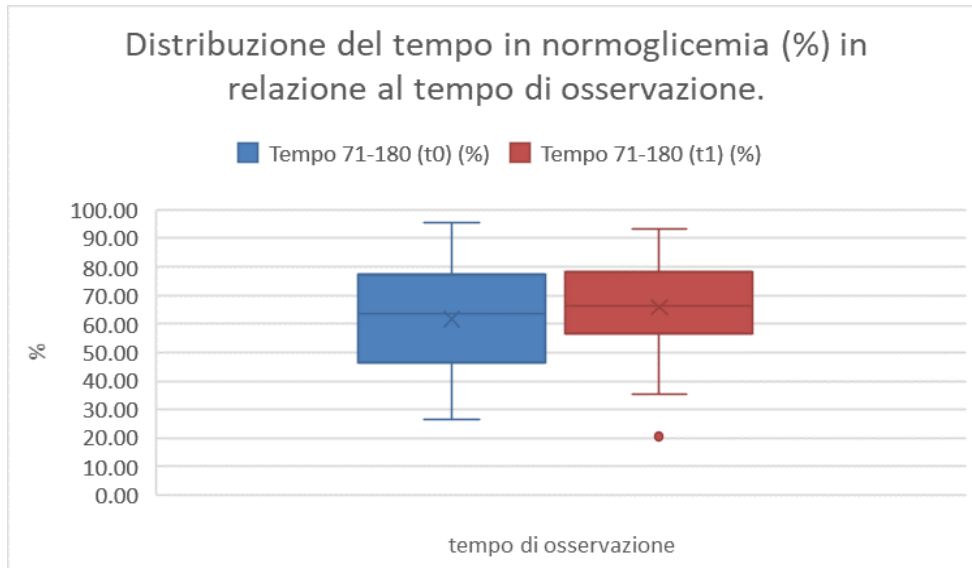


Figura 9. Grafico della distribuzione del tempo in normoglicemia (%) in relazione al tempo di osservazione

Il tempo trascorso in situazione di iperglicemia (glicemia >180 mg/dl) prima del lockdown è in media del 34,92%, la mediana è di 32,35% e l'intervallo interquartile compreso fra il 1° quartile di 20,2% e il 3° quartile di 50,13%; i valori cambiano invece durante il lockdown subendo una generale diminuzione infatti si ha avuto una media di 30,98%, una mediana di 29% e un intervallo interquartile compreso fra 16,5% e 42,2 % (figura 10).

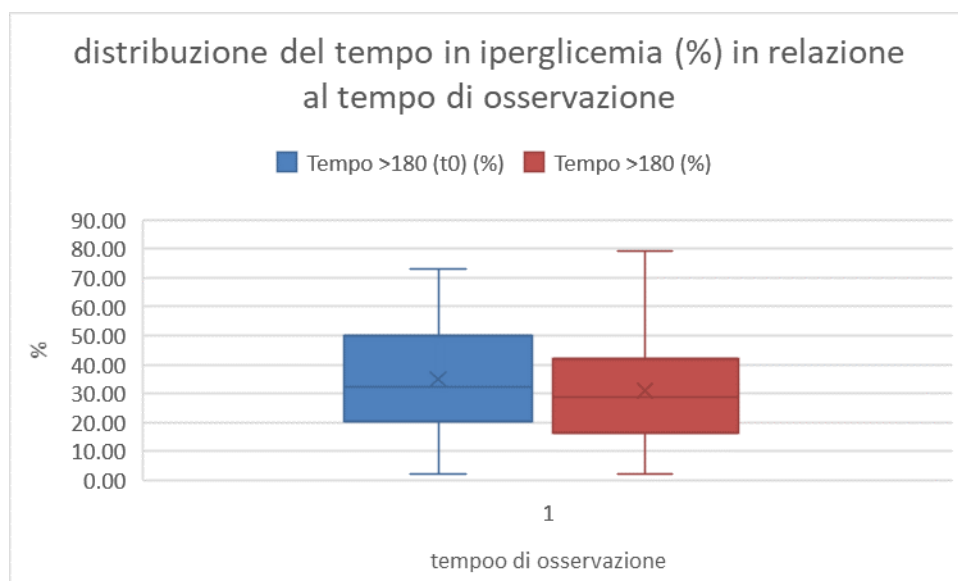


Figura 10. Grafico della distribuzione del tempo in iperglicemia (%) in relazione al tempo di osservazione

Il tempo trascorso in situazione di iperglicemia grave (glicemia >250 mg/dl) prima del lockdown è mediamente 12,82%, la mediana è di 9,20% e l'intervallo interquartile è di 2,53% e 16,13%; i valori hanno subito una modifica durante il lockdown infatti la media è di 9,92%, la mediana è di 6,20% e l'intervallo interquartile è di 1,20% e 12,15% (figura 11).

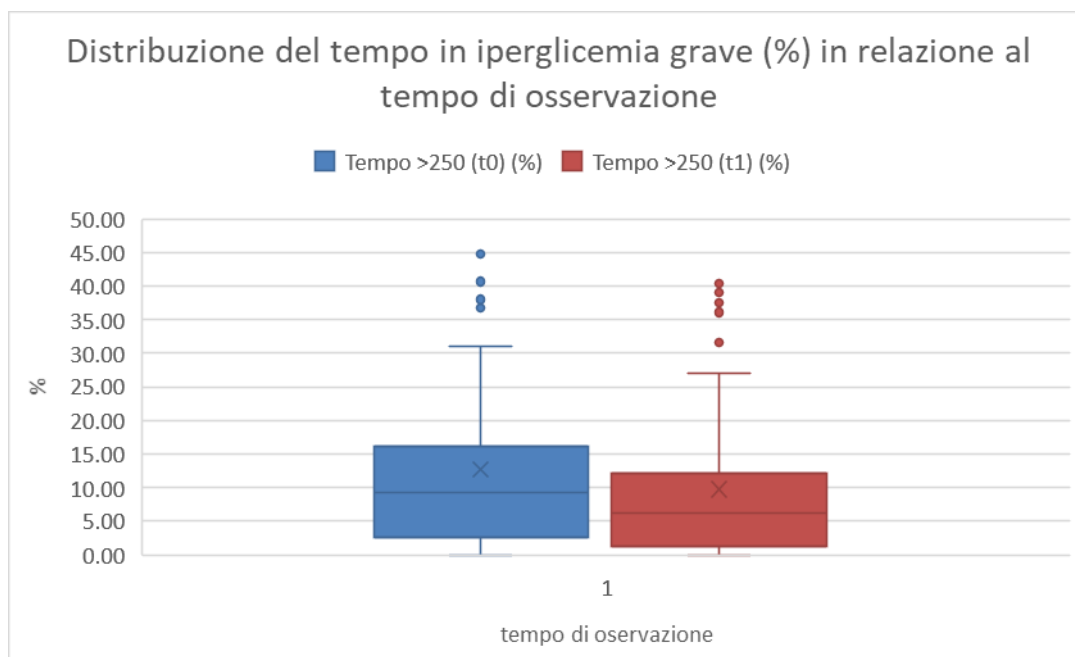


Figura 11. Grafico della distribuzione del tempo in iperglicemia grave (%) in relazione al tempo di osservazione

L'analisi descrittiva utilizzando gli stessi indici di centralità per mettere a confronto il fenomeno in due momenti temporanei diversi è stata effettuata anche per le composizioni bromatologiche delle diete: si è calcolato le medie dei dati di ogni variabile raccolte in tre giorni e poi sono fatti le misure di centralità utilizzando medie di esse.

L'introito calorico delle anamnesi alimentari raccolte dai pazienti prima del lockdown è in media 1778,07 kcal, la mediana è 1754,67 kcal e l'intervallo interquartile è compreso fra 1507,68 e 1943 kcal; durante il lockdown c'è stata una diminuzione dell'intake calorico totale, poiché la media della distribuzione dei dati è di 1623,32 kcal, la mediana

1598,56 kcal, e l'intervallo interquartile è compreso fra 1431,98 kcal e 1832,97 kcal (figura 12).

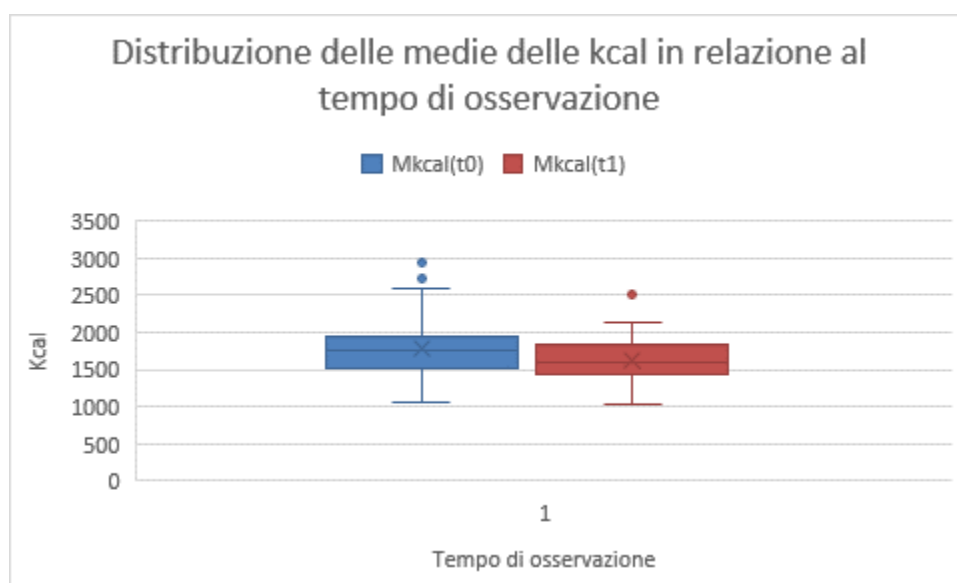


Figura 12. Grafico della distribuzione delle medie delle kcal in relazione al tempo di osservazione

Le proteine assunte, in percentuale prima del lockdown sono in media 17,38%, la mediana 17,79% e l'interquartile compreso fra 15,44% e 19,37% a differenza di quelle assunte durante il lockdown che in media sono 15,93%, la mediana è 15,69% e l'intervallo interquartile è di 13,45%-17,76%. Come si può notare c'è una diminuzione dell'apporto delle proteine durante il lockdown (figura 13).

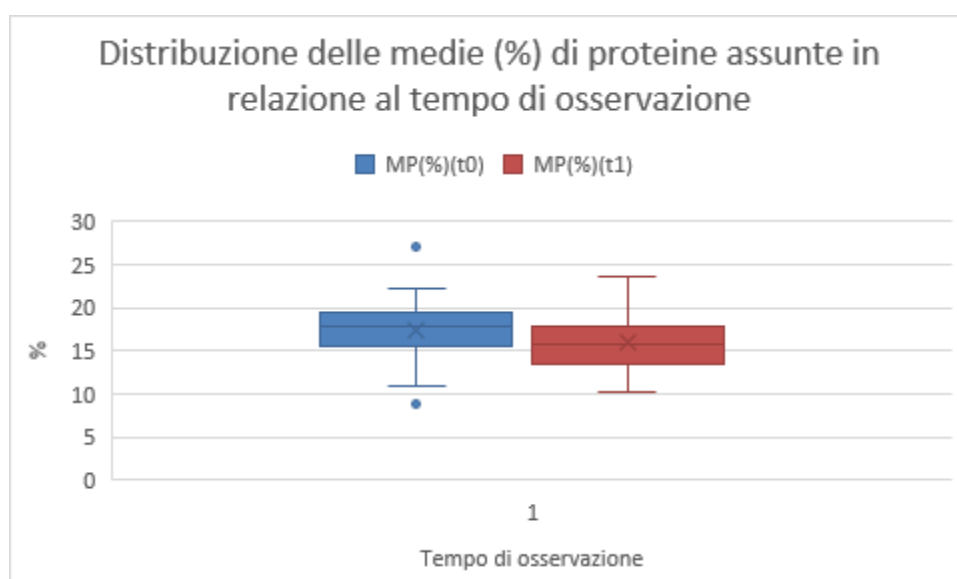


Figura 13. Grafico della distribuzione delle medie (%) di proteine assunte in relazione al tempo di osservazione

I grassi saturi assunti in percentuale prima del lockdown mediamente sono 9,54%, la mediana 9,59% e l'intervallo interquartile è compreso tra 7,81% e 10,77%, durante il lockdown si ha un aumento dei valori, la media è 10,78%, la mediana è 10,65% il primo quartile è 9,39% e il terzo quartile è 11,72% (figura 14).

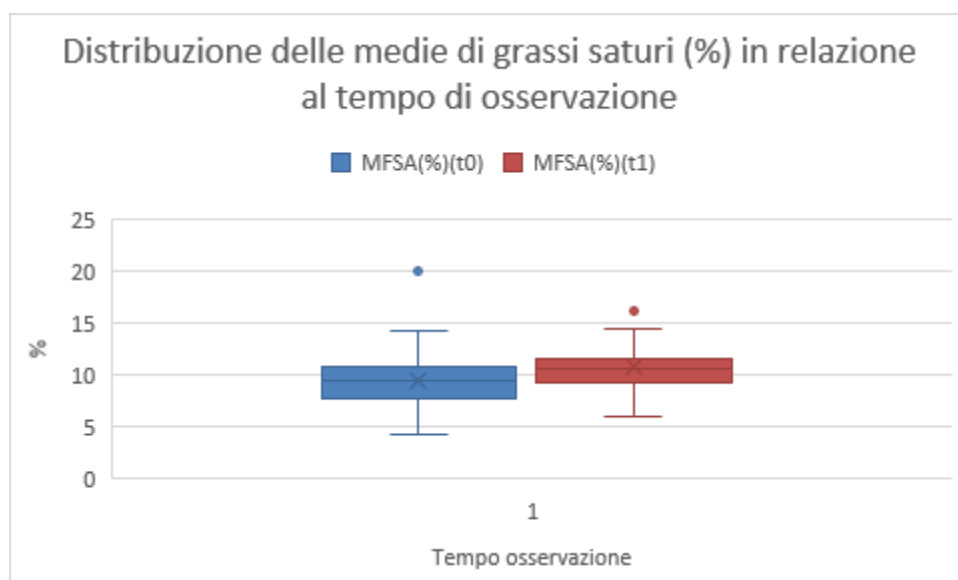


Figura 14. Distribuzione delle medie di grassi saturi (%) in relazione al tempo di osservazione

I grassi polinsaturi (PUFA) assunti in percentuale prima del lockdown in media sono 9,48%, la mediana è 7,92% e l'intervallo interquartile è di 4,90% il limite inferiore (1°quartile) e 12,63% il limite superiore (3°quartile), durante il lockdown i soggetti hanno assunto una quantità di grassi inferiore nella dieta, infatti la media è di 4,01%, la mediana è di 3,77% e l'intervallo interquartile è racchiuso tra 3,22% e 4,36% (figura 15).

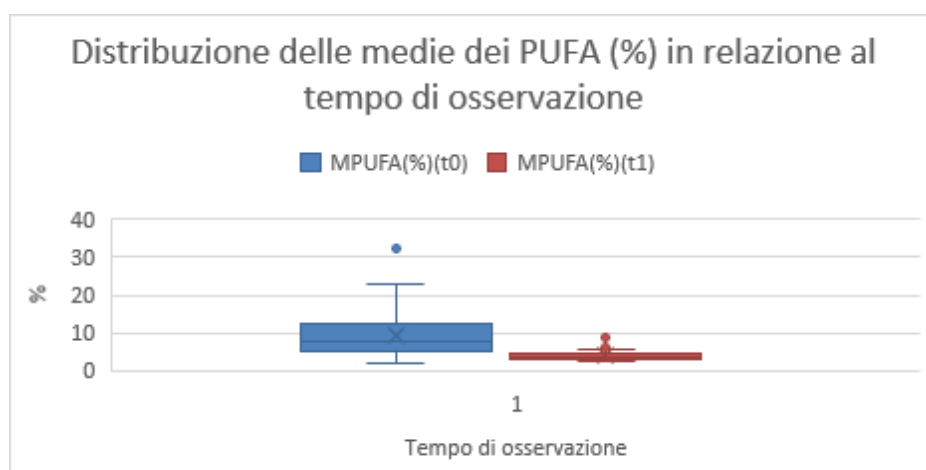


Figura 15. Grafico della distribuzione delle medie dei PUFA (%) in relazione al tempo di osservazione

I grassi monoinsaturi (MUFA) assunti in percentuale prima del lockdown mediamente sono 18,54%, la mediana 18,72% e l'intervallo interquartile è compreso fra 15,91% e 22,35%; durante il lockdown la media è 17,55%, la mediana 17,27% e l'intervallo interquartile è compreso tra 15,31% e 19,27% (figura 16).

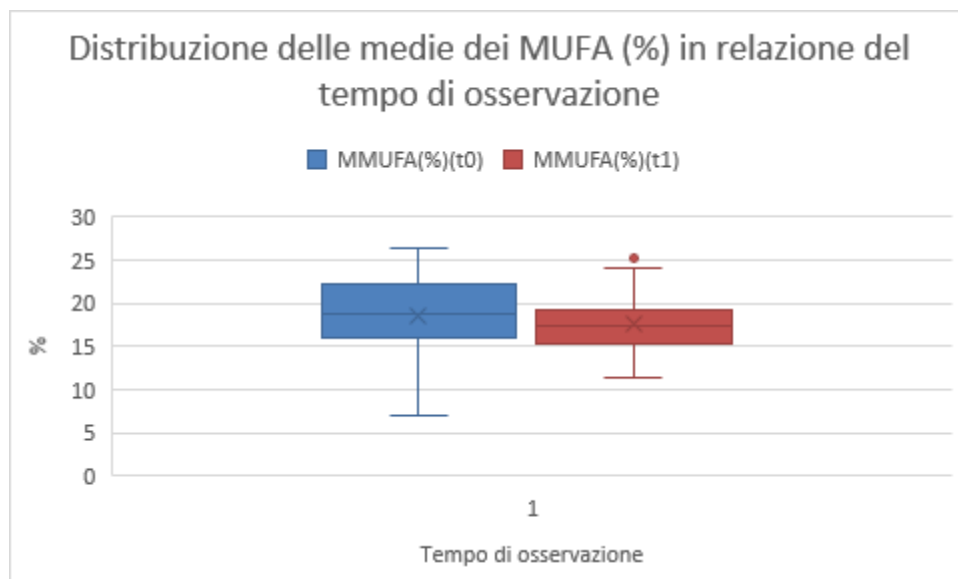


Figura 16. Grafico della distribuzione delle medie dei MUFA (%) in relazione al tempo di osservazione

La percentuale di carboidrati assunti dai ragazzi prima del lockdown è in media 43,18%, la mediana è 43,11%, il primo quartile è 40% e il terzo quartile è 46,51%; durante il lockdown c'è stato un aumento della quantità di carboidrati assunti, la media infatti di 44,59%, la mediana 45%, il primo quartile di 40,43% e il terzo quartile di 48,62% (figura 17).

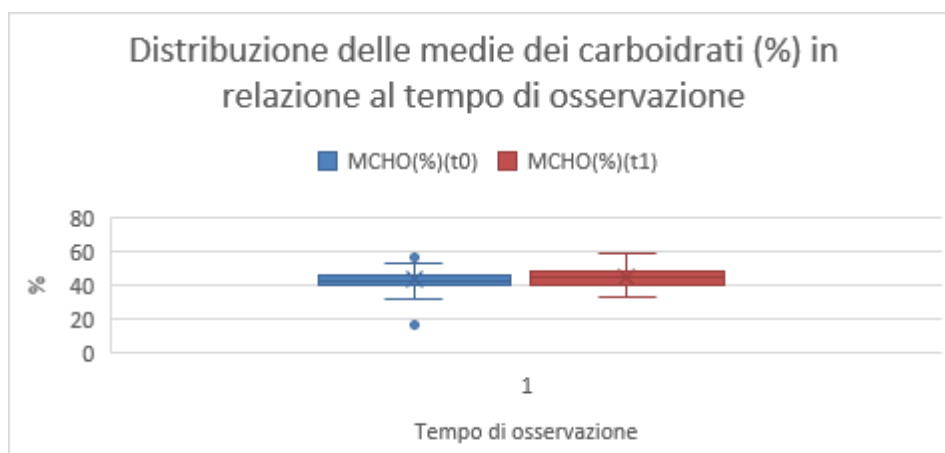


Figura 17. Grafico della distribuzione delle medie dei carboidrati (%) in relazione al tempo di osservazione

I zuccheri semplici assunti in percentuale prima del lockdown sono in media 11,43%, la mediana è 11,01% e l'intervallo interquartile è compreso tra 8,63% e 14,02%; durante il lockdown ci sono state delle variazioni infatti la media è di 10,27%, la mediana è di 10,36% e l'intervallo interquartile è compreso tra 8,3% e 12,82% (figura 18).

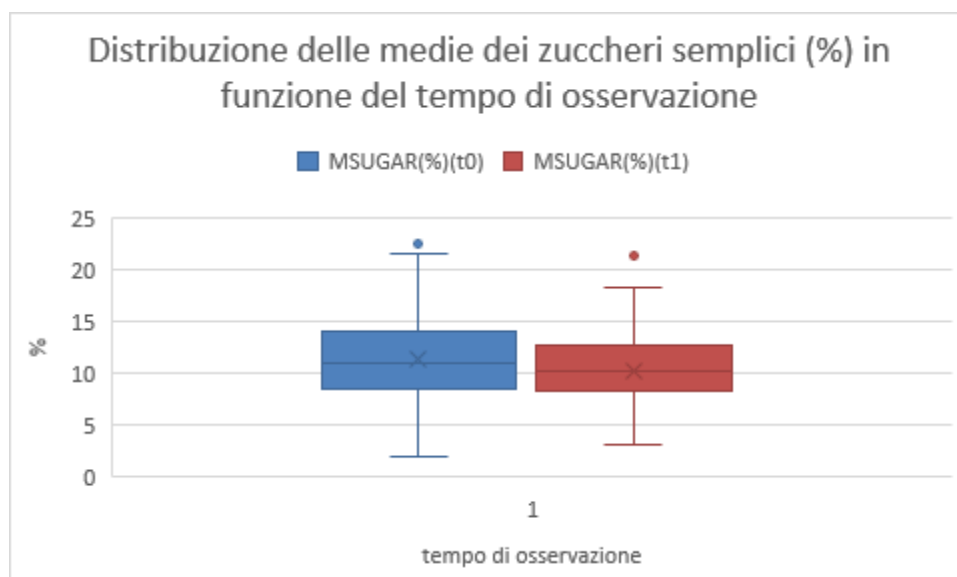


Figura 18. Grafico della distribuzione delle medie dei zuccheri semplici (%) in funzione del tempo di osservazione

La fibra introdotta in grammi prima del lockdown è in media 13,33g , la mediana è 13g, il primo quartile di 10,11g e il terzo quartile 15,81g; durante il lockdown la quota di fibra è rimasta invariata infatti la media è di 13,3g, la mediana di 12,58g, il primo quartile è 7,76g e il terzo quartile 15,92g. Durante il lockdown l'intervallo interquartile della distribuzione dei dati raccolti nel campione di soggetti reclutati è più ampio, questo vuol dire che c'è stata una maggiore variabilità nei soggetti per quanto riguarda l'assunzione di fibra nella dieta, nel periodo di lockdown (figura 19).

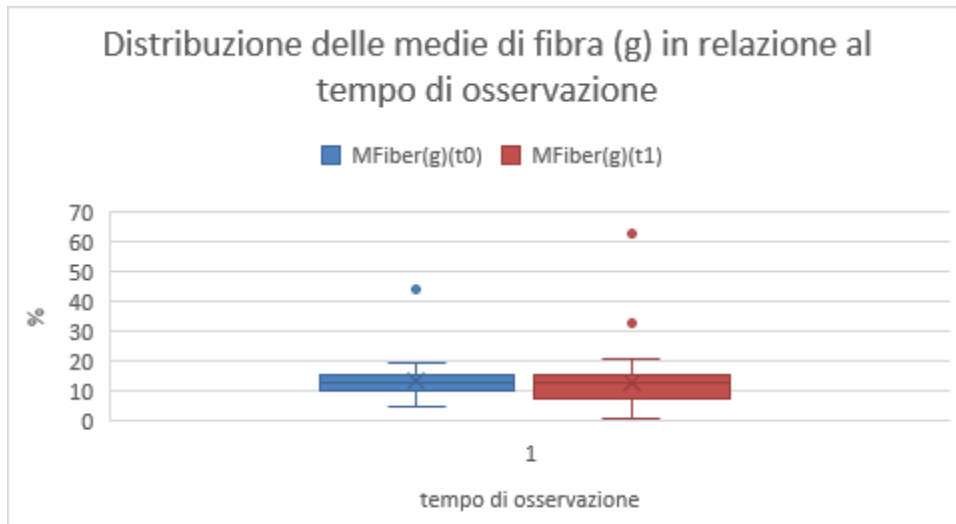


figura 19. Grafico della distribuzione delle medie si fibra (g) in relazione al tempo di osservazione

Il colesterolo introdotto in mg prima del lockdown è di 238,37 mg, la mediana 202 mg, il primo quartile 138,12 mg e il terzo quartile 284,08 mg; durante il lockdown la media 235,67 mg, la mediana 203,07 mg, il primo quartile è 165,31 mg e il terzo quartile 326,13 mg. La distribuzione della variabile dei dati raccolti nel periodo di lockdown ha una ampia variabilità, poiché viene influenzata dagli estremi della distribuzione, ovvero da i soggetti che hanno assunto un quantitativo minimo di colesterolo al giorno e dai soggetti che hanno assunto un quantitativo elevato di colesterolo nella dieta al giorno (figura 20).

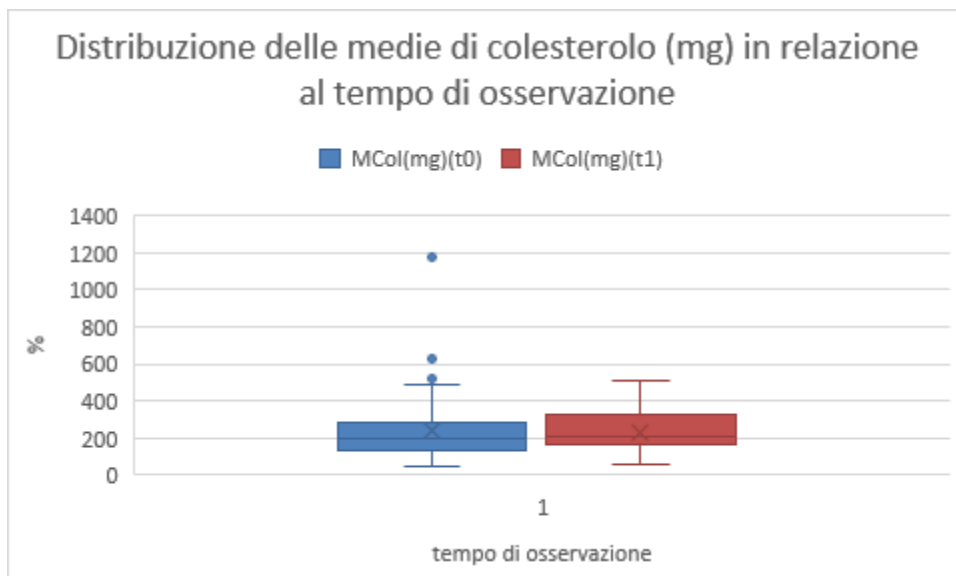


Figura 20. Grafico della distribuzione delle medie di colesterolo (mg) in relazione al tempo di osservazione

5. Conclusione

I dati che abbiamo ricavato oltre ad essere stati utili per confrontare il fenomeno in due momenti differenti, ovvero prima del lockdown e durante il lockdown sono importanti per verificare se i ragazzi sottoposti allo studio rispettino i dettami delle linee guida ISPAD 2014, fondamentali per la corretta alimentazione in coloro che hanno questa patologia e per il controllo glicemico.

Prima del lockdown tutti i valori medi in percentuale rispettavano le linee guida ISPAD 2014, fatta eccezione per i carboidrati in particolare gli zuccheri semplici e per la fibra.

I carboidrati assunti dai ragazzi in percentuale prima del lockdown erano mediamente 43,18%, questo valore non raggiunge il 50% dichiarato dalle linee guida come percentuale minima per una corretta alimentazione.

Gli zuccheri semplici introdotti in percentuale prima del lockdown invece sono eccessivi, infatti mediamente sono 11,43%, un valore più alto di quello consigliabile di 10%.

La fibra assunta nell'alimentazione dei ragazzi prima del lockdown è in media 13,43g, anche in questo caso non si raggiunge la quota prestabilita dalle linee guida di 30g.

Durante il lockdown l'alimentazione è cambiata nel nostro campione di ragazzi, anche se generalmente si è attenuta a quello che le linee guida ISPAD 2014 consigliano.

Anche in questo caso però ci sono delle eccezioni che sono importanti da valutare: gli acidi grassi saturi, i carboidrati, gli zuccheri semplici e la fibra.

Gli acidi grassi saturi durante il lockdown hanno subito un importante aumento rispetto a prima di essa, la media è di 10,78% e supera il valore cut-off che le linee guida impongono del 10%.

I carboidrati pur se durante il lockdown sono aumentati, la media è di 44,59% non raggiunge il valore minimo imposto.

Gli zuccheri semplici durante questo periodo sono comunque rimasti più alti del 10% imposto dalle linee guida anche se hanno subito una leggera diminuzione, infatti la media è di 10,27%.

Per quanto riguarda la fibra anche in tempo di lockdown i valori sono molto più bassi di 30 g, la media delle anamnesi è infatti di 13,30 g.

In conclusione i ragazzi del nostro campione durante il lockdown hanno mantenuto gli errori che facevano prima di questo periodo andando anche ad ampliarli come accaduto per gli acidi grassi saturi dove c'è stato un peggioramento.

BIBLIOGRAFIA:

1. OMS (organizzazione mondiale della sanità)-Diabete di tipo 1

2. Direzione generale della Sanità Servizio Sistema informativo, Osservatorio epidemiologico umano, controllo di qualità e gestione del rischio Osservatorio Epidemiologico Regionale- Il Registro del diabete tipo 1 in età pediatrica in Sardegna
3. Incarni M, Baroni MG, Endocrinologia, dipartimento di medicina sperimentale, Università sapienza di Roma, Roma endocrinologia e diabete, dipartimento di scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università di Cagliari; Cagliari. La patogenesi immune del diabete di tipo 1. *G Ital Diabetol Metab* 2016;36:181-188
 ,Vatanen T, Franzosa EA, Schwager R, Tripathi S, Arthur TD, Vehik K, Lernmark Å, Hagopian WA, Rewers MJ, She JX, Toppari J, Ziegler AG, Akolkar B, Krischer JP, Stewart CJ, Ajami NJ, Petrosino JF, Gevers D, Lähdesmäki H, Vlamakis H, Huttenhower C, Xavier RJ. The human gut microbiome in early-onset type 1 diabetes from the TEDDY study. *Nature*. 2018 Oct;562(7728):589-594. doi: 10.1038/s41586-018-0620-2. Epub 2018 Oct 24
4. Ministero della salute 2018-il diabete di tipo 1
5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2011. *Diabetes Care* 2011 Jan; 34(Supplement 1): S11-S61.
6. Linee guida SID (società italiana diabetologia) 2018
7. Gruppo di studio sul diabete (società italiana Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica). Consensus guidelines: raccomandazioni per l'automonitoraggio e l'autocontrollo in bambini e adolescenti con diabete di tipo 1.
8. Marion J Franz, John P Bantle, Christine A Beebe, John D Brunzell, Jean-Louis Chiasson, Abhimanyu Garg, Lea Ann Holzmeister, Byron Hoogwerf, Elizabeth Mayer-Davis, Arshag D Mooradian, Jonathan Q Purnell, Madelyn Wheeler, American Diabetes Association -Nutrition principles and recommendations in diabetes
9. Joyce Green Pastors 1, Marion J Franz , Hope Warshaw , Anne Daly , Marilyn S Arnold-How effective is medical nutrition therapy in diabetes care?
10. ANDID-la gestione del paziente diabetico
11. Marion J Franz, John P Bantle, Christine A Beebe, John D Brunzell, Jean-Louis Chiasson, Abhimanyu Garg, Lea Ann Holzmeister, Byron Hoogwerf, Elizabeth Mayer-Davis, Arshag D Mooradian, Jonathan Q Purnell, Madelyn Wheeler, American Diabetes Association- Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications *Diabetes Care* 2003 Jan;26 Suppl 1:S51-61. doi: 10.2337/diacare.26.2007.s51 *Diabetes Care*: 2003 Jan;26 Suppl 1:S51-61. doi: 10.2337/diacare.26.2007.s51.
12. Linee guida ISPAD 2014- cura del diabete in nei bambini e negli adolescenti
13. Smart CE, Annan F, Bruno LPC, Higgins LA, Acerini CL. Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 135–153.

14. Maffei C, Morandi A, Ventura E, Sabbion A, Contreas G, Tomasselli F, Tommasi M, Fasan I, Constantini S, Pinelli L. Diet, physical, and biochemical characteristics of children and adolescents with type 1 diabetes: relationship between dietary fat and glucose control. *Pediatr Diabetes* 2011; 13:137–46.
15. Overby NC, Margeirsdottir HD, Brunborg C, Andersen LF, Dahl-Jorgensen K. The influence of dietary intake and meal pattern on blood glucose control in children and adolescents using intensive insulin treatment. *Diabetologia* 2007;50:2044–51.
16. Gorst C, Kwok CS, Aslam S, Buchan I, Kontopantelis E, Myint PK, Heatlie G, Loke Y, Rutter MK, Mamas MA. Long-term Glycemic Variability and Risk of Adverse Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2015 Dec;38(12):2354-69.
17. Virk SA, Donaghue KC, Cho YH, Benitez-Aguirre P, Hing S, Pryke A, Chan A, Craig ME. Association Between HbA1c Variability and Risk of Microvascular Complications in Adolescents With Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Sep;101(9):3257-63.
18. Cara B Ebbeling¹, Janis F Swain, Henry A Feldman, William W Wong, David L Hachey, Erica Garcia-Lago, David S Ludwig. Effects of dietary composition on energy expenditure during weight-loss maintenance. *JAMA* 2012 Jun 27;307(24):2627-34. doi: 10.1001/jama.2012.6607.
19. Johannes F E Mann¹, David D Ørsted¹, Kirstine Brown-Frandsen¹, Steven P Marso¹, Neil R Poulter¹, Søren Rasmussen¹, Karen Tornøe¹, Bernard Zinman¹, John B Buse¹, LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 31;377(9):839-848.
20. LARN 2018 (livelli di assunzione di riferimento di nutrienti ed energia per la popolazione italiana)
21. Manuale ANDID-International Dietics and Nutrition Terminology. Un linguaggio condiviso per la pratica clinica
22. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, Garg S, Heinemann L, Hirsch I, Amiel SA, Beck R, Bosi E, Buckingham B, Cobelli C, Dassau E, Doyle FJ 3rd, Heller S, Hovorka R, Jia W, Jones T, Kordonouri O, Kovatchev B, Kowalski A, Laffel L, Maahs D, Murphy HR, Norgaard K, Parkin CG, Renard E, Saboo B, Scharf M, Tamborlane WV, Weinzimer SA, Phillip M. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017 Dec;40(12):1631-1640.
23. Beck RW, Connor CG, Mullen DM, Wesley DM, Bergenstal RM. The Fallacy of Average: How Using HbA1c Alone to Assess Glycemic Control Can Be Misleading. *Diabetes Care*. 2017 Aug;40(8):994-999
24. Monnier L, Colette C, Wojtusciszyn A, Dejager S, Renard E, Molinari N, Owens DR. Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes. *Diabetes Care*. 2017 Jul;40(7):832-838.

25. Robert P. Hoffman, Department of Pediatrics, The Ohio State University, The Research Institute at Nationwide Children's Hospital, 700 Children's Drive, ED422, Columbus, OH 43205, USA. Glycemic variability predicts inflammation in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016 Oct 1; 29(10): 1129–1133.doi: 10.1515/jpem-2016-0139.
26. 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* 2006;295: 1681–1687
27. Di Dalmazi, Guido; University of Bologna, Maltoni, Giulio; University of Bologna Bongiorno, Claudio; University of Bologna Tucci, Lorenzo; University of Bologna Di Natale, Valeria; University of Bologna Moscatiello, Simona; University of Bologna Laffi, Gilberto; University of Bologna Pession, Andrea; University of Bologna Zucchini, Stefano Pagotto, Uberto; University of Bologna. of the effects of lockdown due to covid-19 on glucose patterns among children, adolescents, and adults with type-1 Diabetes: ACGM Study. *Bmj Open Diabetes Research & Care.* 22 jun 2020. Bmjdr-2020-001664
28. Beck RW, Connor CG, Mullen DM, Wesley DM, Bergenstal RM. The Fallacy of Average: How Using HbA1c Alone to Assess Glycemic Control Can Be Misleading. *Diabetes Care.* 2017 Aug;40(8):994-999
29. Anja Kroke Friederich Manz Mathilde Kersting Thomas Remer Wolfgang Sichert-Hellert Ute Alexy Michael J. Lentze. The DONALD Study .History, current status and future perspectives. *European Journal Nutrition* (2004) 43 : 45–54
30. Sette S, Le Donne C, Piccinelli R, Mistura L, Ferrari M, Leclercq C; INRAN-SCAI 2005–06 study group. The third National Food Consumption Survey, INRAN-SCAI 2005-06: major dietary sources of nutrients in Italy. *Int J Food Sci Nutr.* 2013 Dec;64(8):1014-21