



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

CORSO DI LAUREA IN DIETISTICA

**PROTOCOLLO SwEET1:
ELABORAZIONE E STUDIO DELL'EFFICACIA DI
PRODOTTI DOLCI DA FORNO A BASSO INDICE
GLICEMICO IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA
DIABETE MELLITO DI TIPO 1**

Tesi di Laurea in **Scienze Tecniche Applicate 5**

Relatrice:

Prof.ssa Maria Letizia Petroni

Presentata da

Michela Borghi

Correlatore:

Dott. Giulio Maltoni

Sessione I
26 Novembre 2024
Anno accademico 2023/2024

INDICE

ABSTRACT.....	4
1. DIABETE MELLITO DI TIPO 1	5
1.1 DIABETE MELLITO: DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE	5
1.2 EZIOPATOGENESI E EPIDEMIOLOGIA DEL T1D.....	5
1.2.1 DIABETE AUTOIMMUNE LATENTE NEGLI ADULTI	6
1.3 CRITERI DIAGNOSTICI.....	7
1.4 MONITORAGGIO GLICEMICO E TARGET TERAPEUTICI	8
1.5 TRATTAMENTO INSULINICO	10
1.6 EDUCAZIONE TERAPEUTICA	11
1.6.1 ATTIVITÀ FISICA	12
2. TECNOLOGIA E DIABETE.....	15
2.1 MONITORAGGIO GLICEMICO CONTINUO (CGM)	16
2.2 SOMMINISTRAZIONE CONTINUA SOTTOCUTANEA DI INSULINA (CSII)	18
2.3 SISTEMI DI SOMMINISTRAZIONE AUTOMATIZZATA DI INSULINA (AID) ...	20
2.3.1 TANDEM T:SLIM X2 CON TECNOLOGIA CONTROL- IQ™.....	21
3. GESTIONE NUTRIZIONALE E RUOLO DEL DIETISTA NEL PAZIENTE PEDIATRICO CON T1D.....	24
3.1 CONTEGGIO DEI CARBOIDRATI	24
3.2 FATTORI INFLUENZANTI L'ANDAMENTO GLICEMICO POSTPRANDIALE ..	26
3.2.1 INDICE GLICEMICO (IG) E CARICO DI CARBOIDRATI (CL)	26
3.2.2 CONTENUTO DI LIPIDI E PROTEINE	28
3.2.3 ESERCIZIO FISICO.....	29
3.2.4 ADOLESCENZA.....	30

4. PROTOCOLLO SwEET1.....	33
4.1 OBIETTIVI DELLO STUDIO.....	33
4.2 PAZIENTI.....	33
4.2.1 AMPIEZZA DEL CAMPIONE E POTENZA STATISTICA.....	34
4.3 METODI	35
4.4 MATERIALI	36
4.4.1 EDULCORANTI	37
4.4.2 ARABINOXILANI.....	40
4.4.3 FARINE.....	42
4.5 CONCLUSIONI	43
 BIBLIOGRAFIA.....	 44

ABSTRACT

Il diabete mellito di tipo 1 (T1D) è una delle malattie croniche pediatriche più comuni a livello globale ed è una patologia autoimmune che provoca la distruzione delle β -cellule pancreatiche, portando a un deficit totale nella produzione di insulina.

I pazienti devono seguire un complesso regime terapeutico, comprendente somministrazione di insulina, monitoraggio glicemico e conteggio dei carboidrati, per raggiungere gli obiettivi terapeutici, garantire una buona qualità di vita e ridurre il rischio di complicanze. Nonostante gli sviluppi tecnologici nel settore, non esistono ancora dispositivi che non necessitino di gestione della malattia da parte del paziente; pertanto, la terapia nutrizionale personalizzata e il conteggio dei carboidrati sono fondamentali per un efficace controllo glicemico postprandiale, nonostante risulti molto complesso a causa dei numerosi fattori influenti.

Il protocollo SwEET1 è uno studio prospettico controllato randomizzato in crossover, non in cieco e monocentrico, finalizzato a valutare l'efficacia di prodotti da forno dolci appositamente elaborati a basso indice glicemico per contenere l'escursione glicemica post-consumo, in relazione alla necessità di bolo e basale. Lo studio coinvolge adolescenti con T1D in trattamento con il sistema AHCL Tandem t:slim X2 con tecnologia Control-IQ™, seguiti presso l'ambulatorio di Diabetologia Pediatrica dell'Unità Operativa di Pediatria - Lanari dell'Ospedale Sant'Orsola Malpighi di Bologna.

L'elaborazione del prodotto, che si svolgerà presso il CFPA di Casargo, avrà inizio a gennaio 2025; l'obiettivo è sviluppare una formulazione che integri vari aspetti qualitativi e quantitativi, come l'indice glicemico (IG), il carico glicemico (CL) e i contenuti di proteine e lipidi. Questo approccio permetterà ai pazienti di gestire il consumo del prodotto tramite le funzioni dei sistemi AID attualmente disponibili, semplificando la gestione della malattia e riducendo la necessità di un intervento diretto.

1. DIABETE MELLITO DI TIPO 1

1.1 DIABETE MELLITO: DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE

Il diabete mellito è un disturbo metabolico caratterizzato da iperglicemia cronica, dovuto a un deficit della secrezione di insulina, della sua azione o entrambe le condizioni. ^{1,2}

I dati riportavano la presenza di 171 milioni di persone affette da diabete nel 2000 e le stime indicano che si arriverà a 366 milioni di casi nel 2030. ³

I casi di diabete possono essere classificati in differenti categorie cliniche, basate su un ampio spettro di caratteristiche, tra cui quelle genetiche, metaboliche e patofisiologiche. ^{1,2} La classificazione, importante per determinare la terapia adeguata, distingue in: ²

- Diabete di tipo 1
- Diabete di tipo 2
- Diabete gestazionale
- Tipologie specifiche di diabete legate ad altre cause ^{2,4}

1.2 EZIOPATOGENESI E EPIDEMIOLOGIA DEL T1D

Il diabete mellito di tipo 1 (T1D) è caratterizzato dalla distruzione delle β -cellule pancreatiche su base autoimmune, con conseguente deficit completo della produzione endogena di insulina da parte delle stesse β -cellule. ^{1,2,4}

Esso si caratterizza per l'esordio in età giovanile; infatti, comprende più del 90% dei casi di diabete in età pediatrica ed è fra le più comuni malattie croniche pediatriche a livello globale. ¹

Nel 2021 al mondo, sono state stimate 108.300 nuove diagnosi in età inferiore a 15 anni e 651.700 pazienti pediatrici affetti dalla malattia. ^{1,5}

L'insorgenza della malattia avviene progredendo attraverso vari stadi clinici con un ritmo variabile a livello interindividuale. ^{1,2,6} L'andamento risulta più aggressivo in giovane età, mentre l'insorgenza progredisce più lentamente negli adulti. ⁷

Gli stadi di sviluppo della malattia sono distinti in:

- Stadio 1, determinato dalla distruzione delle β -cellule per una reazione di autoimmunità, tuttavia la condizione è accompagnata da normoglicemia e assenza di sintomi clinici.
- Stadio 2, con progressione in disglycemia, nonostante la persistente assenza di sintomi clinici.
- Stadio 3, determinato dall'insorgenza della malattia sintomatica. ^{1,2,6,7}

Pertanto, la distruzione β -cellulare inizia mesi o anni prima della manifestazione dei sintomi clinici, che consentono più facile diagnosi della malattia stessa. ⁶

Il rischio di T1D nella popolazione generale è dello 0,4%. ¹ Il meccanismo scatenante l'autoimmunità non è compreso chiaramente, sebbene si ritenga sia la conseguenza dell'effetto di uno o più fattori ambientali in soggetti con una predisposizione genetica alla base. ^{1,2,7}

Il rischio genetico è maggiormente significativo negli esordi giovanili, mentre i fattori ambientali impattano di più nel corso della vita. ^{1,7}

I geni coinvolti nell'insorgenza della malattia sono numerosi; una storia familiare di malattia aumenta notevolmente il rischio di sviluppare T1D. Nonostante ciò, più del 90% dei soggetti affetti non ne presentano storia familiare nota. ^{1,7} Anche una storia familiare di altre malattie autoimmuni, quali malattia celiaca o tiroidite autoimmune, può aumentare il rischio. ^{1,2,7}

I fattori ambientali coinvolti nella patogenesi sono numerosi e non ben definiti; tra essi, sono stati identificati: infezioni, fattori nutrizionali, sovrappeso e obesità, cambiamenti nel microbioma e fattori chimici. ^{1,7}

Sono state riscontrate importanti differenze d'incidenza e prevalenza a livello geografico e sembra che anche l'etnia abbia un ruolo; i tassi maggiori sono rilevati in Nord Europa, dove il Paese con maggior incidenza risulta essere la Finlandia, mentre i più bassi sono riscontrati nel Sud-Est Asiatico. ^{1,7,5}

Sesso maschile e femminile sono egualmente a rischio, nonostante tenda a esserci una maggioranza maschile di soggetti affetti in popolazioni con un'elevata incidenza. Inoltre, l'incidenza aumenta all'aumentare dell'età, con un picco intorno all'età di 10-14 anni. ^{1,7}

Attualmente, si sta osservando un trend di aumento dell'incidenza, con un incremento del 3-4% all'anno; contestualmente, è stato notato anche un calo dell'età di picco. ^{1,7,5}

In base ai dati rilevati nel 2021, i quali indicano una prevalenza globale di 8,4 milioni di persone affette dalla malattia, si stima di arrivare a 13,5-17,4 milioni di soggetti affetti nel 2040. ^{1,5,7}

1.2.1 DIABETE AUTOIMMUNE LATENTE NEGLI ADULTI

Il LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults), anche noto come diabete di tipo 1.5, è una forma della malattia che presenta in concomitanza caratteristiche del T1D e del T2D; si tratta di una forma di diabete autoimmune progressivo con esordio nell'adulto. ^{2,8}

La comparsa tardiva dei sintomi e l'iniziale indipendenza dall'insulina lo associano al T2D, tuttavia, la patofisiologia su base autoimmune e la presenza di autoanticorpi contro le β -cellule pancreatiche lo correlano e determinano la sua classificazione come T1D. I tre criteri fondamentali per identificare il LADA riguardano:

- Età superiore ai 30 anni
- Presenza di autoanticorpi contro le β -cellule

- Assenza di dipendenza da insulina per almeno sei mesi dopo la diagnosi ^{8,9}

Esso è responsabile del 3-11% dei casi di diabete in età adulta. ⁸

All'insorgenza, l'assenza di dipendenza insulinica lo rende più simile al T2D, infatti, la lenta distruzione autoimmune delle β -cellule comporta una lunga durata di capacità secretoria di insulina. Nonostante ciò, il progressivo declino della funzionalità β -cellulare determina un aggravarsi della condizione fino a rendere necessaria la terapia insulinica come nel T1D, la quale, però, può richiedere l'avvio dai sei mesi seguenti la diagnosi. Pertanto, il LADA presenta un carico immunogenetico ridotto e un deterioramento β -cellulare più lento, con conseguenti valori di peptide-C più elevati. ^{2,4,8}

Gli autoanticorpi che caratterizzano il LADA sono gli stessi associati al T1D; i GADA (anticorpi contro la decarbossilasi dell'acido glutammico) si presentano nelle fasi iniziali e persistono per un periodo prolungato, pertanto risultano essere uno dei criteri immunologici più sensibili per la diagnosi. ^{8,9}

1.3 CRITERI DIAGNOSTICI

La diagnosi viene effettuata soprattutto sulla base della misurazione del livello di glucosio plasmatico e sulla presenza o meno di sintomi caratteristici. ¹⁻³

L'esordio in età pediatrica è spesso accompagnato da sintomi, quali:

- Poliuria
- Polidipsia
- Nicturia
- Enuresi
- Calo ponderale
- Polifagia
- Affaticamento
- Disturbi comportamentali (riduzione delle prestazioni scolastiche e cambiamenti dell'umore)
- Visione offuscata
- Rallentamento della crescita
- Candidosi perineale ¹⁻³

Se l'iperglicemia perdura nel tempo, la condizione può aggravarsi in chetoacidosi diabetica (DKA) oppure, in un numero minore di casi, in sindrome iperosmolare non chetotica (NKHS), entrambe condizioni che possono portare al coma diabetico. ¹

In presenza di sintomi caratteristici e glicemia ≥ 200 mg/dl, si può effettuare diagnosi di diabete.

1-3

Anche altre modalità di valutazione del livello di glucosio plasmatico, che presentano valori di cut-off specifici, possono essere utili alla diagnosi:

- Glucosio plasmatico a digiuno (FPG) ≥ 126 mg/dl
- Glicemia 2 ore post-carico orale di glucosio durante OGTT (2-h PG) ≥ 200 mg/dl ^{1-3,10}
- Emoglobina glicata (HbA1c) $\geq 6,5\%$ ^{1-3,10,11}

In caso il quadro diagnostico non appaia chiaramente (ad esempio, negli adolescenti obesi) o per confermare il tipo di diabete, si valutano i marcatori autoimmuni associati al T1D, comprendenti:

- Autoanticorpi contro la decarbossilasi dell'acido glutammico (GAD, come GAD65)
- Autoanticorpi contro l'insulina (IAA)
- Autoanticorpi contro l'antigene insulare tirosin-fosfatasi 2 (IA-2)
- Autoanticorpi contro il trasportatore di zinco 8 delle β -cellule (ZnT8)
- Autoanticorpi contro le cellule delle isole pancreatiche (ICA) ^{1,2}

Gli autoanticorpi associati al diabete sono un importante strumento diagnostico in quanto la presenza di uno o più di questi conferma la diagnosi. Di fatto, la necessità di terapia insulinica non classifica il tipo di diabete, poiché il trattamento può essere richiesto in soggetti con qualsiasi forma di malattia in base alle diverse fasi della stessa; i marcatori, caratterizzanti la patofisiologia sottostante, di conseguenza, permettono di effettuare distinzione di T1D da T2D e forme monogeniche. In assenza di autoanticorpi specifici, si deve considerare la possibilità che si tratti di altre forme di diabete. ^{1,2}

I marcatori risultano presenti sin dallo stadio 1 (definito dalla presenza di due o più di questi autoanticorpi e normoglicemia) e ancora prima della comparsa dei sintomi, pertanto, se individuati prima della comparsa della malattia clinica, ne sono possibili predittori. ²

1.4 MONITORAGGIO GLICEMICO E TARGET TERAPEUTICI

Il monitoraggio glicemico è parte fondamentale della strategia terapeutica, al fine di mantenere un buon controllo metabolico e ridurre il rischio di ipoglicemie. ¹²

Un'ottimizzazione del controllo glicemico riduce il rischio di complicanze a breve e a lungo termine, soprattutto per quanto riguarda le complicanze vascolari; inoltre, nei pazienti pediatrici, comporta importanti benefici verso eventuali danni allo sviluppo e alla struttura cerebrale. Attraverso il monitoraggio della glicemia e l'interpretazione dei risultati risulta

possibile mettere in atto un intervento terapeutico migliorativo; i pazienti affetti da diabete vengono educati in merito all'automonitoraggio glicemico da parte del personale sanitario, in quanto parte fondamentale dell'educazione terapeutica.^{10,12-16}

Le modalità disponibili di misurazione della glicemia sono varie e la valutazione di quanti più dati disponibili in associazione tra loro permette di effettuare un'analisi più accurata dell'andamento terapeutico.¹⁴

L'emoglobina glicata (HbA1c) permette una misurazione indiretta del valore medio di glicemia nei tre mesi precedenti, ma non permette di valutare variazioni glicemiche, ipoglicemie e andamento glicemico. Il target terapeutico associato all'HbA1c è < 53 mmol/mol ($< 7\%$).^{2,4,12,14,17}

Un valore di HbA1c in target dovrebbe riflettere delle misurazioni della glicemia capillare (SMBG) in un range 70-180 mg/dl; la rilevazione viene effettuata attraverso l'ausilio di uno strumento, il glucometro, con le relative strisce di lettura, nonché un dispositivo per la puntura (lancetta) per creare una soluzione di continuo sulla pelle.^{2,4,14}

Nella pratica clinica, si raccomanda di effettuare la rilevazione prima di ogni pasto, dopo i pasti principali, prima di andare a letto, prima di svolgere esercizio fisico, in sospetto di ipoglicemie e in seguito alla loro eventuale correzione, nonché prima di guidare. Le rilevazioni nei momenti raccomandati permettono al paziente di aggiustare il dosaggio insulinico in base al valore di glicemia e al consumo di carboidrati previsto.^{2,4}

Inoltre, è possibile misurare la concentrazione di glucosio nel liquido interstiziale attraverso dispositivi di rilevazione continuativa (CGM), offrendo, così, molti dati riguardo l'andamento glicemico.^{2,4,10,12,14}

Sebbene l'HbA1c fosse considerata il gold standard di valutazione, essa è stata ormai superata, in quanto i CGM permettono di determinare il tempo passato in ogni range glicemico, rendendo possibile una valutazione più ampia e accurata dell'andamento del singolo paziente; infatti, l'HbA1c riflette i livelli medi di glucosio, tuttavia, un'elevata variabilità glicemica può mascherare alterazioni dei valori di glicemia.^{2,12,14,17,18}

Il time in range (TIR) indica il tempo percentuale trascorso nel range glicemico 70-180 mg/dl ed ha un obiettivo terapeutico $> 70\%$.^{2,14,17} Di conseguenza, gli altri valori si classificano in:

- Time below range (TBR): se < 70 mg/dl, $< 4\%$; se < 54 mg/dl, $< 1\%$.
- Time above range (TAR): se > 180 mg/dl, $< 25\%$; se > 250 mg/dl, $< 5\%$.^{2,14}

Nel caso in cui i dati del CGM non siano disponibili e l'HbA1c non rifletta realmente la glicemia, si può eseguire la valutazione della fruttosammina, ovvero la misurazione delle proteine sieriche glicate; l'emivita delle proteine sieriche è più breve rispetto a quella degli

eritrociti (ad esempio, l'emivita dell'albumina è di 20 giorni), pertanto, il loro grado di glicazione valuta la concentrazione di glucosio plasmatico nelle 2-3 settimane precedenti e riflette maggiormente le alterazioni a breve termine.¹⁴

Un'ulteriore alternativa per indagare la variabilità glicemica può essere la valutazione dell'1,5-ano-glucitolo (1,5-AG), la quale riflette le concentrazioni di glucosio plasmatico nei 2-14 giorni precedenti; un'alta concentrazione di glucosio circolante ed escursioni iperglicemiche correlano con valori bassi di 1,5-AG.¹⁴

1.5 TRATTAMENTO INSULINICO

La terapia insulinica è il trattamento salvavita dei pazienti con T1D, in quanto va a sostituire la mancata produzione endogena di insulina che è tratto identitario della malattia.^{2,19} L'obiettivo del trattamento è il mantenimento della normoglicemia, tuttavia, il raggiungimento è estremamente complesso in quanto non esiste un criterio terapeutico applicabile univocamente a ogni individuo.^{10,19}

La dose insulinica necessaria a un soggetto in età pediatrica non è statica, ma in continuo cambiamento in relazione a crescita e cambiamenti ormonali. Per tal motivo, questi pazienti necessitano di un piano terapeutico personalizzato, dinamico e pronto a fronteggiare numerosi fattori influenti.^{10,19,20}

La somministrazione di insulina esogena è strutturata in modo tale da mimare il più fedelmente possibile la secrezione fisiologica delle β -cellule, secondo lo schema basal-bolus (o multiple daily insulin injection, MDI).^{2,12,19}

Questo schema prevede la somministrazione di una quota di insulina basale, mediante una singola (o duplice) somministrazione giornaliera di tipologie di farmaco ad azione prolungata, oppure, tramite la continua infusione con microinfusore. Essa vuole simulare la continua secrezione delle β -cellule durante periodi di digiuno, quali quello notturno o interprandiale.^{12,19} Questa quota costante di insulina è fondamentale per arrestare la chetogenesi e la glicogenolisi epatica; essa rappresenta circa il 30-45% della dose totale giornaliera.¹⁹

La componente bolus dello schema, invece, viene somministrata con il fine di coprire l'escursione glicemica ai pasti o per effettuare correzioni della glicemia.^{2,12,19}

Essa è costituita da una formulazione di insulina ad azione rapida (RAI) che deve essere somministrata 10-15 minuti o immediatamente prima del pasto; l'insulina mima l'azione delle β -cellule, le quali rilasciano l'ormone rapidamente in una prima fase, seguito da una seconda fase di rilascio più lento. Le RAI sono utilizzate anche nei microinfusori.^{2,10,12,19,21}

La dose di insulina somministrata ai boli costituisce circa il 55-70% della dose totale giornaliera e viene calcolata in base a:

- Glicemia preprandiale
- Composizione del pasto, soprattutto il contenuto di carboidrati
- Attività fisica prevista nelle ore seguenti ¹⁹

La somministrazione di insulina viene effettuata a livello sottocutaneo con l'ausilio di fiale e siringhe, apposite penne con eventuali dispositivi associati oppure microinfusori. ^{2,12,19,22}

Le zone d'iniezioni sono addome, gluteo, coscia e parte superiore del braccio; è importante ruotare le zone per evitare si formino lipodistrofie, lipoipertrofie, o, raramente, lipoatrofie. L'ago indicato è quello con lunghezza 4 mm, soprattutto nei pazienti pediatrici, e deve essere inserito perpendicolarmente alla cute. ^{2,10,19,22}

La terapia insulinica secondo lo schema basal-bolus offre un'importante flessibilità nello stile di vita del paziente. ^{12,19}

1.6 EDUCAZIONE TERAPEUTICA

Il paziente affetto da T1D deve seguire un complesso regime terapeutico, che comprende la somministrazione di insulina, il monitoraggio glicemico e la quantificazione dei pasti per il conteggio dei carboidrati, nonché una regolare attività fisica e un piano di screening per le complicanze. ¹²

Vista la complessità del trattamento, i pazienti e i loro familiari o caregivers devono ricevere un'educazione adeguata e continua sin dalla diagnosi, che tratti tutti gli elementi compresi nel regime terapeutico. ^{12,16,23}

Il percorso di cura ha il fine d'incrementare le abilità necessarie per gestire tutti gli aspetti caratterizzanti la malattia, poiché il self-management in un paziente con T1D richiede la padronanza di una serie di competenze. ^{12,24}

L'educazione terapeutica è solitamente fornita al paziente tramite un setting ambulatoriale, nel quale viene strutturato un percorso personalizzato da parte di un team multidisciplinare qualificato, capace di offrire educazione e supporto aggiornati specifici per l'età pediatrica. ^{16,24}

L'obiettivo è di fornire cure che portino il paziente al raggiungimento e al mantenimento dei target terapeutici, una buona qualità di vita, una crescita e uno sviluppo normali e una riduzione del rischio di complicazioni acute e a lungo termine. ^{12,16} Il periodo seguente alla diagnosi è cruciale per iniziare l'educazione e strutturare la gestione ambulatoriale; in seguito, è essenziale

fornire una valutazione regolare e continua durante l'infanzia e l'adolescenza, fino a un programma di transizione alle cure per adulti.^{10,16}

È importante sottolineare che il paziente stesso e la sua famiglia sono membri centrali nel gruppo di cura (Figura 1).^{16,24}

Nel percorso di educazione, deve essere consolidata e verificata la comprensione delle nozioni; inoltre, è importante rinforzare i bambini e le famiglie affinché vedano il diabete come una condizione gestibile, piuttosto che essere definiti dalla malattia stessa, tramite l'utilizzo di un linguaggio che eviti sensi di colpa, stigmatizzazione e vergogna.^{16,25,26}



Figura 1 Modello di assistenza del paziente pediatrico con T1D¹⁶

1.6.1 ATTIVITÀ FISICA

L'attività fisica regolare offre evidenti vantaggi fisici e mentali in tutti i bambini e adolescenti. Difatti, l'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda di effettuare almeno 60 minuti al giorno di attività fisica moderata o vigorosa, principalmente aerobica, durante la settimana; d'incorporare almeno 3 giorni a settimana delle attività aerobiche vigorose o delle attività che

rafforzino muscoli e ossa e limitare il tempo trascorso nel fare attività sedentarie, in particolare quelle davanti a degli schermi.²⁷

L'attività fisica regolare è una componente fondamentale nella gestione del diabete, in quanto, oltre ai benefici riportati nella popolazione generale, comporta ulteriori vantaggi in relazione alla patologia, che comprendono:²⁸

- Riduzione dell'HbA1c
- Miglioramento del profilo di rischio cardiovascolare e del rischio di mortalità prematura associata
- Aumento del fitness cardiovascolare e cardiorespiratorio
- Aumento della massa muscolare e della forza
- Riduzione dell'adiposità
- Aumento della densità minerale ossea
- Miglioramento della sensibilità all'insulina
- Maggiore senso di benessere generale^{28,29}

Nonostante ciò, pochissime persone raggiungono le raccomandazioni generali e, in particolare, i giovani con T1D tendono a essere meno attivi rispetto ai loro coetanei.²⁸

Le ragioni limitanti includono quelle riscontrate nella popolazione generale, quali mancanza di tempo, scarsa motivazione, accesso alle strutture o disabilità; inoltre, si presentano ulteriori difficoltà specifiche legate alla malattia. Esse comprendono episodi ricorrenti di ipoglicemia e la paura associata, livelli elevati di HbA1c e variabilità glicemica, preoccupazioni legate all'immagine corporea, necessità di una pianificazione adeguata, esitazione da parte dei genitori, determinanti sociali della salute e generale mancanza di conoscenze riguardo all'esercizio fisico e al diabete.^{28,30}

L'integrazione dell'attività fisica regolare nella vita dei pazienti è una sfida per il team curante: non esiste un approccio universale, ma deve seguire una modalità graduale e personalizzata.²⁸

Un approccio strutturato nella consulenza all'esercizio, per prima cosa, esplora gli obiettivi di attività fisica personalizzati e tratta la fisiologia dell'esercizio e le escursioni glicemiche previste di conseguenza. In seguito, viene sviluppata una modalità di gestione con l'utilizzo degli strumenti più appropriati che includa il monitoraggio della glicemia, la strategia di dosaggio dell'insulina e il piano di alimentazione, al fine di garantire sicurezza e prevenire ipoglicemie nel corso dell'attività fisica (Figura 2).³¹

Pertanto, si devono indagare aspetti mirati e clinicamente rilevanti fino ad arrivare a un quadro utile per una consulenza efficace, che comprendono:

1. Definizione degli obiettivi personalizzati di attività
2. Confronto sui tipi di esercizio
3. Discussione sul timing dell'attività e l'azione insulinica
4. Contestualizzazione del rischio di ipoglicemia e considerazioni sulla sicurezza
5. Revisione di quanto elaborato e ulteriori aggiustamenti ^{28,31}

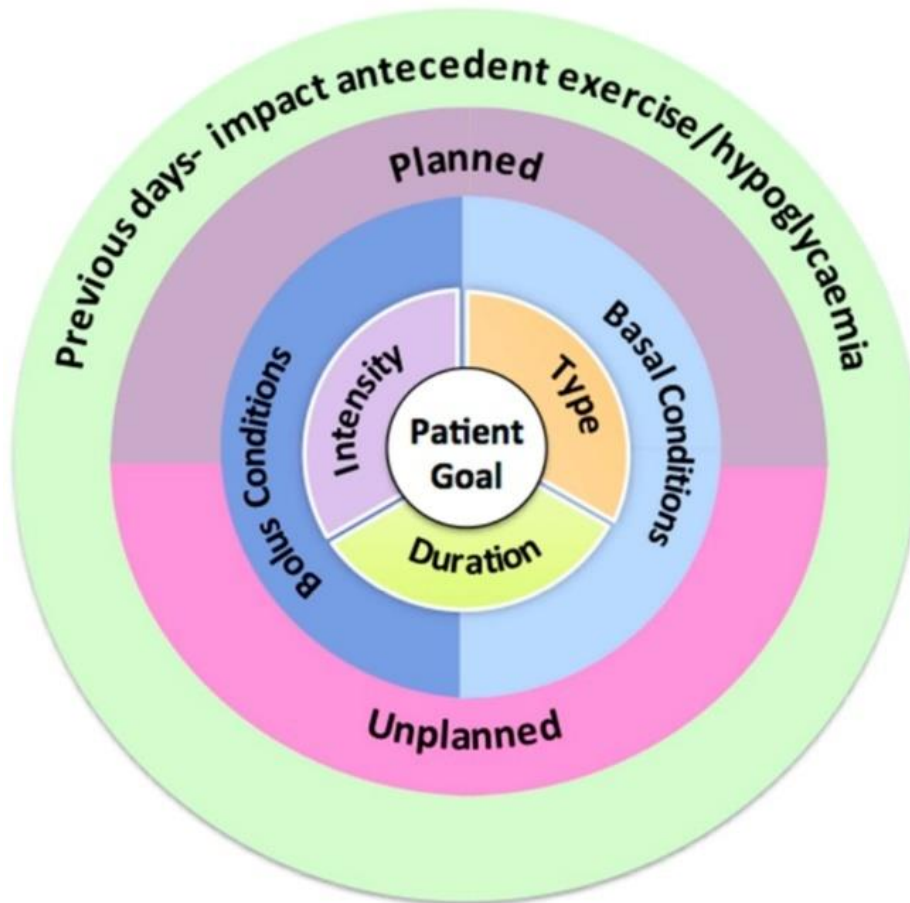


Figura 2 Approccio strutturato per la consulenza all'esercizio ³¹

2. TECNOLOGIA E DIABETE

La tecnologia per il diabete comprende l'insieme di dispositivi e software utilizzati dai pazienti nell'autogestione della patologia. Lo sviluppo di tecnologie per il diabete sta avvenendo molto rapidamente con l'introduzione continua di nuovi approcci e strumenti, tant'è che la ricerca fatica a tenerne il passo (Figura 3).

Si suddivide in due categorie:

- Strumenti per il monitoraggio continuo della glicemia (CGM)
- Pompe per l'infusione continua sottocutanea di insulina (CSII)

Inoltre, queste due tecnologie sono state combinate nello sviluppo di sistemi per la somministrazione automatizzata di insulina (AID, Automated insulin delivery); dove è previsto che la somministrazione del farmaco da parte del microinfusore sia modulata da algoritmi funzionanti sulla base delle informazioni che ricevute dal CGM. ²

La tecnologia dovrebbe essere utilizzata, in quanto, se accompagnata da un'adeguata educazione e supporto nell'uso, può migliorare la salute e la qualità di vita dei pazienti. ^{2,32}

L'utilizzo di tali dispositivi comporta numerosi vantaggi per quanto riguarda il controllo metabolico, tra cui:

- Un miglior controllo dei livelli glicemici con una riduzione della variabilità, come riflesso da una riduzione dell'HbA1c e un aumento del TIR
- Una riduzione del rischio di ipoglicemie e iperglicemie, facilitandone il riconoscimento precoce e un intervento preventivo o correttivo
- Una riduzione del fabbisogno insulinico giornaliero
- Un effetto positivo sulle complicanze a lungo termine, con una riduzione dell'incidenza di retinopatie e di anomalie dei nervi periferici

Inoltre, determinano anche un significativo miglioramento della qualità di vita, legato a una riduzione della paura dell'ipoglicemia e a una maggiore flessibilità nello stile di vita, nonché una maggiore soddisfazione per il trattamento. ^{12,33-36}

In opposizione, vi sono alcuni limiti che sfavoriscono l'utilizzo della tecnologia. Sono ricorrenti problemi con i set d'infusione, tra cui l'occlusione totale o parziale e la dislocazione, che comportano un'interruzione del funzionamento o della somministrazione del farmaco. Possono, inoltre, insorgere problemi a livello cutaneo, dovuti all'esposizione prolungata ai dispositivi, quali lipodistrofie, irritazioni cutanee o infezioni del sito. Altre ragioni limitanti l'adozione, molto comuni in bambini e adolescenti, sono le preoccupazioni relative all'interferenza fisica,

il disagio all'idea di avere un dispositivo sul corpo e insicurezze riguardo l'efficacia terapeutica della tecnologia.^{2,35,36}

Il fattore più importante in questi sistemi è la persona con diabete; infatti, la scelta della tecnologia deve essere personalizzata secondo ciò che è più appropriato per il singolo individuo, poiché avere un dispositivo non porta a risultati positivi a meno che l'individuo non si impegni attivamente nell'utilizzo. È necessario che il team curante supporti il paziente nelle scelte, offrendo formazione e assistenza continua.^{2,34}

È fondamentale che vengano mantenute aspettative realistiche, poiché non disponiamo ancora di tecnologie in grado di eliminare completamente la gestione della malattia da parte del soggetto, sebbene gli strumenti possano sicuramente semplificarla.²

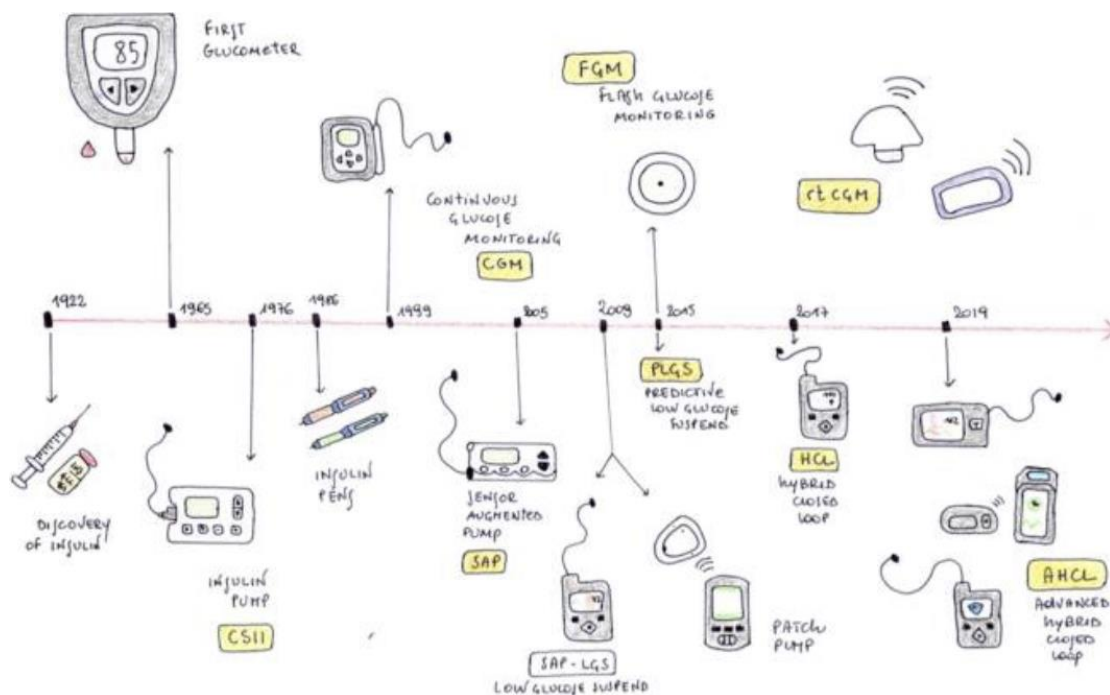


Figura 3 Linea temporale dell'evoluzione delle tecnologie per il diabete³⁷

2.1 MONITORAGGIO GLICEMICO CONTINUO (CGM)

I dispositivi di monitoraggio continuo della glicemia (CGM) rilevano le concentrazioni di glucosio interstiziale attraverso un ago-sensore inserito sottocute che invia i dati ad un'unità esterna; ciò avviene in intervalli di 1-15 minuti grazie all'utilizzo di elettrodi rivestiti di enzimi o tecnologia a fluorescenza. I CGM hanno reso l'utilizzo di glucometri, strisce e lancette per la misurazione della glicemia capillare obsoleto, evolvendo verso una vera e propria modalità innovativa di monitoraggio glicemico.^{34,38}

Il valore di glucosio interstiziale correla bene con quello plasmatico; tuttavia, in caso di fluttuazioni rapide, possono emergere delle discrepanze dovute a un ritardo fisiologico di circa 5-10 minuti del trasferimento di glucosio tra compartimenti, definito “lag time”.³⁹

Mentre dal SMBG si ha una valutazione puntiforme della glicemia, trascurando episodi di iperglicemia e ipoglicemia, in particolare se notturni e/o asintomatici, e fluttuazioni significative, i CGM permettono di monitorare continuamente i livelli di glucosio e forniscono un'ampia gamma d'informazioni sulle variazioni della glicemia nel tempo, favorendo una gestione terapeutica più efficace.^{34,38} Questi dispositivi restituiscono una visualizzazione della glicemia numerica e grafica, infatti riportano il valore attuale di glucosio e la sua tendenza, con frecce che indicano direzione e velocità di variazione.⁴⁰

Dall'analisi dei dati si può indagare come numerosi fattori, tra cui dieta, attività fisica, farmaci e stile di vita, influenzano i livelli glicemici, consentendo di effettuare scelte terapeutiche più informate e aumentando la fiducia nell'autogestione dei pazienti.^{12,34,38}

Inoltre, l'evoluzione di questi dispositivi in termini di maggiore accuratezza, minore necessità di calibrazione, disponibilità, dimensioni, monitoraggio remoto e accettazione da parte degli utenti, hanno fatto sì che, in molti paesi, l'uso di CGM sia diventato lo standard di cura per le persone con T1D e, per questo motivo, dovrebbe essere proposto a tutti i pazienti fin dalla diagnosi.^{38,41}

I dispositivi sono suddivisi in tre categorie:

- CGM ciechi o professionali
- CGM in tempo reale (rtCGM)
- CGM a scansionamento intermittente (isCGM) o Flash³⁸

I CGM ciechi o professionali raccolgono dati glicemici che non sono accessibili all'utente, fornendo informazioni ai professionisti sanitari. Oltre all'uso clinico, vengono impiegati anche in ambito di ricerca per raccogliere dati glicemici retrospettivi e minimizzare potenziali bias.³⁸

I rtCGM visualizzano automaticamente i valori glicemici; inoltre, offrono la possibilità di programmare allarmi quando i livelli di glucosio raggiungono soglie predefinite e segnalano eventuali variazioni rapide. Solitamente, trasmettono i dati glicemici direttamente agli smartphone e le informazioni possono essere archiviate in un server web e utilizzate per il monitoraggio remoto da parte di caregivers e personale medico.³⁸

Gli isCGM non mostrano automaticamente i valori glicemici; viceversa, forniscono i livelli di glucosio solo quando l'utente scansiona il sensore avvicinando un lettore o uno smartphone connessi.³⁸

Quando si valuta se incoraggiare l'uso di tecnologie, è importante considerare gli aspetti psicosociali del paziente e della famiglia per garantire una buona compatibilità con il dispositivo. I CGM si associano a un miglior controllo glicemico e una maggiore soddisfazione nei confronti del trattamento, con conseguenti significative riduzioni del disagio legato al diabete, delle preoccupazioni per l'ipoglicemia e miglioramenti nel benessere generale. Ciò nonostante, in alcuni individui può comportare un aumento dell'ansia, correlato a numero eccessivo di allarmi, preoccupazioni riguardo l'accuratezza e disagio nell'indossare il dispositivo sul corpo.³⁸

La possibilità di monitoraggio da remoto contribuisce anche a migliorare la qualità della vita dei genitori e ridurre lo stress familiare; tuttavia, questo può risultare conflittuale, soprattutto in età adolescenziale, siccome può essere percepito come un eccessivo controllo.^{42,43}

2.2 SOMMINISTRAZIONE CONTINUA SOTTOCUTANEA DI INSULINA (CSII)

La CSII con microinfusore o pompa simula più fedelmente la secrezione fisiologica di insulina, permettendo aggiustamenti della dose più accurati.³⁴

Questi dispositivi somministrano insulina a rapida azione in modo continuo durante il giorno per aiutare a controllare i livelli di glucosio; la maggior parte impiega tubi per erogare il farmaco tramite una cannula, mentre alcuni modelli si applicano direttamente sulla pelle senza l'ausilio di tubi.²

I sistemi CSII sono indicati in tutti i bambini e adolescenti con T1D; in particolare, è da preferirsi nei bambini di età inferiore ai 7 anni perché permette di erogare microdosi di insulina, adeguando la terapia al reale fabbisogno del paziente. L'adozione sin dalla diagnosi risulta essere efficace per il raggiungimento degli obiettivi terapeutici.^{2,34,35}

All'inizio della terapia con CSII, viene valutata la prontezza del paziente e della famiglia, si scelgono il dispositivo e le impostazioni iniziali più appropriate e si effettua un'educazione per la transizione dalla MDI, che tratta l'uso del dispositivo, la gestione di eventuali complicanze e l'introduzione a impostazioni più avanzate.^{2,34} Infatti, è stato dimostrato che i migliori risultati con microinfusori si ottengono nei pazienti seguiti in strutture dotate di un team multidisciplinare completo e con un percorso formativo strutturato.⁴⁴

Con i dispositivi CSII, è possibile programmare differenti velocità d'infusione basale nelle 24 ore, impostando dei tassi basali temporanei differenti rispetto a quello programmato con il fine di conciliare le variazioni quotidiane nella sensibilità insulinica. Ad esempio, si può avere una

diminuzione della somministrazione durante l'attività fisica, un aumento in situazioni di malattia oppure una sospensione completa in situazioni a rischio di ipoglicemia. I differenti schemi basali possono essere preimpostati in via preventiva in vista di situazioni di variazione (ad esempio, durante il ciclo mestruale).^{12,35}

Un'altra funzione permette, in base alla composizione dei pasti, di somministrare in modalità differenti i boli prandiali, quali:

- Bolo standard, che viene somministrato immediatamente e tutto in una volta.
- Bolo prolungato o quadrato, che viene erogato lentamente nel tempo.
- Bolo combinato o ad onda doppia, che combina gli altri profili.^{12,35,45}

Ad esempio, i cibi ad alto contenuto di grassi ritardano l'aumento della glicemia, quindi possono essere gestiti meglio con un bolo prolungato o combinato.³⁵

Alcuni dispositivi hanno integrato un calcolatore di bolo che aiuta nel calcolo della dose di insulina al pasto sulla base della glicemia preprandiale e la quantità di carboidrati nel pasto inseriti dal paziente. Allo stesso tempo, considera una serie di fattori preinseriti, tra cui obiettivo glicemico, fattore di sensibilità insulinica individuale, rapporto insulina:carboidrati, e quantità di insulina ancora attiva. Inoltre, molti microinfusori sono dotati di allarmi che segnalano eventuali malfunzionamenti del dispositivo o del set di infusione.^{12,45}

I dispositivi più avanzati permettono l'interazione dei dispositivi di CSII con CGM secondo varie modalità (Figura 4), quali:

- Funzione Sensor Augmented Pump (SAP), in cui i valori del glucosio interstiziale misurati dal sensore ogni 1-5 minuti vengono inviati alla pompa, la quale non è in grado di modificare il dosaggio di insulina autonomamente, ma fornisce i dati sulla base dei quali il paziente può scegliere di agire regolando manualmente l'erogazione.
- Funzione Low Glucose Suspend (LGS), che adegua la somministrazione insulinica in base ai valori di glucosio ricevuti dal sensore, sospendendo automaticamente l'erogazione se il CGM indica un valore sotto una certa soglia stabilita e il paziente non sta intervenendo. L'interruzione può essere mantenuta per un massimo di 2 ore.
- Funzione Predictive Low Glucose Suspend (PLGS), che è in grado di interrompere l'infusione se si predice un'ipoglicemia e di riavviarla a rischio ridotto.^{34,35}

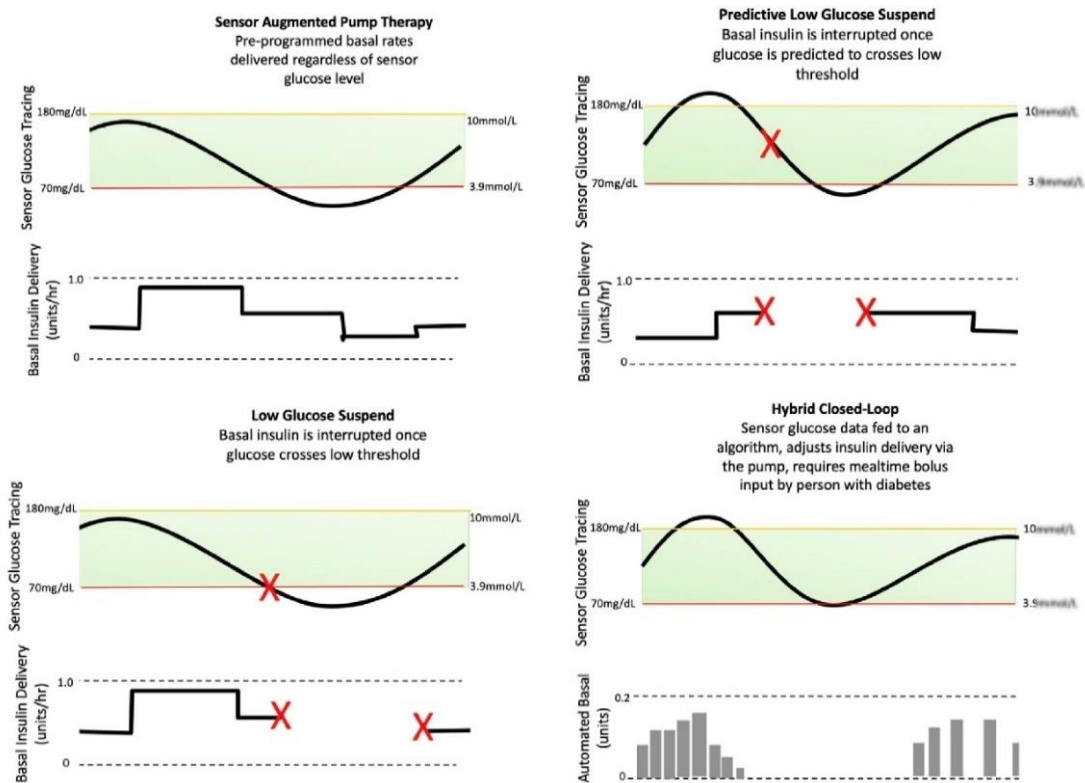


Figura 4 Erogazione basale in base all'andamento glicemico in funzioni SAP, LGS, PLGS e sistemi HCL ³⁵

2.3 SISTEMI DI SOMMINISTRAZIONE AUTOMATIZZATA DI INSULINA (AID)

I sistemi AID sono l'ultimo step dell'evoluzione tecnologica per il diabete e vengono anche definiti come “pancreas artificiale ibrido”; sono dotati di un algoritmo che aumenta o diminuisce l'erogazione di insulina in base ai livelli e trend del glucosio letti dal CGM, simulando così il meccanismo fisiologico (Figura 5). ²

Tra i sistemi AID attualmente disponibili vi sono gli Hybrid Closed Loop (HCL), i quali regolano la somministrazione basale in tempo reale con l'obiettivo di mantenere la glicemia nel range, e gli Advanced Hybrid Closed Loop (AHCL), che, oltre a regolare l'infusione basale, sono in grado di somministrare automaticamente dei piccoli boli correttivi, al fine di gestire il rialzo glicemico interprandiale. ^{2,35}

Tutti questi sistemi richiedono l'inserimento manuale della quantità di carboidrati consumati e delle stime qualitative dei pasti per poter calcolare le dosi prandiali; sono definiti “ibridi” perché richiedono ancora l'intervento del paziente al momento del pasto. Di conseguenza, la comunicazione dei pasti al dispositivo da parte dell'individuo è d'importanza fondamentale e deve essere enfatizzata nell'educazione terapeutica. ^{2,35}

Attualmente non sono ancora disponibili dei sistemi che non necessitino di alcuna azione da parte del paziente, tuttavia, è quello che si mira a raggiungere in futuro con un sistema di erogazione di sola insulina oppure a erogazione doppia combinata dell'insulina con un altro ormone.^{33,35}

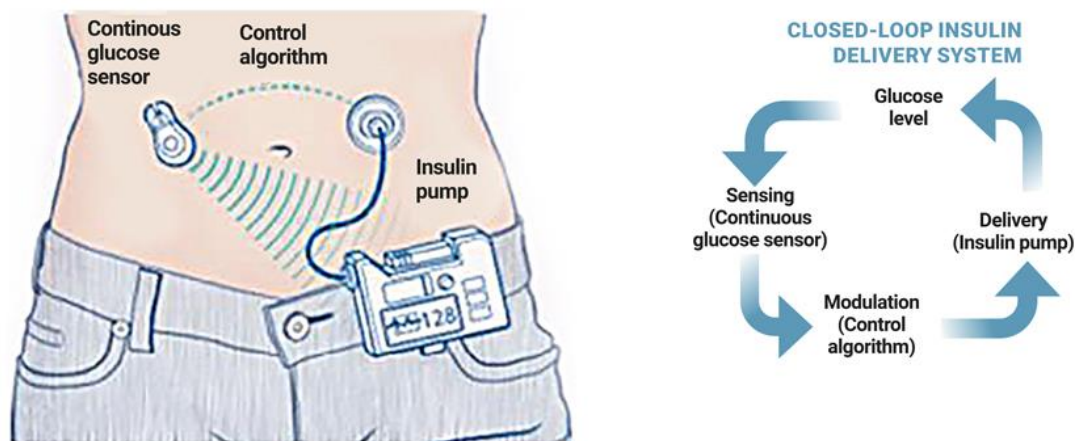


Figura 5 Componenti e meccanismo di azione di un sistema AID⁴⁶

2.3.1 TANDEM T:SLIM X2 CON TECNOLOGIA CONTROL- IQ™

Il Tandem t:slim X2 con tecnologia Control-IQ (CIQ) (Tandem Diabetes Care, San Diego, CA, USA) è un sistema AHCL di seconda generazione in commercio dal 2016.

Si compone di:

- Pompa insulinica T:slim X2
- Sensore CGM Dexcom
- Algoritmo di controllo predittivo CIQ^{47,48}

La pompa per insulina t:slim X2 svolge la funzione di somministrazione sottocutanea di insulina ed è indicata per l'utilizzo con insulina U-100 NovoRapid o U-100 Humalog. È elaborata con numerosi aspetti positivi, tra cui: la capacità di contenere una grande quantità di insulina (fino a 300 unità) nonostante le dimensioni ridotte, la possibilità di selezionare impostazioni personalizzate creando fino a sei profili personali, la batteria ricaricabile comodamente tramite porta micro USB, la distanza nel range di funzionamento fra trasmettitore e pompa fino a 6 metri e la struttura impermeabile.^{48,49}

Si può associare al Dexcom G6 (Dexcom, San Diego, CA, USA), da cui riceve informazioni sull'andamento glicemico ogni 5 minuti, visualizzabili come trend grafico, e può segnalare aumenti e cali rapidi della glicemia o livelli al di fuori del range.^{47,48}

L'utilizzo della tecnologia CIQ, per poter garantire un adeguato funzionamento, è indicato in persone di età pari o superiore ai sei anni, che richiedono una dose totale giornaliera di insulina superiore a 10 unità e che pesano più di 25 kg. ⁴⁷⁻⁴⁹

Essa permette di regolare automaticamente la somministrazione basale in base all'andamento glicemico: in previsione di valori bassi viene ridotta o sospesa l'infusione, mentre, se si prevedono valori alti, aumenta. Inoltre, è in grado di somministrare boli correttivi automaticamente; se si prevede un valore oltre una certa soglia, il dispositivo è abilitato a erogare fino a un bolo all'ora in via preventiva di iperglicemia. ⁴⁷⁻⁴⁹

Ulteriori agevolazioni fornite dall'algoritmo CIQ comprendono:

- Impostazioni facoltative di attività, quali l'Attività sonno o l'Attività esercizio, che regolano l'intervallo dei valori di trattamento.
- Possibilità di creazione di sei profili personalizzati con specifico rapporto insulina-carboidrati, fattore di correzione e target glicemico.
- Funzione Basale temporanea, impostabile fino a 72 ore.
- Somministrazione del bolo in un'unica erogazione o somministrazioni percentuali in un periodo di tempo.
- Funzione Bolo rapido, che permette una programmazione più pratica in termini di incrementi di unità di insulina o grammi di carboidrati.
- Calcolatore del bolo, che consiglia un bolo in base alla quantità di carboidrati inseriti, aiutando a prevenire stime scorrette.
- Tracciamento della quantità di insulina attiva in circolo (IOB), che viene poi sottratta dal bolo consigliato per evitare accumuli.
- Promemoria del bolo pasto mancato, che avvisa in caso il bolo non venga inserito in un determinato periodo. ^{48,49}

È possibile visualizzare numerosi dati direttamente sullo schermo, tra cui tempo e quantità dell'ultimo bolo, erogazione di insulina totale per giorno e distribuzione tra basale, boli per alimenti e di correzione; tuttavia, anche con un sistema avanzato come questo, l'utente è comunque responsabile della gestione attiva della malattia, infatti, la tecnologia Control-IQ è progettata per ridurre la variabilità glicemica, ma richiede che l'individuo inserisca accuratamente le informazioni, quali quelle relative a pasti, sonno e attività fisica. ^{48,49}

Di conseguenza, l'utilizzo non è indicato in individui che non sono in grado o disposti a:

- Utilizzare le componenti del sistema seguendo le istruzioni per l'uso
- Testare i livelli glicemici

- Possedere competenze minime nella conta dei carboidrati
- Conoscere il diabete a sufficienza per la cura personale
- Consultare regolarmente il team curante. ⁴⁹

3. GESTIONE NUTRIZIONALE E RUOLO DEL DIETISTA NEL PAZIENTE PEDIATRICO CON T1D

Una terapia nutrizionale personalizzata è parte essenziale dell'educazione terapeutica; infatti, un dietista specializzato in diabetologia pediatrica dovrebbe far parte del team multidisciplinare e sviluppare una relazione costante con i pazienti e le relative famiglie.^{2,4,10,50-52}

L'intervento del dietista ha il fine di:

- Garantire un apporto sufficiente e appropriato di energia e nutrienti per una crescita e uno sviluppo ottimali
- Incoraggiare abitudini alimentari sane, garantendo anche un benessere sociale, culturale e psicologico
- Ottimizzare il controllo glicemico
- Mantenere un peso corporeo ideale
- Prevenire complicazioni acute, quali ipoglicemia, iperglicemia e problemi legati all'esercizio fisico
- Contribuire a prevenire eventuali complicanze⁵⁰⁻⁵²

L'educazione e il counseling nutrizionale dovrebbero essere forniti in modo personalizzato e adattati alle esigenze specifiche del singolo individuo.⁵⁰

Il dietista deve assicurarsi che l'intake energetico del paziente sia adeguato a una crescita ottimale; infatti, il fabbisogno energetico varia in base allo stadio dello sviluppo e regolari revisioni della dieta aiutano ad adattare l'apporto energetico, evitando diete restrittive o di eccesso. A ogni visita, verranno rilevati altezza e peso e monitorata la crescita, valutando i percentili rispetto agli Standard di crescita della WHO, al fine d'identificare cambiamenti significativi nel peso o problemi nella crescita.^{50,53,54}

Per quanto riguarda la composizione in macronutrienti della dieta di persone con T1D, le indicazioni si mantengono quelle secondo le tabelle LARN 2024, come per la popolazione generale.^{4,50,55}

Scelte alimentari sane in porzioni adeguate si mantengono una raccomandazione chiave; quindi, il ruolo del dietista consiste anche nel favorire abitudini di vita salutari legate alla dieta e all'attività fisica, che i giovani pazienti possano mantenere nel corso della vita.⁵¹

3.1 CONTEGGIO DEI CARBOIDRATI

Il conteggio dei carboidrati è identificato come la strategia più efficace per il controllo glicemico in pazienti in MDI o con microinfusore.^{2,4,12,50,51,56}

Questa modalità permette di gestire le abitudini alimentari variabili di molti bambini e adolescenti, inoltre, rende la pianificazione e il momento dei pasti più flessibile e piacevole.⁵⁶

Al contrario, in pazienti con terapia a dosaggio costante, l'assunzione di carboidrati durante i pasti deve essere mantenuta uniforme in termini di quantità e orari.⁴

Il conteggio pone l'accento sui carboidrati come il nutriente principale che incide sulla risposta glicemica postprandiale; esso prevede una stima dell'apporto di carboidrati che saranno consumati nel pasto e, in relazione a questo e alla glicemia preprandiale, viene calcolata la dose insulinica necessaria in base al rapporto insulina-carboidrati del soggetto.^{50,56}

L'ICR (rapporto insulina-carboidrati) serve a stabilire le dosi di insulina in relazione alla quantità di carboidrati consumati; esso indica il numero di grammi di carboidrati che possono essere coperti da un'unità di insulina. Questo rapporto è personalizzato per ogni bambino, tenendo conto di fattori come età, sesso, stato puberale, momento della giornata, durata della diagnosi e attività fisica.⁵⁰

Perciò, sin dalla diagnosi, è importante che il dietista approfondisca e spieghi tematiche quali:

- Effetto dei carboidrati sulla glicemia
- Dove sono contenuti i carboidrati
- Differenza tra carboidrati semplici e carboidrati complessi
- Necessità di bilanciare carboidrati e insulina per mantenere adeguati livelli glicemici
- Scelte di carboidrati più adeguate
- Come calcolare le dosi insuliniche in base alla conta dei carboidrati⁵¹

Il paziente viene educato al conteggio dei carboidrati in maniera autonoma, avvalendosi anche dell'utilizzo di tecniche o strumenti, tra cui l'interpretazione delle etichette alimentari, la stima o la pesatura delle porzioni, l'uso di libri/app appositi e la gestione dei pasti fuori casa.^{50,51}

L'importanza dell'insulina preprandiale per mantenere una glicemia ottimale è fondamentale; nei bambini più piccoli, è comune avere abitudini alimentari imprevedibili o selettive, ma questo non dovrebbe mai giustificare la somministrazione di insulina dopo il pasto.^{33,50}

Nei pazienti ormai abili nella conta dei carboidrati, vengono, poi, approfondite tematiche riguardanti fattori che influenzano l'andamento glicemico, come il timing della somministrazione, l'indice glicemico, il carico glicemico, il contenuto di proteine e lipidi nel pasto oppure l'interpretazione dell'andamento stesso tramite l'ausilio di dispositivi CGM.^{50,51}

La presenza nel team di un dietista esperto, in grado di monitorare andamento glicemico e alimentare e, di conseguenza, fornire consigli migliorativi sulla gestione del conteggio dei carboidrati è molto vantaggioso.⁵¹

3.2 FATTORI INFLUENZANTI L'ANDAMENTO GLICEMICO POSTPRANDIALE

Uno stile di vita sano è fondamentale nei pazienti pediatrici affetti da T1D per controllare la glicemia postprandiale ed evitare picchi iperglicemici, che vanno a causare un peggioramento dello stato infiammatorio, aggravando il rischio di complicanze.⁵⁷

Di conseguenza, un adeguato controllo della glicemia postprandiale è importante per ridurre eventuali danni, tuttavia, risulta molto complesso siccome numerosi fattori influiscono sull'andamento glicemico.⁵⁷

I fattori legati alla composizione del pasto stesso che hanno effetto sulla glicemia sono:

- Quantità di carboidrati contenuti
- Indice glicemico e carico di carboidrati
- Composizione in macronutrienti (contenuto di lipidi e proteine)^{50,57}

Inoltre, un importante impatto sulla glicemia postprandiale è determinato dal regime terapeutico, per quanto riguarda:

- Aderenza terapeutica
- Modalità di somministrazione della basale
- Modalità di somministrazione dei boli
- Timing delle erogazioni insuliniche
- Adeguatezza del monitoraggio glicemico^{16,35,58}

Infine, anche altri fattori di vario tipo, quali fisiologici (spesso in relazione alle fasi dello sviluppo), clinici, comportamentali o correlati allo stile di vita svolgono un ruolo. Tra questi, vi sono:

- Attività fisica
- Adolescenza e fasi dello sviluppo
- Salute psicologica e stress
- Assunzione di altri farmaci
- Eventuali complicanze e patologie concomitanti^{20,59,60}

3.2.1 INDICE GLICEMICO (IG) E CARICO DI CARBOIDRATI (CL)

La qualità dei carboidrati nella dieta è fondamentale per ottimizzare il controllo glicemico nei pazienti diabetici.⁵⁷

L'IG è una misura che indica la capacità di un alimento contenente carboidrati d'innalzare i livelli di glucosio nel sangue quando consumato. Si calcola confrontando l'innalzamento della

glicemia provocato da un alimento specifico con quello generato da una quantità equivalente di glucosio puro o di pane bianco. Esso dipende dal rapporto tra il valore dell'area sotto la curva glicemica dopo il consumo dell'alimento testato e quello dell'alimento di riferimento ed è espresso in percentuale.^{50,57}

$$IG = \left(\frac{AUC \text{ alimento}}{AUC \text{ standard}} \right) \times 100 \quad 61$$

L'IG di un alimento è influenzato da molti fattori, tra cui:

- Modalità di cottura e preparazione
- Stato fisico dell'alimento
- Grado di maturazione
- Tipo di amido e presenza di fibre
- Quantità di grassi e proteine consumati con l'alimento^{50,61}

Un elevato IG è definito come $\geq 70\%$ e determina un aumento rapido della glicemia, un medio IG è compreso tra 56% e 69%, mentre un basso IG è $\leq 55\%$ e comporta un aumento più lento e lineare della glicemia (Figura 6).^{50,57,62}

Tra gli alimenti a elevato IG si collocano patate, riso e cibi tradizionali Indiani-Asiatici; mentre i valori più bassi sono in prodotti a base di carne, latticini e legumi.⁶²

Carboidrati a basso IG ed elevato contenuto di fibra rallentano l'assorbimento del glucosio, determinando una risposta glicemica più lenta e costante. Pertanto, la valutazione dell'IG offre dei benefici aggiuntivi nel controllo glicemico; non dovrebbe essere impiegato in modo isolato, ma sempre in combinazione al conteggio totale dei carboidrati.^{50,57}

Dunque, l'IG è utilizzato nella pratica clinica come strumento per ridurre i picchi glicemici postprandiali e migliorare la qualità della dieta.⁵⁰

La tempistica e il tipo di somministrazione dell'insulina possono essere adattati in conseguenza all'IG degli alimenti consumati. In caso di alto IG, l'iniezione precoce di insulina risulta ottimale nel ridurre i picchi glicemici postprandiali, mentre, per alimenti a basso IG, l'uso di un bolo combinato è più vantaggioso.^{50,63}

Mentre l'IG considera esclusivamente un aspetto qualitativo dei carboidrati, senza tenere in considerazione la quantità consumata, il CL rappresenta la quantità di carboidrati che aumenta i livelli di glucosio nel sangue dopo il pasto e che tiene conto sia dell'IG che della dimensione della porzione di carboidrati.^{50,57}

$$CG = \left(\frac{IG \times \text{quantità di carboidrati disponibili (g)}}{100} \right) \quad 61$$

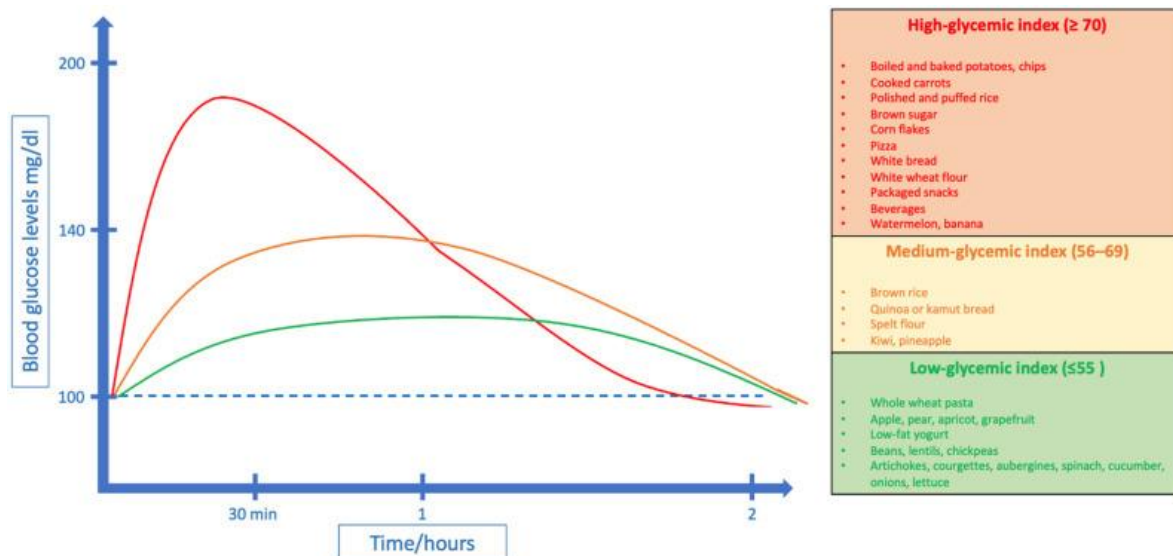


Figura 6 Picco glicemico in seguito all'assunzione di alimenti ad elevato , medio o basso IG⁵⁷

3.2.2 CONTENUTO DI LIPIDI E PROTEINE

I carboidrati sono il macronutriente con il ruolo predominante nel controllo glicemico postprandiale e sulla base di cui si effettua il conteggio delle dosi insuliniche ai pasti nei pazienti con T1D. Tuttavia, l'introduzione dei dispositivi CGM ha messo in risalto come anche gli altri macronutrienti influenzino significativamente le fluttuazioni glicemiche dopo i pasti, evidenziando le limitazioni degli approcci attuali per il dosaggio dell'insulina, che si basano principalmente sul conteggio dei carboidrati. ^{2,53,63}

Le evidenze dimostrano che un elevato contenuto di lipidi e proteine nel pasto determinano un effetto iperglicemizzante prolungato e ritardato. ^{2,57,63}

L'effetto dei lipidi è determinato dalla loro azione di ritardo dello svuotamento gastrico; le proteine, invece, se consumate con carboidrati, vanno a influire sulle concentrazioni di glucosio nel sangue nel tardo periodo postprandiale. Pertanto, entrambi i macronutrienti influiscono sul controllo del glucosio postprandiale con un effetto additivo. ^{57,63,64}

Se tenuto in considerazione e bilanciato adeguatamente, l'effetto di lipidi e proteine può essere una modalità utile per limitare il picco glicemico postprandiale; al contrario, se non considerato nel calcolo e nel timing di somministrazione delle dosi insuliniche, può comportare un'ipoglicemia precoce seguita da un'escursione ritardata. ²

Di conseguenza, si raccomanda che i pazienti che hanno acquisito competenze nel conteggio dei carboidrati ricevano anche istruzioni sugli effetti glicemici di proteine e lipidi e come adattarvi le dosi insuliniche; infatti, prendere in considerazione anche questi aspetti potrebbe

migliorare il controllo glicemico postprandiale, tuttavia, si deve tenere in considerazione che ciò comporterebbe un aumento della complessità nella gestione dei pasti. ^{2,63,64}

Tra le varie strategie adottate per adeguare la dose insulinica al pasto, si possono avere l'aumento del bolo, la modifica del modello di somministrazione (ad esempio, tramite l'uso di una dose frazionata) e il calcolo del bolo basato non solo sui carboidrati. ^{2,64}

Nei pazienti in MDI, si può somministrare una dose frazionata, andando a simulare un bolo combinato, mediante un'iniezione preprandiale seguita da un'ulteriore iniezione 60-90 minuti dopo. ⁵⁸

Altrimenti, con sistemi CSII, un bolo combinato in suddivisione 30%/70% risulta essere il modo migliore per mantenere un adeguato controllo glicemico nel tardo periodo postprandiale; prevede una risposta insulinica iniziale rapida (30%), seguita da un rilascio sostenuto (70%). ⁶⁴

3.2.3 ESERCIZIO FISICO

Le escursioni glicemiche associate all'esercizio fisico sono influenzate dal tipo e dalla durata dell'attività. L'esercizio aerobico ha la tendenza generale a determinare una diminuzione della glicemia; al contrario, l'esercizio anaerobico correla con una tendenza a una diminuzione meno marcata o un aumento della glicemia. In generale, invece, le attività miste tendono ad avere un effetto moderatore (Figura 7). ^{28,31,59}

Queste tendenze sono influenzate da numerosi fattori, quali:

- Livello di glucosio iniziale
- Esposizione precedente all'ipoglicemia
- Concentrazione di insulina attiva in circolo
- Concentrazione di glucagone e altri ormoni controregolatori nel circolo
- Livelli di ansia e stress nell'individuo
- Assunzione di macronutrienti e stato di nutrizione dell'individuo
- Livello di fitness personale
- Orario
- Stato di allenamento e condizioni ambientali
- Intensità e durata dell'esercizio ^{31,59}

I consigli nutrizionali hanno il fine di ottimizzare le prestazioni e forniscono indicazioni riguardo a tipo e quantità di cibo, nonché al momento dell'assunzione. ^{28,50}

Il fabbisogno glucidico e proteico varia in base a età, sesso e livelli di attività fisica. ⁵⁰

Il consumo di carboidrati prima, durante e dopo l'esercizio è da considerare attentamente nella gestione dell'attività fisica; il timing di assunzione e la dose di carboidrati variano in relazione a tipo, durata e intensità dell'esercizio, regolazioni della dose insulinica e risposte specifiche dell'individuo all'attività. Inoltre, la dose glucidica e la dose insulinica dovrebbero sempre tenere conto del valore glicemico da SMBG o CGM.⁵⁹

Nei soggetti che praticano quotidianamente attività fisica per la salute, corrispondente a 60 minuti di esercizio moderato o vigoroso al giorno, l'assunzione alimentare giornaliera è sufficiente nel soddisfare le esigenze se i pasti sono distribuiti adeguatamente nella giornata.

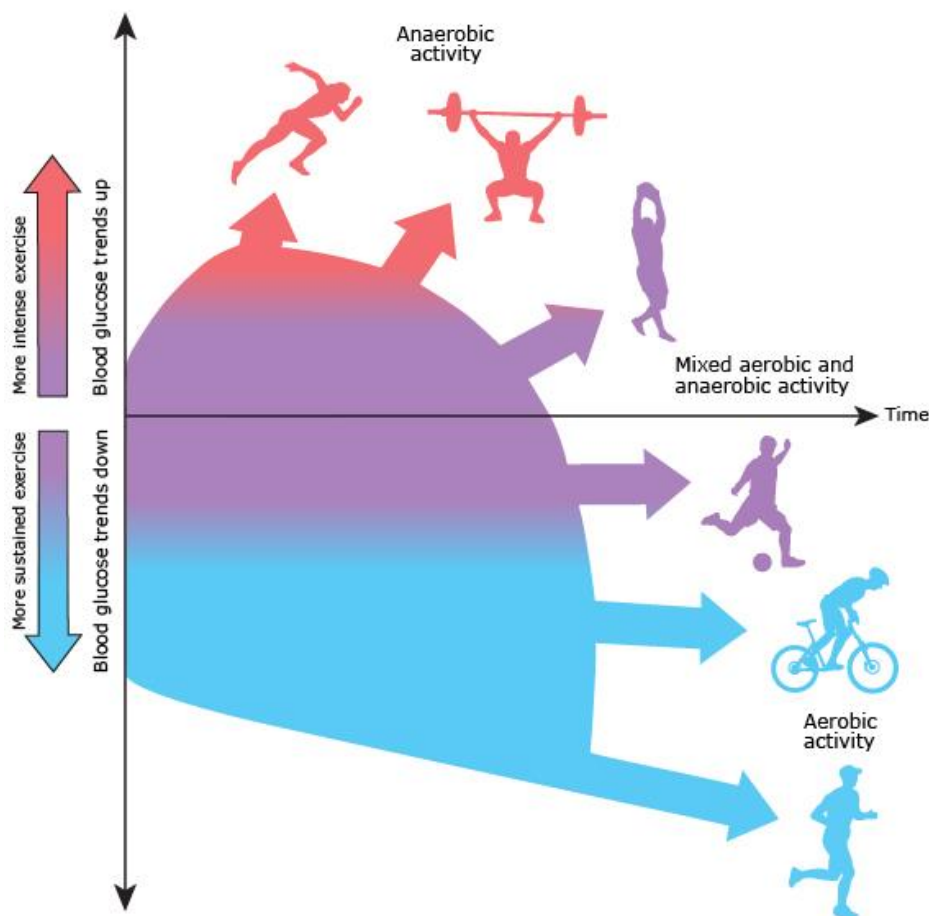


Figura 7 Trend glicemici in relazione a tipologia di esercizio, durata ed intensità⁵⁹

3.2.4 ADOLESCENZA

L'adolescenza è caratterizzata da un deterioramento del controllo glicemico dovuto a una combinazione di cambiamenti fisiologici e comportamentali caratteristici, molti dei quali hanno un'influenza sulla glicemia. È consueto osservare un marcato peggioramento del controllo glicemico tra i 10 e i 20 anni di età (Figura 8).²⁰

Tra i fattori fisiologici, si riscontrano:

- Maggiore resistenza insulinica
- Effetto degli steroidi gonadici
- Aumento della massa magra, con conseguenti aumentate necessità insuliniche
- Evoluzione neurocognitiva comportante ridotto controllo degli impulsi ²⁰

I cambiamenti endocrini che avvengono nell'adolescenza impattano direttamente il controllo glicemico, a causa di una condizione di resistenza insulinica puberale transitoria. ²⁰

Questo è dovuto al fatto che la crescita è principalmente controllata dall'asse ormone della crescita (GH)/fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1), che agisce sulla cartilagine di accrescimento epifisario. Il GH, secreto dall'adenoipofisi, regola la sintesi epatica di IGF-1, il quale circola legato a specifiche proteine di trasporto, tra cui IGFBP-3. L'insulina ha un'azione regolatoria sull'asse, garantendo una concentrazione adeguata di IGF-1 e IGFBP-3 e aumentando l'espressione dei recettori periferici di GH. ^{57,65,66}

Lo stato infiammatorio presente nei pazienti con inadeguata gestione metabolica, però, comporta livelli più bassi di IGF-1 e ridotta sensibilità periferica al GH, che risultano in una ipersecrezione di GH. Esso ha effetto a livello postrecettoriale sulla via di segnalazione dell'insulina, che porta a un aumento della resistenza insulinica. ^{20,57,65,66}

Di conseguenza, i picchi di GH aumentano il rischio di iperglicemia e scarsa gestione metabolica se i regimi insulinici non vengono adeguati, rendendo gli adolescenti con T1D vulnerabili ad una scompensazione glicemica e DKA. ^{20,57}

Una dieta bilanciata, con una preferenza per alimenti a basso indice glicemico, garantisce un'assunzione adeguata di nutrienti e un miglior controllo glicemico, prevenendo stati d'iperglicemia postprandiale e favorendo il corretto funzionamento dell'asse GH/IGF-1, contribuendo così a una crescita sana. ^{57,66}

Inoltre, un cambiamento della composizione corporea con un aumento di peso è spesso evidente in questa fase dello sviluppo; le pazienti di sesso femminile, in particolare, presentano un aumento della massa grassa in quanto effetto collaterale dell'intensificazione del trattamento insulinico, che porta a uno stato di relativa resistenza alla leptina. ⁵⁰

Invece, i cambiamenti comportamentali si verificano in associazione allo sviluppo di autonomia e indipendenza nell'adolescente, i quali vanno a fronteggiare la gestione di una malattia cronica con necessità di un supporto continuo. Essi comprendono:

- Schemi irregolari di alimentazione ed esercizio
- Scarsa aderenza ai regimi terapeutici

- Comportamenti a rischio ^{20,50}

Gli adolescenti spesso desiderano essere più indipendenti nelle loro scelte alimentari, scegliendo cosa mangiare, quando e quanto; per evitare che questo influenzi la loro gestione glicemica e alimentare, è indicata una rieducazione riguardo una dieta sana e l'autogestione della patologia. Inoltre, potrebbe esserci il bisogno di adattare le dosi insuliniche e i tempi dei pasti in funzione di orari variabili dettati da scuola o impegni lavorativi. ⁵⁰

In questa fase di crescita, è frequente che gli individui adottino dei comportamenti problematici quali restare fuori fino a tardi, dormire a lungo, saltare l'insulina, saltare i pasti e consumare alcol; per questo motivo, è importante evidenziare sempre l'importanza di pasti sani e regolari. ⁵⁰

Si raccomanda di monitorare il peso per riconoscere precocemente eventuali perdite o aumenti di peso inappropriati; un incremento eccessivo richiede una valutazione approfondita di dosi insuliniche, intake e abitudini alimentari e attività fisica, invece, una perdita o l'assenza di un adeguato aumento possono correlare con l'omissione dell'insulina per controllare il peso, segnale di allarme per possibili disturbi del comportamento alimentare. Infatti, variazioni nell'aspetto corporeo possono influenzare negativamente l'immagine di sé e contribuire allo sviluppo di disturbi alimentari, implicando un deterioramento della glicemia e un aumento delle complicazioni. ^{50,67}

Sul piano psicologico, in circa un 30% degli adolescenti con T1D viene riscontrato distress diabetico, un'emozione negativa o di disagio; questa condizione può comportare un uso meno coerente dell'insulina causando una riduzione del controllo glicemico. ²⁰

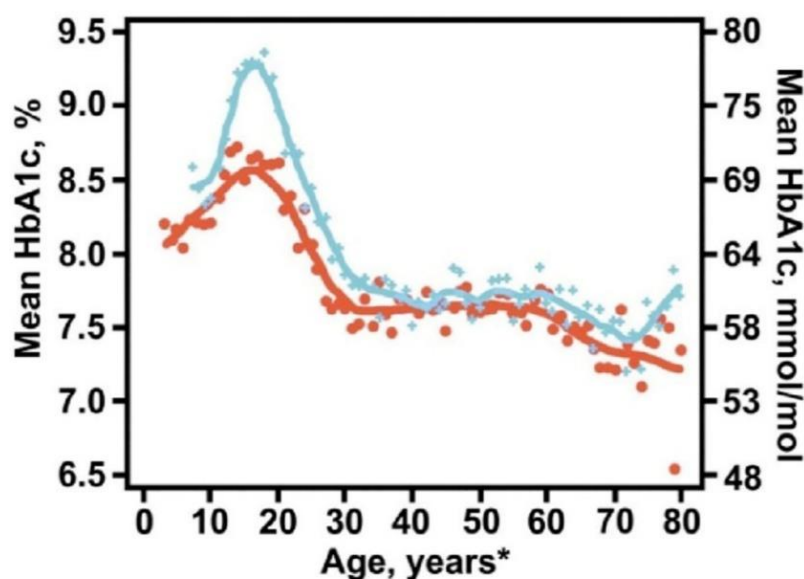


Figura 8 Valori di HbA1c in base all'età ²⁰

4. PROTOCOLLO SwEET1

Il protocollo SwEET1 (Studio sull'Efficacia di prodotti a basso IG sulle Escursioni glicemiche nel diabete T1) è uno studio di tipo prospettico controllato randomizzato in crossover, non in cieco e monocentrico. È volto a valutare l'efficacia di prodotti da forno dolci a basso indice glicemico appositamente elaborati per contenere l'escursione glicemica in seguito al loro consumo, contestualmente alla necessità di bolo e basale, in adolescenti con T1D in trattamento con sistemi AHCL seguiti presso l'ambulatorio di Diabetologia Pediatrica dell'Unità Operativa di Pediatria - Lanari dell'Ospedale Sant'Orsola Malpighi di Bologna.

4.1 OBIETTIVI DELLO STUDIO

L'obiettivo primario dello studio è quello di valutare l'efficacia di prodotti glucidici, appositamente formulati a basso indice e ridotto carico glicemico; in modo tale da consentire la gestione autonoma tramite l'erogazione di basale o boli da parte del sistema di microinfusione insulinica.

Inoltre, gli obiettivi secondari riguardano:

- Valutazione degli aspetti sensoriali dei prodotti
- Valutazione del gradimento complessivo da parte dei soggetti
- Monitoraggio della tolleranza gastrointestinale.

4.2 PAZIENTI

I pazienti che si prevede di arruolare saranno afferenti all'ambulatorio di Diabetologia Pediatrica dell'Unità Operativa di Pediatria - Lanari dell'Ospedale Sant'Orsola Malpighi di Bologna; essi verranno reclutati durante le visite cliniche di routine.

Si tratta di adolescenti di età compresa tra i 12 e i 18 anni con diagnosi di T1D formulata sulla base dei criteri diagnostici di riferimento, come da linee guida ISPAD 2022, con esordio a una distanza di almeno 1 anno e trattati con sistema Tandem t:slim X2 con tecnologia Control-IQ™ da almeno 3 mesi di tempo.

Inoltre, i pazienti selezionati devono godere di un adeguato controllo terapeutico, valutato sulla base di un valore di HbA1c < 10%, nonché di un adeguato stato nutrizionale, determinato in base al valore di BMI, non indicante una condizione di obesità. Ulteriormente, saranno esclusi dalla sperimentazione i pazienti che presentino: allergie o intolleranze alimentari, allergie a ingredienti presenti nei pasti di studio, celiachia o qualsiasi forma di sensibilità al glutine o allergia al grano, altre malattie gastrointestinali, trattamenti in corso con farmaci influenzanti

l'immunità o il metabolismo del glucosio, disturbi del comportamento alimentare, stato di gravidanza e uno o più episodi di ipoglicemia o iperglicemia richiedenti una visita al pronto soccorso negli ultimi 6 mesi (Tabella 1).

<u>CRITERI DI INCLUSIONE</u>	<u>CRITERI DI ESCLUSIONE</u>
• Età 12-18 anni • Sistema Tandem t:slim X2 con tecnologia Control-IQ™ • HbA1c < 10%	• Celiachia • Allergie e intolleranze alimentari • BMI indicante obesità • Disturbi del comportamento alimentare • Gravidanza • Altre patologie o trattamenti farmacologici concomitanti inficianti sui risultati

Tabella 1 Criteri di inclusione ed esclusione per l'arruolamento dei pazienti

4.2.1 AMPIEZZA DEL CAMPIONE E POTENZA STATISTICA

Per il calcolo della dimensione del campione necessaria al fine di ottenere un risultato statisticamente significativo, ci si è basati sui risultati ottenuti dallo studio di Parillo et al. (Parillo M, Annuzzi G, Rivellese AA, et al. Effects of meals with different glycaemic index on postprandial blood glucose response in patients with Type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med.* 2011 Feb;28(2):227-9.)⁶⁸, nel quale venivano confrontati pasti a diverso IG e di composizione relativamente simile a quella considerata in questo studio.

La dimensione del campione è stata formulata basandosi sull'ipotesi di una riduzione del 20% dell'area sotto la curva glicemica (AUC) rilevata dal CGM dall'inizio di ciascun pasto in studio per una finestra postprandiale di 180 minuti in seguito al consumo dei prodotti a basso IG, rispetto al prodotto di controllo ad alto IG. Si è stimato che un campione di 12 soggetti avrebbe ottenuto un errore di tipo α del 95% e un errore di tipo β dell'80% al fine di rilevare una differenza significativa del 20% nell'AUC fra i due pasti.

4.3 METODI

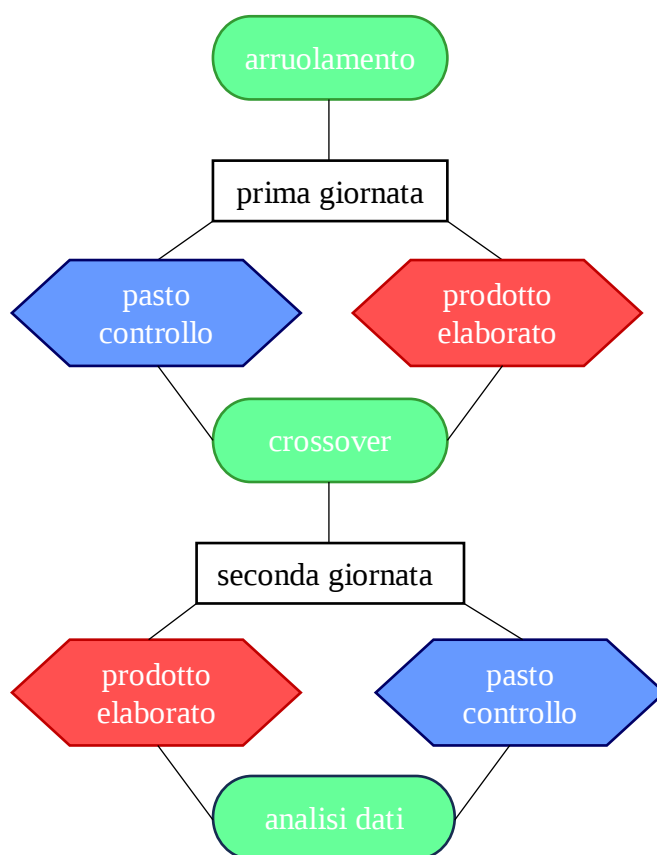


Figura 9 Disegno dello studio

Il disegno dello studio prevede il consumo di un determinato pasto in due differenti giornate da parte degli stessi pazienti. In una prima giornata, una parte del campione consumerà il pasto controllo, mentre la restante il prodotto elaborato e, nella seconda giornata, gli alimenti consumati saranno invertiti tra i due gruppi (e si effettuerà un eventuale recupero di soggetti differenti in caso di drop-out dichiarati fra le due giornate) (Figura 9).

Il pasto fornito per lo studio costituirà una merenda pomeridiana e verrà effettuato presso la sede di AGD Bologna (Associazione per l’Aiuto ai Giovani Diabetici della Provincia di Bologna - ODV). Il consumo avverrà previa verifica della stabilità del valore e dell’andamento glicemico, nonché della somministrazione insulinica, in quel momento; in seguito, i soggetti potranno lasciare il luogo, tuttavia gli verrà richiesto di evitare qualsiasi azione che influenzi l’andamento glicemico (quali lo svolgimento di attività fisica o qualsiasi tipo di attività particolarmente dinamica e il consumo di alimenti prima del pasto serale) e gli verranno fornite specifiche indicazioni al riguardo, ad esempio, per la gestione di episodi di ipoglicemia o iperglicemia.

Successivamente, il team di ricerca valuterà le differenze sull'impatto glicemico e la somministrazione insulinica in seguito all'assunzione dei due pasti nello stesso individuo.

Rispetto all'obiettivo primario, si intendono esaminare i seguenti esiti:

- Andamento glicemico a 0 minuti, 30 minuti, 60 minuti, 120 minuti e 180 minuti.
- Fabbisogno Insulinico a 0 minuti, 30 minuti, 60 minuti, 120 minuti e 180 minuti.

I dati verranno estrapolati dal software del sistema Tandem t:slim X2 e saranno visualizzati attraverso Glooko, la piattaforma ufficiale di scarico dati per questi dispositivi.

Inoltre, verrà richiesto ai soggetti un feedback tramite l'ausilio di scale analogiche visuali e 24h recall per indagare gli obiettivi secondari.

4.4 MATERIALI

Il prodotto sarà elaborato dal giovane studente pastry chef Leonardo Zucchi presso il Centro di Formazione Professionale Alberghiero (CFPA) di Casargo, sotto la supervisione del direttore dell'istituto, Alan Vaninetti.

L'alimento che si intende progettare sarà un prodotto da forno dolce (ad esempio, un plumcake, un muffin, un biscotto o una fetta biscottata). Per l'ottenimento di un adeguato controllo dell'andamento glicemico e considerando i materiali disponibili sul mercato, è previsto che il panificato possieda un contenuto energetico massimo di 150 kcal, con 30 g di carboidrati e un massimo di 10 g di proteine (Tabella 2).

Per quanto concerne la selezione delle materie prime, sono state avviate relazioni e stabiliti accordi con aziende specializzate nel settore, con l'obiettivo d'identificare i prodotti più innovativi e integrarli fra loro nella formulazione di un alimento in grado di garantire il miglior controllo dell'andamento glicemico possibile.

Tra i materiali che si intende utilizzare, sono stati individuati e selezionati per lo sviluppo del panificato:

- Edulcoranti
- Fibre solubili
- Farine con un elevato contenuto di fibra, formulate da risorse alternative quali legumi, avena, grano saraceno, sottoprodotti di avena, riso, arance e zenzero.

Valori medi per:	100 g	Prodotto (40-50 g)
Energia	≤ 300 kcal	≤ 150 kcal
Carboidrati	~ 60 g	~ 30 g
Proteine	≤ 20 g	≤ 10 g

Tabella 2 Valori nutrizionali del prototipo di prodotto

4.4.1 EDULCORANTI

Gli edulcoranti sono sostanze con sapore dolce che vengono utilizzate come additivi in alternativa al saccarosio.

I dolcificanti possono essere ottenuti in diversi modi, tra cui l'estrazione da piante o da altre fonti vegetali, la sintesi chimica o l'utilizzo di microrganismi durante il processo produttivo.⁶⁹

Di conseguenza, si suddividono in:

- Dolcificanti intensivi (o artificiali): Acesulfame K, Aspartame, Advantame, Ciclammati, Neoesperidina, Neotame, Saccarina, sciroppo di Poliglicolitico, sale di Aspartame-Acesulfame (Tabella 3)
- Dolcificanti con effetto di massa (bulk): Eritritolo, Isomalto, Lactitolo, Maltitolo, Mannitolo, Sorbitolo, Glicosidi steviolitici, Sucralosio, Taumatina, Xilitolo (Tabella 4)

^{69,70}

Molti dolcificanti artificiali sono prodotti di sintesi e vengono ampiamente utilizzati nelle bevande; presentano un forte potere dolcificante che ne permette l'utilizzo in piccole dosi e praticamente nessuno di essi apporta energia.⁷⁰

Al contrario, i dolcificanti con effetto di massa sono sostanze aventi un potere dolcificante confrontabile o di poco inferiore al saccarosio e che arrecano un contributo energetico; tuttavia, comportano ulteriori vantaggi a livello funzionale e nutrizionale, quali abbassare il punto di freddo, ridurre la caramellizzazione, rallentare la digestione, sfavorire lo sviluppo di carie e non innalzare la glicemia. Essi sono costituiti da polioli e vengono ampiamente utilizzati negli alimenti, si tratta di composti altamente solubili in acqua e poco solubili in soluzione alcolica.

⁷⁰

I polioli determinano una risposta glicemica molto più bassa, pertanto, possono essere uno strumento utile nell'alimentazione dei pazienti diabetici; tale effetto è dovuto al fatto che solo una parte viene digerita e assorbita dall'organismo. Tuttavia, hanno effetti lassativi in base alle caratteristiche specifiche e al livello di assunzione.⁶⁹⁻⁷¹

In quanto additivo, la presenza di un dolcificante in un alimento o bevanda deve essere indicata in etichetta attraverso il codice identificativo (E); le loro disposizioni d'uso vengono continuamente dibattute e aggiornate, infatti, è attualmente in corso una riesaminazione da parte dell'EFSA (European Food Safety Authority) per quanto riguarda tutti i dolcificanti autorizzati negli alimenti.^{69,70}

<i>Nome</i>	<i>Codice identificativo</i>	<i>Potere dolcificante (saccarosio=1)</i>	<i>Valutazione EFSA</i>	<i>A.D.I.</i>	
Acesulfame K	E 950	200	Nuova valutazione in corso	9 mg/kg BW	È altamente solubile in acqua e stabile ad alte temperature. Tende a lasciare un retrogusto, quindi, è spesso usato in miscela.
Advantame	E 969	20000	2013	5 mg/kg BW	
Aspartame	E 951	180-200	2013	40 mg/kg BW	È composto da acido aspartico e fenilalanina. È instabile ad alte temperature, quindi non è adatto in prodotti da forno.
Ciclammati	E 952	30-140	Nuova valutazione in corso	7 mg/kg BW	Il ciclamato di calcio e di sodio non viene metabolizzato ed è escreto intatto per via renale.
Neoesperidina	E 959	1500	2022	20 mg/kg BW	
Neotame	E 961	7000-13000	Nuova valutazione in corso, 2007	2 mg/kg BW	

Saccarina	E 954	300-500	Nuova valutazione in corso	5 mg/kg BW	È stabile ad alte temperature, quindi può essere usata in bevande o alimenti che richiedono cottura.
Sciroppo di poliglicolitico	E 964	0,3-0,6	2009	Non ci sono indicazioni di sicurezza per gli usi e i livelli di utilizzo	
Sale di aspartame-acesulfame	E 962	350	Nuova valutazione in corso	/	

Tabella 3 Edulcoranti intensivi ^{69,70,72-76}

<i>Nome</i>	<i>Codice identificativo</i>	<i>Potere dolcificante (saccarosio=1)</i>	<i>Valutazione EFSA</i>	<i>A.D.I.</i>	
Eritritolo	E 968	0,6-0,8	2023	500 mg/kg BW	Presenta effetti lassativi a dosi più elevate rispetto agli altri.
Isomalto	E 953	0,45	Nuova valutazione in corso	50 mg/kg BW	Deriva da disaccaridi.
Lactitolo	E 966	0,35	Nuova valutazione in corso	50 g/giorno*	Deriva da disaccaridi. Può causare effetti lassativi. *
Maltitolo	E 965	0,9	Nuova valutazione in corso	30-50 g/giorno*	Deriva da disaccaridi. Può causare effetti lassativi. *
Mannitolo	E 421	0,6	Nuova valutazione in corso	10-20 g/giorno*	Deriva da monosaccaridi. Può causare effetti lassativi. *
Sorbitolo	E 420	0,6	Nuova valutazione in corso	50 g/giorno*	Deriva da monosaccaridi. Può causare effetti lassativi. *

Glicosidi steviolitici	E 960a (Estratti di stevia) E 960c (Prodotti enzimaticamente) E 960 d (Glucosilati)	300	2010 2019 2022	4 mg/kg BW Non necessario Non necessario	Sono una miscela di componenti estratti dalle foglie della Stevia rebaudiana.
Sucralosio	E 955	400-800	Nuova valutazione in corso	15 mg/kg BW	
Taumatina	E 957	1500-2500	2021	Non necessario	
Xilitolo	E 967	1	Nuova valutazione in corso	50 g/giorno*	Deriva da monosaccaridi. Può causare effetti lassativi. *

Tabella 4 Edulcoranti con effetto di massa ^{69,70,77-81}

4.4.2 ARABINOXILANI

La crusca e l'endosperma delle cariossidi di alcuni cereali contengono, oltre alla porzione amilacea, anche una porzione di polisaccaridi non amilacei, tra cui è possibile trovarvi gli arabinoxilani (AX); essi, infatti, sono fibre solubili presenti nelle pareti cellulari di vari vegetali, quali mais, grano, riso, segale, sorgo, avena e orzo, dove contribuiscono a mantenerne resistenza e rigidità. ^{82,83}

Gli AX sono formati da una catena di base, lo xilano, un'emicellulosa avente lo xilosio (zucchero pentoso) come unità monomerica di base, sulla quale si formano ramificazioni con arabinosio in forma L-arabinofuranosica. ^{82,83}

Le loro proprietà e le funzionalità molecolari sono fortemente influenzate dalle caratteristiche strutturali, dalla fonte, dal metodo di estrazione applicato (con trattamenti chimici, enzimatici o fisici) e dai parametri di lavorazione. ^{82,84}

Nonostante la vasta eterogeneità, diversi tipi di AX offrono benefici per la salute comuni, quali:

- Modulazione della produzione di SCFAs nel colon attraverso la regolazione del microbiota intestinale
- Azione prebiotica
- Capacità antiossidante
- Effetto ipoglicemizzante e controllo della risposta glicemica postprandiale ^{82,83,85}

Gli AX hanno un ruolo come agenti prebiotici in quanto forniscono carbonio fermentescibile ai microrganismi, stimolando un aumento relativo delle specie batteriche benefiche; questo determina benefici secondari che comprendono un potenziamento della funzione intestinale e una riduzione del rischio di cancro al colon. Inoltre, la loro fermentazione da parte dei probiotici è correlata alla produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA).^{82,83}

L'attività antiossidante è associata all'apporto di composti fenolici; una riduzione dell'infiammazione comporta numerosi ulteriori vantaggi, tra cui attività epatoprotettive e immunomodulatorie e controllo del colesterolo postprandiale.^{83,85}

L'effetto sull'andamento glicemico degli AX è determinato da molteplici azioni, quali:

- Modulazione dell'attività dell' α -amilasi, che può degradare i carboidrati a catena lunga e comporta un aumento della glicemia postprandiale.
- Ritardo dello svuotamento gastrico e abbassamento della velocità di diffusione dei nutrienti dal lume intestinale alla membrana assorbente, dovuti alla natura viscosa e alla fibra solubile, con conseguente allungamento della velocità di digestione dell'amido e di assorbimento del glucosio.
- Maggiore mobilità intestinale.
- Stimolazione a produrre ormoni ipoglicemizzanti.
- Azione dell'acido ferulico che ne aumenta solubilità e viscosità, nonché ha un'azione antiossidante utile a diminuire lo stress ossidativo correlato al diabete.^{82,83}

L'azione degli AX nel ridurre la glicemia e la risposta insulinica postprandiale ha ricevuto un parere positivo dall'EFSA per quanto riguarda il relativo health claim ("Il consumo di arabinoxilano contribuisce a ridurre l'aumento della glicemia dopo un pasto") associato agli AX del frumento in una quantità di 8g/100g di carboidrati.⁸⁶

In conseguenza alle numerose proprietà salutistiche, nonché all'elevato valore nutrizionale e alla versatilità, gli AX possono essere utilizzati come prebiotici o ingredienti supplementari nell'industria alimentare: vengono adoperati come additivi nella panificazione, per migliorare la texture dell'impasto, la struttura della mollica, l'aumento di volume, la capacità di legare l'acqua e la riduzione dell'invecchiamento. La loro viscosità e capacità di ritenzione idrica li rende interessanti come agenti addensanti, gelificanti, stabilizzanti e per la formazione di pellicole e, nonostante ciò, presentano un'elevata appetibilità.⁸³⁻⁸⁵

Hanno un importante potenziale come ingrediente capace di contribuire al raggiungimento dell'apporto giornaliero di fibra raccomandato, nonché una disponibilità di fonti enorme; infatti, possono essere ricavati anche da numerosi sottoprodotti della filiera agricola con scarso valore

economico, tra cui gambi di mais e pannocchie, scarti da semi di lino, trebbie di birra, paglia e bucce di vari grani.⁸³

JAXplus® è l'acronimo di Just Arabinoxylans ed è un ingrediente funzionale costituito da una fibra solubile ricca di arabinoxilani biodisponibili, particolarmente efficace nel ridurre il picco glicemico postprandiale, in una forma adatta a essere aggiunta a diversi alimenti.⁸³

Viene prodotto da Heallo, una startup specializzata nella ricerca di soluzioni per migliorare in modo naturale l'alimentazione del consumatore, attraverso una tecnologia di estrazione che non fa uso di alcun solvente a partire da scarti e avanzi della lavorazione di cereali (in particolare trebbie di orzo, oltre che crusca di frumento, crusca di avena, polpe di barbabietola).⁸³

4.4.3 FARINE

Sono state individuate diverse opzioni di farine, prodotte da aziende che si adoperano nel settore, con caratteristiche differenti da quelle tradizionalmente impiegate nell'industria alimentare e che rispecchiano quanto ricercato nel protocollo di studio. Esse verranno sperimentate nella progettazione del prototipo del prodotto e sono:

- Farina di avena
- Farine di legumi
- Farina di grano saraceno
- Farina di amaranto
- Farina di quinoa
- Farine da sottoprodotti

L'avena è costituita da più macro e micronutrienti che influenzano l'IG, essi comprendono l'elevato contenuto proteico, i composti fenolici e i β -glucani, fibre solubili di cui è ricca. Pertanto, la farina di avena, nonostante abbia un elevato contenuto di carboidrati, risulta avere un ridotto incremento glicemico postprandiale, in quanto moderato attraverso diverse componenti con effetto riducente l'IG.⁸⁷

Le farine di legumi vengono prodotte da ceci, lenticchie rosse o piselli verdi; sono state individuate in quanto comportano un effetto positivo sulla risposta glicemica postprandiale dovuto a un ridotto indice glicemico e un maggiore contenuto di fibra. Pertanto, il loro utilizzo ha mostrato un aumento della qualità nutrizionale dei prodotti, grazie al maggior apporto di proteine e fibra, nonché un lieve aumento dei lipidi, compensato, però, da un inferiore contenuto di carboidrati disponibili.⁸⁸

Le farine di grano saraceno e amaranto si classificano come a basso IG, mentre quella di quinoa è a medio IG; pertanto, determinano un effetto positivo sull'IG e vengono utilizzate nelle preparazioni per modulare l'impatto glicemico del prodotto finale. In particolare, si è riscontrato che tali farine presentano un alto contenuto di carboidrati, compreso tra il 60 e il 74%, con un contenuto di fibra pari al 10% per la quinoa, all'11% per l'amaranto e al 7% per il grano saraceno. Inoltre, l'elevato contenuto di amido resistente risulta correlare positivamente con un effetto stimolante nella crescita di probiotici, la cui quota maggiore è riscontrata nell'amaranto.

89

Le farine di sottoprodotti vengono elaborate dalla lavorazione di sottoprodotti dell'industria alimentare, come bucce di arancia, polpa di zenzero e okara di avena (residuo dalla produzione del latte di avena). Oltre che ridurre lo spreco alimentare grazie alla valorizzazione di sottoprodotti che altrimenti risulterebbero inutilizzati, queste farine offrono la possibilità di aromatizzare in modo naturale i prodotti, nonché presentano un elevato contenuto di fibre insolubili.⁹⁰

4.5 CONCLUSIONI

La sperimentazione per l'elaborazione del prodotto presso il CFPA di Casargo sarà attuata da gennaio 2025, come da accordi con l'istituto. Contestualmente, lo studio verrà avviato in seguito all'approvazione da parte del Comitato Etico Area Vasta Emilia Centro (CE-AVEC) della Regione Emilia-Romagna presso l'IRCCS Azienda Ospedaliero – Universitaria di Bologna, Policlinico di S. Orsola, e i pazienti verranno arruolati dopo che loro e i loro genitori avevano fornito il consenso scritto.

Nell'elaborazione del prodotto, si mira a sviluppare una formulazione che integri al meglio diversi aspetti qualitativi e quantitativi, come l'indice glicemico (IG), il carico glicemico (CL), e i contenuti di proteine e lipidi, al fine di rendere non necessario l'intervento dei pazienti nella gestione conseguente al consumo del prodotto, in quanto gestito in maniera autonoma dalle funzioni presenti nei sistemi AID attualmente disponibili.

L'alimentazione è un fattore cruciale che influisce sulla qualità di vita di una persona con T1D; tuttavia, si intende cercare di ridurre il suo impatto, rendendo meno necessaria la costante attenzione richiesta alle persone che convivono con una malattia cronica, a maggior ragione, se in relazione al consumo di uno degli alimenti più critici, nonché desiderati: un prodotto dolce.

BIBLIOGRAFIA

1. Libman I, Haynes A, Lyons S, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2022;23(8):1160-1174.
2. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes - 2024. *Diabetes Care* 2024;47(Suppl. 1):S1–S322.
3. World Health Organization, International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia : report of a WHO/IDF consultation. 2006.
4. Società Italiana di Diabetologia, Associazione dei Medici Diabetologi. Standard italiani per la cura del diabete mellito. AMD-SID; 2018.
5. Ogle GD, James S, Dabelea D, et al. Global estimates of incidence of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 10th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2022;183:109083.
6. Besser REJ, Bell KJ, Couper JJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2022;23(8):1175-1187.
7. Vanderniet JA, Jenkins AJ, Donaghue KC. Epidemiology of Type 1 Diabetes. *Curr Cardiol Rep*. 2022;24(10):1455-1465.
8. Ravikumar V, Ahmed A, Anjankar A. A Review on Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Cureus*. 2023 Oct 29;15(10):e47915.
9. Hu J, Zhang R, Zou H, Xie L, Zhou Z, Xiao Y. Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA): From Immunopathogenesis to Immunotherapy. *Front Endocrinol*. 2022;13:917169.
10. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LMB, Peters AL, on behalf of the Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. Type 1 Diabetes Through the Life Span: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014;37(7):2034-2054.
11. Ludvigsson J, Cuthbertson D, Becker DJ, et al. Increasing plasma glucose before the development of type 1 diabetes—the TRIGR study. *Pediatric Diabetes*. 2021;22(7):974-981.
12. Associazione dei Medici Diabetologi, Società Italiana di Diabetologia, Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica. La terapia del diabete mellito di tipo 1. Roma: Sistema Nazionale Linee Guida; 2024.
13. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(14):977-986.

14. De Bock M, Codner E, Craig ME, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Glycemic targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young people with diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2022;23(8):1270-1276.
15. Arbelaez AM, Semenkovich K, Hershey T. Glycemic extremes in youth with T1DM: The structural and functional integrity of the developing brain: Glycemic extremes in youth with T1DM. *Pediatr Diabetes*. 2013;14(8):541-553.
16. Limbert C, Tinti D, Malik F, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: The delivery of ambulatory diabetes care to children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2022;23(8):1243-1269.
17. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care*. 2019;42(3):400-405.
18. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593-1603.
19. Cengiz E, Danne T, Ahmad T, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2022;23(8):1277-1296.
20. Gregory JW, Cameron FJ, Joshi K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetes in adolescence. *Pediatric Diabetes*. 2022;23(7):857-871.
21. Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(9):780-788.
22. Kalra S, Hirsch LJ, Frid A, Deeb A, Strauss KW. Pediatric Insulin Injection Technique: A Multi-Country Survey and Clinical Practice Implications. *Diabetes Ther*. 2018;9(6):2291-2302.
23. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management. NICE; 2023.
24. Brorsson AL, Leksell J, Andersson Franko M, Lindholm Olinder A. A person-centered education for adolescents with type 1 diabetes—A randomized controlled trial. *Pediatric Diabetes*. 2019;20(7):986-996.
25. Lloyd CE, Wilson A, Holt RIG, Whicher C, Kar P, Group the LM. Language matters: a UK perspective. *Diabetic Medicine*. 2018;35(12):1635-1641.
26. Dickinson JK, Guzman SJ, Maryniuk MD, et al. The Use of Language in Diabetes Care and Education. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1790-1799.
27. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med*. 2020;54(24):1451-1462.
28. Adolfsson P, Taplin CE, Zaharieva DP, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2022;23(8):1341-1372.

29. Quirk H, Blake H, Tennyson R, Randell TL, Glazebrook C. Physical activity interventions in children and young people with Type 1 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Diabet Med*. 2014;31(10):1163-1173.
30. G J, M H, Me M. Barriers to Active Lifestyles in Children with Type 1 Diabetes. *Canadian journal of diabetes*. 2016;40(2).
31. Chetty T, Shetty V, Fournier PA, Adolfsson P, Jones TW, Davis EA. Exercise Management for Young People With Type 1 Diabetes: A Structured Approach to the Exercise Consultation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:326.
32. Beck RW, Bergenstal RM, Laffel LM, Pickup JC. Advances in technology for management of type 1 diabetes. *The Lancet*. 2019;394(10205):1265-1273.
33. Shalitin S, Peter Chase H. Diabetes technology and treatments in the paediatric age group. *International Journal of Clinical Practice*. 2011;65(s170):76-82.
34. Associazione dei Medici Diabetologi, Società Italiana di Diabetologia, Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica. “Tecnologia e diabete”. AMD-SID-SIEDP;2019.
35. Sherr JL, Schoelwer M, Dos Santos TJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetes technologies: Insulin delivery. *Pediatric Diabetes*. 2022;23(8):1406-1431.
36. Hirose M, Beverly EA, Weinger K. Quality of Life and Technology: Impact on Children and Families With Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2012;12(6):711-720.
37. Bassi M, Franzone D, Dufour F, et al. Automated Insulin Delivery (AID) Systems: Use and Efficacy in Children and Adults with Type 1 Diabetes and Other Forms of Diabetes in Europe in Early 2023. *Life*. 2023;13(3):783.
38. Tauschmann M, Forlenza G, Hood K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetes technologies: Glucose monitoring. *Pediatric Diabetes*. 2022;23(8):1390-1405.
39. Basu A, Dube S, Veettil S, et al. Time Lag of Glucose From Intravascular to Interstitial Compartment in Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9(1):63-68.
40. Grunberger G, Sherr J, Allende M, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: The Use of Advanced Technology in the Management of Persons With Diabetes Mellitus. *Endocrine Practice*. 2021;27(6):505-537.
41. Cardona-Hernandez R, Schwandt A, Alkandari H, et al. Glycemic Outcome Associated With Insulin Pump and Glucose Sensor Use in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. Data From the International Pediatric Registry SWEET. *Diabetes Care*. 2021;44:1176–1184.
42. Burckhardt MA, Roberts A, Smith GJ, Abraham MB, Davis EA, Jones TW. The Use of Continuous Glucose Monitoring With Remote Monitoring Improves Psychosocial Measures in Parents of Children With Type 1 Diabetes: A Randomized Crossover Trial. *Diabetes Care*. 2018;41(12):2641-2643.

43. Hilliard ME, Levy W, Anderson BJ, et al. Benefits and Barriers of Continuous Glucose Monitoring in Young Children with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2019;21(9):493-498.
44. Lepore G, Bonfanti R, Bozzetto L, et al. Metabolic control and complications in Italian people with diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(4):335-342.
45. Adolfsson P, Ziegler R, Hanas R. Continuous subcutaneous insulin infusion: Special needs for children. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(4):255-261.
46. Dewey, L, (2023) Diabetes revolution: The new ‘artificial pancreas’. *Research Features*, 147.
47. Mameli C, Smylie GM, Marigliano M, et al. Safety and Psychological Outcomes of Tandem t: Slim X2 Insulin Pump with Control-IQ Technology in Children, Adolescents, and Young Adults with Type 1 Diabetes: A Systematic Review. *Diabetes Ther*. 2024;15(10):2133-2149.
48. Pompe per insulina e gestione del diabete | Tandem Diabetes Care. Tandem Diabetes. <https://www.tandemdiabetes.com/it-it/home>
49. Informazioni importanti sulla sicurezza per la tecnologia Control-IQ | Tandem Diabetes Care. Tandem Diabetes. <https://www.tandemdiabetes.com/it-it/legal/important-safety-information/control-iq#cgm>
50. Annan SF, Higgins LA, Jelleryd E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2022;23(8):1297-1321.
51. Frohock AM. The role of a specialist paediatric diabetes dietitian in the children’s diabetes multidisciplinary team. *Paediatrics and Child Health*. 2021;31(4):141-145.
52. American Diabetes Association. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl.1):S208–S231.
53. Tipici BE, Atik Altnok Y, Keser A. Frequently Asked Questions and Evidence-Based Answers on Medical Nutritional Therapy in Children with Type 1 Diabetes for Health Care Professionals. *Jcrpe*. 2023;15(2):120-126.
54. The WHO Child Growth Standards. <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards>
55. Società Italiana di Nutrizione Umana. Tabelle Livelli di Assunzione di Riferimento dei Nutrienti ed energia per la popolazione italiana (LARN). SINU;2024.
56. Kawamura T. The importance of carbohydrate counting in the treatment of children with diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2007;8(s6):57-62.
57. Quarta A, Guarino M, Tripodi R, et al. Diet and Glycemic Index in Children with Type 1 Diabetes. *Nutrients*. 2023, 15,3507.

58. Bell KJ, Toschi E, Steil GM, Wolpert HA. Optimized Mealtime Insulin Dosing for Fat and Protein in Type 1 Diabetes: Application of a Model-Based Approach to Derive Insulin Doses for Open-Loop Diabetes Management. *Diabetes Care*. 2016;39(9):1631-1634.
59. Riddell MC. Type 1 diabetes mellitus in children and adolescents: Management of exercise. UpToDate. July 2024.
60. De Wit M, Gajewska KA, Goethals ER, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Psychological care of children, adolescents and young adults with diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2022;23(8):1373-1389.
61. Augustin LSA, Kendall CWC, Jenkins DJA, et al. Glycemic index, glycemic load and glycemic response: An International Scientific Consensus Summit from the International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(9):795-815.
62. Atkinson FS, Brand-Miller JC, Foster-Powell K, Buyken AE, Goletzke J. International tables of glycemic index and glycemic load values 2021: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2021;114(5):1625-1632.
63. Bell KJ, Smart CE, Steil GM, Brand-Miller JC, King B, Wolpert HA. Impact of Fat, Protein, and Glycemic Index on Postprandial Glucose Control in Type 1 Diabetes: Implications for Intensive Diabetes Management in the Continuous Glucose Monitoring Era. *Diabetes Care*. 2015;38(6):1008-1015.
64. Gingras V, Bonato L, Messier V, et al. Impact of macronutrient content of meals on postprandial glucose control in the context of closed-loop insulin delivery: A randomized cross-over study. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(11):2695-2699.
65. Santi E, Tascini G, Toni G, Berioli MG, Esposito S. Linear Growth in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *IJERPH*. 2019;16(19):3677.
66. Dorit Koren. Growth and development in type 1 diabetes. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2022;29(1).
67. Cecilia-Costa R, Volkening LK, Laffel LM. Factors associated with disordered eating behaviours in adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2019;36(8):1020-1027.
68. Parillo M, Annuzzi G, Rivellese AA, et al. Effects of meals with different glycaemic index on postprandial blood glucose response in patients with Type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetic Medicine*. 2011;28(2):227-229.
69. Dolcificanti | EFSA. <https://www.efsa.europa.eu/it/topics/topic/sweeteners>
70. Centro di ricerca Alimenti e Nutrizione. Linee Guida per una sana alimentazione: dossier scientifico. CREA;2017.
71. Lohner S, Kuellenberg De Gaudry D, Toews I, Ferenci T, Meerpohl JJ. Non-nutritive sweeteners for diabetes mellitus. Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;2020(5).

72. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the use of Polyglycitol Syrup as a food additive. *EFSA Journal*. 2009;7(12):1413.
73. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the re-evaluation of aspartame (E 951) as a food additive. *EFSA Journal*. 2013;11(12):3496.
74. EFSA Panel on Food Additives and Flavourings (FAF). Re-evaluation of neohesperidine dihydrochalcone (E 959) as a food additive. *EFSA Journal*. 2022;20(11):7595.
75. Authority (EFSA) EFS. Neotame as a sweetener and flavour enhancer - Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food. *EFSA Journal*. 2007;5(11):581.
76. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the safety of advantame for the proposed uses as a food additive. *EFSA Journal*. 2013;11(7):3301.
77. EFSA Panel on Food Additives and Flavourings (FAF), Younes M, Aquilina G, et al. Re-evaluation of erythritol (E 968) as a food additive. *EFSA Journal*. 2023;21(12):e8430.
78. EFSA Panel on Food Additives and Flavourings (FAF), Younes M, Aquilina G, et al. Re-evaluation of thaumatin (E 957) as food additive. *EFSA Journal*. 2021;19(11):e06884.
79. EFSA Panel on Food Additives and Flavourings (FAF), Younes M, Aquilina G, et al. Safety of the proposed amendment of the specifications for steviol glycosides (E 960) as a food additive: Rebaudioside M produced via enzyme-catalysed bioconversion of purified stevia leaf extract. *EFSA Journal*. 2019;17(10):e05867.
80. EFSA Panel on Food Additives and Flavourings (FAF), Younes M, Aquilina G, et al. Safety evaluation of glucosylated steviol glycosides as a food additive in different food categories. *EFSA Journal*. 2022;20(2):e07066.
81. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the safety of steviol glycosides for the proposed uses as a food additive. *EFSA Journal*. 2010;8(4):1537.
82. Zannini E, Bravo Núñez Á, Sahin AW, Arendt EK. Arabinoxylans as Functional Food Ingredients: A Review. *Foods*. 2022;11(7):1026.
83. D'Aimmo MR. La Healto e gli alimenti funzionali: JaxPlus, una soluzione di fibre solubili integrabile a cibi e bevande. *Food Hub Magazine*. 2020; 8.
84. Pietiäinen S, Moldin A, Ström A, Malmberg C, Langton M. Effect of physicochemical properties, pre-processing, and extraction on the functionality of wheat bran arabinoxylans in breadmaking – A review. *Food Chemistry*. 2022;383:132584.
85. Hernández-Pinto FJ, Miranda-Medina JD, Natera-Maldonado A, et al. Arabinoxylans: A review on protocols for their recovery, functionalities and roles in food formulations. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2024;259:129309.

86. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to arabinoxylan produced from wheat endosperm and reduction of post-prandial glycaemic responses (ID 830) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*. 2011;9(6):2205.
87. Zhang K, Dong R, Hu X, Ren C, Li Y. Oat-Based Foods: Chemical Constituents, Glycemic Index, and the Effect of Processing. *Foods*. 2021;10(6):1304.
88. Binou P, Yanni AE, Karathanos VT. Physical properties, sensory acceptance, postprandial glycemic response, and satiety of cereal based foods enriched with legume flours: a review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2022;62(10):2722-2740.
89. Arslan-Tontul S, Candal Uslu C, Mutlu C, Erbaş M. Expected glycemic impact and probiotic stimulating effects of whole grain flours of buckwheat, quinoa, amaranth and chia. *J Food Sci Technol*. 2022;59(4):1460-1467.
90. Packtin - Products List. <https://packtin.com/products>