

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corso di Dottorato di ricerca in Scienze Endocrinologiche e Metaboliche

XXVIII CICLO



**IMPATTO CLINICO DELLA METODICA DEL CONTEGGIO DEI CARBOIDRATI
IN SOGGETTI AFFETTI DA DM1 NELLA REAL LIFE: FOLLOW-UP A 2 DUE ANNI**

Settore scientifico disciplinare: MED 13

Tesi di Dottorato di:
Massimiliana SMIRAGLIA
matricola R10303

Tutor: Prof.ssa Laura FUGAZZOLA

Correlatore: Dott. Angelo POLETTI

Anno accademico 2014-2015

Education is not an addition to treatment.

It is treatment

Elliott P Joslin

SOMMARIO

I.	INTRODUZIONE.....	4
1.	Il diabete mellito tipo 1	4
2.	Epidemiologia	4
3.	Fisiopatologia	5
4.	Patogenesi.....	5
5.	Complicanze.....	7
II.	CURA DEL DIABETE.....	9
1.	La terapia insulinica	9
2.	Controllo glicemico	11
3.	Obiettivi glicemici	12
4.	Variabilità glicemica	13
5.	Educazione terapeutica.....	14
6.	La Terapia Medica Nutrizionale	15
III.	IL CONTEGGIO DEI CARBOIDRATI.....	19
1.	Evidenze scientifiche	19
2.	Razionale alla base del conteggio dei carboidrati	20
3.	Obiettivi del conteggio dei carboidrati	21
4.	Organizzazione del percorso	21
IV.	SCOPO DELLA TESI	26
1.	Obiettivi	26
2.	Disegno dello studio	26
3.	Soggetti	26
4.	Valutazioni	27
5.	Analisi statistica.....	30
V.	RISULTATI E DISCUSSIONE	31
1.	Valutazione al basale dei due gruppi	31
2.	Valutazione a 2 anni di follow-up: gruppo <i>COUNTING</i>	33
3.	Valutazione a 2 anni di follow-up: gruppo CONTROLLO	36
4.	Valutazione a 2 anni di follow-up dei due gruppi	39

5.	Valutazione del questionario sulla qualità della vita	43
6.	Valutazione al basale dello stile alimentare dei due gruppi.....	44
7.	Valutazione dello stile alimentare a 2 anni di follow-up: gruppo <i>COUNTING</i>	45
8.	Valutazione dello stile alimentare a 2 anni di follow-up: gruppo CONTROLLO...	48
VI.	CONCLUSIONI	50
VII.	GRAFICI	52
VIII.	BIBLIOGRAFIA	55

I. INTRODUZIONE

1. Il diabete mellito tipo 1

Secondo la definizione della *World Health Organization* (WHO), il Diabete Mellito (DM) comprende un gruppo di disordini metabolici a diversa eziologia che influenza il metabolismo glucidico, lipidico e proteico ed è caratterizzato da iperglicemia cronica per un difetto della secrezione di insulina o per un difetto dall'azione dell'insulina stessa, presenti in differente grado. Il DM induce, a lungo termine, lo sviluppo progressivo di complicanze a carico dell'apparato vascolare e del sistema nervoso, che sono causa di disabilità e di una più elevata morbilità e mortalità (1).

Il Diabete mellito Tipo 1, nello specifico è causato dalla distruzione beta-cellulare su base autoimmune ed è caratterizzato da una carenza insulinica assoluta (2). La distruzione autoimmune delle beta-cellule è un fenomeno mediato dai linfociti T CD4⁺ (1) e attualmente, i marker autoimmunitari includono gli autoanticorpi antiinsula pancreatica (ICA), gli autoanticorpi anti-GAD (GAD65), autoanticorpi anti tirosinofosfatasi insulare 2 (IA-2 e IA-2 β) e gli autoanticorpi anti zinc-transporter 8 (ZnT8) (2). La maggioranza dei soggetti affetti da DMT1 presentano alleli a rischio per lo sviluppo di malattia HLA correlati (1).

2. Epidemiologia

Il DMT1 rappresenta una delle più importanti malattie croniche dell'età evolutiva e in Italia si presenta con una incidenza e prevalenza variabili a seconda delle diverse aree geografiche e si ritiene che la maggior parte del rischio di DMT1 rifletta la frequenza degli alleli HLA ad alto rischio tra i diversi gruppi etnici (1).

L'insorgenza è tipica dell'età infanto-giovanile, ma può essere possibile ad ogni età e, in particolare, nel 5-10% degli adulti che sviluppano diabete dopo i 40 anni viene riconosciuta una eziologia autoimmune (1).

Un'indagine dell'*International Diabetes Federation* ha calcolato un'incidenza nel mondo di circa 65.000 nuovi casi/anno di DMT1 che, anche se meno frequente rispetto al DMT2, presenta un elevato impatto sociale, in quanto interessa soggetti in giovane età. L'incidenza è compresa tra i 6 e i 10 casi su 100.000 persone per anno, nella fascia di età da 0 a 14 anni, mentre è stimata in 6,7 casi su 100.000 individui per anno, nella fascia di età da 15 a 29 anni, con forti differenze geografiche (3).

In Italia, fino alla metà degli anni ottanta non erano disponibili dati epidemiologici accurati sull'incidenza del DMT1. Nel corso degli anni successivi, sono stati comunque condotti diversi studi su alcune aree del nostro Paese, che hanno evidenziato una grande variabilità geografica nell'incidenza di questa malattia, la quale risulta essere intorno al 10-11 individui ogni 100.000 persone per anno, con tassi 3-4 volte superiori alla media nazionale in Sardegna

(4) (5). Studi attuali confermano inoltre che l'incidenza di DMT1 è in aumento sia in Italia sia negli altri paesi.

3. Fisiopatologia

Nel DMT1 l'iperglicemia è dovuta alla carenza assoluta di insulina. A livello epatico sono attivate la glicogenolisi e la gluconeogenesi. Quest'ultima si mantiene elevata nel tempo per l'eccesso di substrati provenienti dalla periferia, dove prevalgono i processi catabolici. Quando la glicemia supera la soglia renale per il glucosio (180-200 mg/dl), compare glicosuria. In carenza di insulina il bilancio azotato diviene negativo, gli amminoacidi non sono captati dal tessuto muscolare e la sintesi proteica è bloccata, mentre è attivata la proteolisi. Si ha quindi tendenza all'iperaminoacidemia e, in particolare, aumenta la concentrazione plasmatica degli amminoacidi ramificati. La concentrazione dell'alanina invece si mantiene normale, o addirittura si riduce, in quanto è l'amminoacido utilizzato per la gluconeogenesi. Gli altri amminoacidi vengono metabolizzati a livello epatico con conseguente aumento della produzione e dell'escrezione urinaria di urea. Nel DMT1 viene anche stimolata la lipolisi nel tessuto adiposo, non essendo più inibita dall'insulina la lipasi intracellulare. Nel fegato il glicerolo è utilizzato per la gluconeogenesi, mentre gli acidi grassi liberi (FFA) sono in parte ossidati, e trasformati in corpi chetonici, e in parte riesterificati a trigliceridi, poi immessi in circolo nel core delle lipoproteine a densità molto bassa (VLDL). Tuttavia, così come i chilomicroni, le VLDL sono solo parzialmente metabolizzate per il deficit della lipoproteinlipasi, un enzima insulino-dipendente, e si accumulano in circolo causando ipertrigliceridemia. D'altra parte, la chetogenesi viene attivata dall'eccesso di glucagone o dal brusco abbassamento del rapporto insulina/glucagone. Il meccanismo è mediato da una diminuzione dei livelli di malonilCoA, un metabolita intermedio della sintesi degli acidi grassi, che inibisce competitivamente l'attività della carnitina-acil-transferasi, l'enzima che trasporta gli acidi grassi dal citoplasma ai mitocondri, dove vengono ossidati ad acetil-CoA. Se la produzione di acetil-CoA eccede la sua possibilità di ossidazione, nel ciclo di Krebs si formano tramite un processo di ossidazione i seguenti corpi chetonici: acido β -idrossibutirrico, acido acetoacetico e acetone. Il glucagone aumenta anche la concentrazione epatica di carnitina, potenziando ulteriormente il trasporto intramitocondriale degli acidi grassi. Quando il sistema di trasporto è attivato, l'entità della chetogenesi è direttamente regolata dalla concentrazione plasmatica degli FFA, che passano liberamente la membrana citoplasmatica degli epatociti. I corpi chetonici sono acidi moderatamente forti e se presenti in eccesso determinano un aumento della concentrazione degli idrogenioni nei liquidi organici (1).

4. Patogenesi

Il DMT1 è una malattia multifattoriale in cui i fattori di rischio ambientali, tuttora non ben definiti, scatenerebbero una distruzione immuno-mediata delle beta-cellule pancreatiche in

individui geneticamente predisposti (6). Come abbiamo già sottolineato la maggioranza dei soggetti affetti presenta alleli a rischio per lo sviluppo di malattie HLA correlati. Frequentemente questa forma di diabete è associata ad altre malattie autoimmuni, quali il morbo di Addison, il morbo di Graves, tiroidite autoimmune, celiachia e gastrite autoimmune. Nella storia naturale del DMT1 si riconoscono le seguenti fasi:

1. **Suscettibilità genetica:** la distruzione autoimmune delle cellule β pancreatiche può avvenire in soggetti geneticamente suscettibili. Questa suscettibilità è sicuramente poligenica e viene influenzata da geni situati nella regione del sistema maggiore di istocompatibilità di classe II (MHC). Nella popolazione caucasica, il 90-95% dei pazienti con DMT1 possiede gli antigeni HLA-DR3 o HLA-DR4, accoppiati a specifici antigeni DQ, o entrambi, rispetto al 45-55% della popolazione di controllo. Il rischio assoluto per i soggetti DR3 o DR4 (la percentuale di soggetti che si ammaleranno) è circa il 6-7% mentre gli eterozigoti sia per DR3 che per DR4 hanno un rischio relativo (la probabilità di ammalarsi) di circa venti volte superiore. Tuttavia la regione HLA codificante per il sistema MHC contribuisce a non più del 40% di tale suscettibilità, per cui altri loci in altre parti del genoma devono essere coinvolti nella trasmissione genetica del DMT1.

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

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

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

5. **Esordio clinico della malattia:** quando l'80-90% delle cellule β è distrutto, si assiste all'esordio clinico del DMT1. L'infiltrato delle isole pancreatiche è costituito da linfociti T CD4⁺ e CD8⁺, linfociti B, cellule NK e macrofagi. La distruzione autoimmune delle cellule β è un fenomeno mediato da linfociti T CD4⁺ che riconoscono molecole quali l'insulina e le due

isoforme della glutammico decarbossilasi (GAD65 e GAD67) nei soggetti con autoimmunità insulare. Gli autoanticorpi non partecipano direttamente alla distruzione delle isole pancreatiche ma hanno un ruolo predittivo nello sviluppo del DMT1. Gli autoanticorpi antinsulina pancreatici (ICA), che riconoscono come antigeni bersaglio la glutammico decarbossilasi, la tirosinofosfatasi insulare IA-2 e il ganglioside GM2-1, gli autoanticorpi antinsulina (IAA) possono precedere l'esordio clinico del DMT1 di vari anni e costituiscono un indice di rischio elevato di successiva comparsa di DMT1, soprattutto nei parenti di primo grado dei soggetti con DMT1 e nei soggetti di età inferiore ai 10 anni (1).

5. Complicanze

I pazienti con DMT1 possono andare incontro a complicanze acute o croniche.

Le due complicanze metaboliche acute sono:

1. **La chetoacidosi:** un grave scompenso metabolico acuto dovuto a un deficit grave di insulina, con un tasso di mortalità del'1-2%. Può essere la prima manifestazione clinica del DMT1, o insorgere nel corso del suo trattamento per cause intercorrenti che precipitano un equilibrio già instabile, o per la sospensione o errata somministrazione delle terapie insuliniche.
2. **Il coma ipoglicemico:** può capitare in seguito a episodi ipoglicemici che non sono percepiti dal paziente o che non vengono trattati per tempo o nel modo corretto. Sono una delle complicazioni acute più frequenti nei pazienti diabetici in terapia insulinica. Recentemente, il gruppo di studio dell'ADA e della Endocrine Society ha definito le ipoglicemie, in pazienti con diabete mellito, tutti gli episodi in cui si riscontrano valori di glucosio plasmatico bassi al punto di essere dannosi per il paziente (7). L'intento è quello di sottolineare che l'ipoglicemia rappresenta una condizione pericolosa per la vita del paziente e che i sintomi si presentano non tanto, a una soglia precisa, quanto a glicemie variabili, in relazione all'eventuale scompenso glicemico e alla frequenza di pregressi episodi di ipoglicemia (9,10). Sulla base di alcune evidenze scientifiche, una glicemia al di sotto di 70 mg/dl viene comunque indicata come soglia di allerta per definire un episodio di ipoglicemia (8). Vengono definiti tre gradi di ipoglicemia: il grado lieve e moderato, dove l'individuo è in grado di autogestire il problema e il grado grave, dove l'individuo presenta uno stato di coscienza alterato e necessita dell'aiuto o della cura di terzi per risolvere l'ipoglicemia.

Le complicanze croniche invece, sono per lo più legate a conseguenze di lesioni vascolari e possono coinvolgere diverse parti dell'organismo. Si suddividono in micro- e macro-vascolari e possono colpire:

- L'occhio (retinopatia diabetica)
- Il rene (nefropatia diabetica)

- Le fibre nervose (neuropatia diabetica)
- Il cuore e i vasi (aterosclerosi, cardiopatia)
- Gli arti (piede diabetico)

La causa principale di mortalità e morbilità dei soggetti diabetici è legata a malattie cardiovascolari. I diabetici italiani presentano un tasso di mortalità superiore del 30-40% rispetto alla popolazione non diabetica (9), eccesso che sembra ridursi in presenza di un'assistenza strutturata e specialistica (10).

II. CURA DEL DIABETE

1. La terapia insulinica

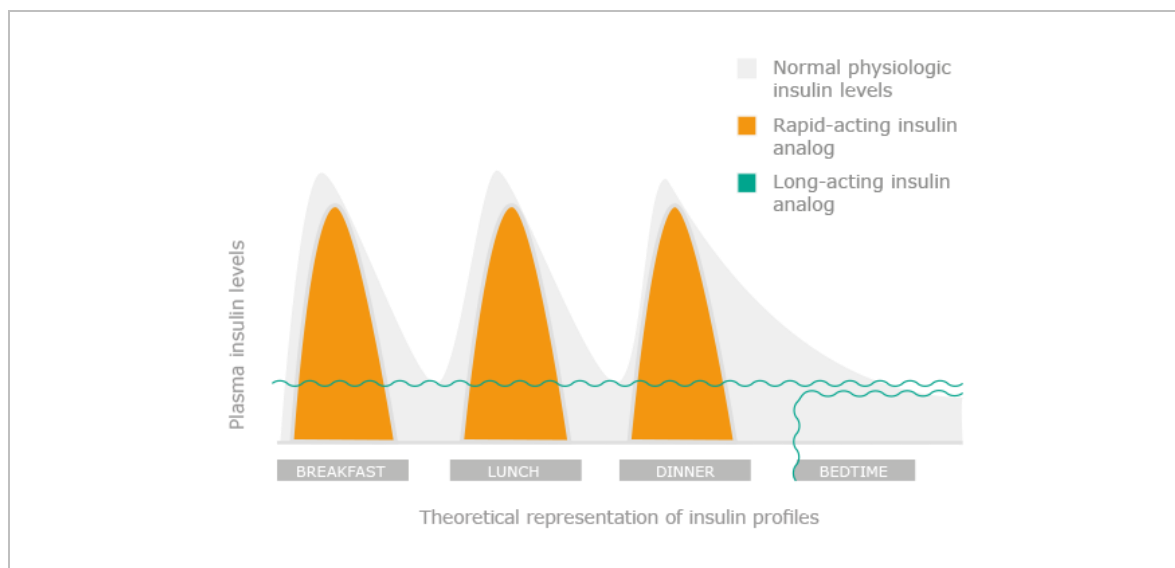
La terapia insulinica multi-iniettiva - MDI

Nel DMT1 l'insulina è un presidio terapeutico fondamentale che, associato a una dieta bilanciata, al conteggio dei carboidrati e all'attività fisica, permette di raggiungere e mantenere un buon compenso glicometabolico (1).

In generale, tutti i pazienti con DMT1 dovrebbero ricevere un modello di terapia più fisiologico possibile, cioè avere una copertura basale di insulina e un rimpiazzo di insulina rapida come bolo ad ogni pasto. Gli individui con DMT1, solitamente, richiedono un fabbisogno di insulina di 0,5-1U/Kg peso corporeo/die, suddivisa in dosi multiple. Circa il 50% dell'insulina dovrebbe essere data come insulina basale, e il restante 50% suddivisa tra i pasti, a seconda del contenuto in grammi dei carboidrati (1).

Ad oggi, l'insulina d'elezione al momento di un pasto è l'analogo ad azione rapida. La dose di analogo dovrebbe essere adeguata alla quantità dei carboidrati ingeriti e la dose calcolata sulla base della glicemia ottenuta a due ore dal pasto (11).

Lo schema di terapia solitamente utilizzato è il *basal-bolus* caratterizzato dalla somministrazione di insulina basale 1 o 2 volte al giorno e di un analogo rapido in corrispondenza dei pasti (terapia insulinica multi-iniettiva, MDI *multiple-dose insulin injections*).



Schema basal-bolus - da La terapia insulinica con microinfusore, Bruttomesso – 2006 - modificato

La terapia insulinica con microinfusore - CSII

Nei soggetti con DMT1, che per vari motivi presentano uno scarso controllo glicemico e ipoglicemie ricorrenti, una valida alternativa alla terapia con la MDI può essere l'utilizzo della

terapia con microinfusore (CSII, *Continuous Subcutaneous Insulin Infusion*) che rappresenta il gold standard del rimpiazzo insulinico (11).

I microinfusori di insulina sono dispositivi portatili di piccole dimensioni che rilasciano insulina ad azione rapida 24 ore su 24 attraverso un tubicino sottile e un'ago-cannula inserita sottocute. La quantità di insulina rilasciata è personalizzabile in base alle esigenze del paziente. Il microinfusore può essere programmato affinché eroghi insulina in continuo (profilo basale), per controllare la glicemia tra i pasti e durante il sonno. Prima dei pasti, inoltre, per coprire l'introito di carboidrati il paziente può somministrarsi autonomamente un bolo di insulina che può essere regolato attraverso il calcolo di carboidrati assunti.

L'efficacia della terapia con la CSII rispetto alla terapia con la MDI è stata confrontata in numerosi studi, i quali presentano una notevole eterogeneità in termini di numerosità, caratteristiche dei pazienti ed *end-point* valutati. In particolare, una revisione della letteratura della *Cochrane* ha confrontato la terapia con la CSII rispetto alla terapia con la MDI in pazienti con DMT1 (12). L'analisi di 23 studi clinici randomizzati ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa non solo del valore di HbA1c (pari a circa 0,3%) ma anche delle ipoglicemie severe nei pazienti in terapia con la CSII (anche se non erano dimostrabili differenze significative nelle ipoglicemie non severe e nella variazione ponderale) (13). Nella valutazione dell'impatto della terapia con la CSII sembra appropriato tenere in considerazione altri aspetti oltre il controllo glicometabolico medio. Infatti, la recente revisione della letteratura di studi di intervento e di studi osservazionali ha sottolineato che, oltre al miglioramento del compenso metabolico, nei pazienti in terapia con la CSII si riducono le oscillazioni glicemiche (e quindi si riduce la variabilità glicemica), si riduce il fabbisogno giornaliero medio di insulina e migliora sensibilmente la qualità di vita (14) (15) (16). Infatti tra gli aspetti che più caratterizzano la terapia con la CSII rispetto alla MDI ci sono: la grande precisione con cui l'insulina può essere somministrata (le unità infatti possono essere modificate anche a partire da micro-dosi come 0,05UI), la riduzione delle iniezioni, la possibilità di erogare insulina a seconda delle esigenze individuali e la possibilità di effettuare dei boli speciali a seconda del tipo di pasto; tutti questi fattori contribuiscono al miglioramento della qualità della vita del paziente con DMT1 (11).

Si ricorda però che il microinfusore non è un dispositivo adatto a tutte le tipologie pazienti; il NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) raccomanda l'utilizzo della CSII quale opzione terapeutica in pazienti, adulti e bambini di età >12 anni, con frequenti episodi di ipoglicemia o inadeguato compenso glicemico (HbA1c > 69 mmol/mol - 8,5%) ma soprattutto si raccomanda che i pazienti siano seguiti da un team esperto nell'utilizzo della CSII e che il trattamento sia continuato nel tempo solo a fronte di un miglioramento del compenso glicemico e del numero di episodi ipoglicemici (17).

2. Controllo glicemico

Un aspetto fondamentale per gestire al meglio il diabete è un'attenta valutazione del controllo glicemico, che è meglio valutabile analizzando parallelamente sia i risultati ottenuti dall'automonitoraggio delle glicemie capillari, sia dalla valutazione dell'esame dell'emoglobina glicata (HbA1c). Effettuando l'esame dell'HbA1c è possibile stimare la media della glicemia dei 2-3 mesi precedenti e, in tal modo, valutare l'efficacia della terapia.

Nel DMT1 per determinare se il controllo metabolico è stato raggiunto e mantenuto nell'obiettivo terapeutico viene considerata necessaria una valutazione della HbA1c all'incirca ogni 3 mesi. La regolare effettuazione dell'HbA1c permette, infatti, di rilevare in modo tempestivo un allontanamento dall'obiettivo terapeutico. Nel singolo paziente la frequenza dell'esame dell'HbA1c dovrebbe dipendere dalla situazione clinica e dal tipo di terapia in atto (18).

I valori dell'HbA1c non forniscono però una misura della variabilità glicemica, o della presenza di ipoglicemie fondamentali, per una buona gestione del diabete. Per questo motivo, oltre alla valutazione dell'HbA1c, bisogna associare quella dei valori dell'automonitoraggio glicemico. Un aspetto fondamentale dell'educazione alla cura del diabete deve quindi prevedere un'adeguata istruzione del paziente sulla corretta esecuzione dell'autocontrollo glicemico. Il paziente diabetico dovrebbe essere educato a:

- avere le capacità necessarie per effettuare la rilevazione della propria glicemia;
- saper interpretare i risultati come base per intraprendere un'azione;
- percepire i collegamenti tra specifici comportamenti, come alimentazione ed esercizio fisico, con i risultati della misurazione glicemica;
- mettere in atto autonomamente comportamenti correttivi, farmacologici e non, in risposta ai risultati delle misurazioni glicemiche, soprattutto per la prevenzione del rischio ipoglicemico.

La frequenza dell'autocontrollo glicemico deve essere stabilita sulla base della terapia, deve essere adattata agli eventi intercorrenti e intensificata in presenza di situazioni cliniche quali patologie intercorrenti, ipoglicemie inavvertite, ipoglicemie notturne e variazioni della terapia (6). L'autocontrollo glicemico, inteso come monitoraggio della glicemia capillare, interpretazione dei risultati glicemici e conseguenti interventi terapeutici coerenti a migliorarli, è quindi una componente importante nella gestione della malattia diabetica ai fini di ottenere un buon controllo metabolico e ridurre il rischio delle complicanze acute. Inoltre, rappresenta la modalità più efficace per il controllo dell'iperglicemia che rappresenta un fattore importante per il raggiungimento dei target desiderati di HbA1c, indice del grado di variabilità glicemica (19).

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

clinica ormai radicata consigliare al paziente con DMT1 il controllo della glicemia prima di ogni iniezione di insulina, in modo tale da aggiustarne il dosaggio sia in base al valore della glicemia sia al contenuto di carboidrati del pasto successivo (2).

Nelle raccomandazioni del 2015 l'ADA consiglia che nei pazienti in terapia intensiva multi-iniettiva e/o con microinfusore il controllo delle glicemie dovrebbe essere eseguito sistematicamente prima dei pasti e degli spuntini, occasionalmente dopo i pasti principali, prima di andare a letto e prima di un esercizio fisico, sempre nel sospetto di ipoglicemia; dopo la correzione delle ipoglicemie e prima di guidare (2). L'autocontrollo diventa inoltre fondamentale per adeguare la dose di insulina in rapporto all'attività fisica riducendo quindi il rischio di ipoglicemia. Per questi motivi deve essere considerato fondamentale per l'autogestione quotidiana di questi pazienti (20) (21), in modo da raggiungere un obiettivo glicemico il più possibile vicino alla normalità, riducendo il rischio di complicanze microangiopatiche (22).

3. Obiettivi glicemici

Ricordiamo di seguito gli obiettivi glicemici indicati dagli Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito (6).

Obiettivi glicemici in diabetici adulti tipo 1 e 2.
HbA1c <7,0% (< 53 mmol/mol) (6,5% (≤48 mmol/mol) in singoli pazienti)
Glicemia a digiuno e pre-prandiale 70-130 mg/dl
Glicemia post-prandiale <160 mg/dl

da AMD-SID - Standard italiani per la cura del diabete mellito – 2014 - *modificato*

Il follow-up a lungo termine degli studi DCCT (23) e UKPDS suggeriscono che un trattamento volto a ottenere valori di HbA1c stabilmente inferiori a 53 mmol/mol (7,0%) è associato con una riduzione a lungo termine del rischio di complicanze macrovascolari. Una conferma ulteriore deriva da una recente Meta-analisi (24) che dopo aver analizzato diversi studi clinici controllati e randomizzati conclude che il miglioramento del controllo glicemico riduce l'incidenza di eventi macrovascolari nei diabetici tipo 1 e tipo 2.

Quindi un obiettivo di HbA1c pari o inferiore a 53 mmol/mol (7,0%) è generalmente consigliabile per i soggetti adulti con diabete per prevenire l'incidenza e la progressione sia delle complicanze micro vascolari che delle complicanze macrovascolari. (25)

4. Variabilità glicemica

Un cambiamento importante nella gestione del paziente diabetico è avvenuto nel decennio tra il 1970 e il 1980 con la disponibilità di due test: l'automonitoraggio del glucosio ematico (*self monitoring blood glucose*, SMBG) e il test dell'HbA1c. L'informazione ottenuta da questi due test è profondamente diversa. La SMBG rivela il livello di glucosio ematico attuale, che può variare fino al 50% durante un giorno normale nelle persone sane, ma fino a 10 volte nei pazienti affetti da diabete. L'HbA1c è invece utile nel controllo della glicemia in un periodo di tempo più lungo (26).

È tuttavia difficile attuare una misura precisa della variabilità glicemica; la percentuale di HbA1c infatti non è in grado di dare indicazioni sulle oscillazioni circadiane, spesso rapide, della glicemia. In altri termini, un determinato valore di HbA1c può essere espressione sia di glicemie abitualmente vicine ai valori medi, sia di ampie oscillazioni glicemiche intorno alla media, nella stessa giornata o in giornate diverse (27). L'HbA1c rimane quindi il migliore predittore di complicanze croniche del DM attualmente utilizzato, ma non esprime la variabilità glicemica e i rischi connessi con i picchi ipoglicemici e iperglicemici (28).

Nei pazienti con DM1, spesso l'insulina pre-prandiale non è sufficiente a metabolizzare il carico di carboidrati assunti col pasto e questo causa picchi iperglicemici, che possono essere di breve durata e non modificano quindi sensibilmente i livelli dell'HbA1c. Tuttavia questi picchi post-prandiali aumentano sensibilmente il rischio cardiovascolare (26).

Molti studi dimostrano che, mentre i valori medi delle glicemie sono i migliori predittori delle complicanze microvascolari del diabete (neuropatia, retinopatia e nefropatia), l'iperglicemia e l'ipoglicemia sono associate a un aumento del rischio vascolare anche con valori medi di glicemia e HbA1c di poco superiori alla norma.

Valutazione clinica della variabilità glicemica

Per la valutazione clinica della variabilità glicemica esistono diverse ipotesi di lavoro (26). Oggi quasi tutti i software di *downloading* forniti dalle industrie permettono di calcolare la deviazione standard (DS) intraindividuale, che è una semplice misura della variabilità glicemica; alcuni software offrono la possibilità di calcolare i dati di DS in vari momenti del giorno, per diversi giorni. Quanto più alto sarà il valore della DS, tanto più alta sarà la variabilità e quindi l'instabilità glicemica del soggetto esaminato. Ci sono tuttavia alcuni importanti fattori da considerare quando si utilizza la DS per valutare il controllo glicemico. Innanzitutto questo sistema di misurazione richiede numerosi dati: almeno 5 rilevazioni della glicemia capillare. In secondo luogo, deve essere tenuto in considerazione anche il valore della glicemia media. Per esempio, un livello medio di glucosio estremamente alto o basso richiede attenzione, indipendentemente dalla DS. Una volta che si è riusciti a ottimizzare il livello medio di glicemia, allora ha senso stabilire un target per la DS.

La conoscenza della DS potrebbe dare indicazioni importanti per una serie di problemi, inclusi il deficit d'insulina (iperglicemia a digiuno e sue variazioni), l'introduzione di una quantità di carboidrati poco bilanciata rispetto alle unità d'insulina, la somministrazione ritardata d'insulina al momento del pasto (o la mancata somministrazione), errori nella somministrazione dell'insulina basale; infine, conoscere la DS potrebbe anche dare indicazioni importanti sulla necessità clinica di utilizzare un microinfusore.

In considerazione del ruolo della variabilità glicemica nella genesi delle complicanze del diabete, diventa importante, nella pratica clinica, utilizzare i migliori metodi disponibili per la sua valutazione; essa però dovrebbe generare anche un indice predittivo sia delle escursioni iperglicemiche che ipoglicemiche.

Con l'elaborazione matematica di dati provenienti dall'autocontrollo glicemico sono stati creati e validati indici predittivi di ipoglicemia o iperglicemia:

- il *Low Blood Glucose Index* (LBGI), una misura del rischio di ipoglicemia severa
- l'*high Blood Glucose Index* (HBGI), una misura del rischio di iperglicemia

Stratificazione delle categorie di rischio relative agli indici predittivi
(da De Micheli, D'Ugo, Ceriello; *G It Diabetol Metab*, 2007 - modificato)

CATEGORIA DI RISCHIO	LBGI	HBGI
Minimo	≤1,1	≤5
Basso	1,1-2,5	5-10
Moderato	2,5-5	10-15
Alto	>5	>15

Combinati insieme, questi due indici si sono dimostrati utili per l'impostazione del trattamento volto a minimizzare le oscillazioni glicemiche (26).

5. Educazione terapeutica

Le persone affette da diabete devono ricevere le cure da parte di un team ben coordinato e composto da più figure specialistiche tra cui: il medico diabetologo, infermieri, nutrizionisti, e altre figure professionali, in grado di mettere in atto un approccio integrato di gestione di una patologia cronica (6). La gestione integrata è oggi considerata lo strumento più indicato per migliorare l'assistenza delle persone con malattie croniche come il diabete.

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

L'attuazione di questo piano richiede che ogni aspetto sia stato chiarito e concordato tra il paziente e il team diabetologico e che gli obiettivi identificati siano verosimilmente raggiungibili (6). Infatti l'educazione all'autogestione del diabete ha come scopo principale la facilitazione delle conoscenze, abilità e dei comportamenti fondamentale nella cura di questa malattia. Essa ha come obiettivo quello di fare sviluppare la capacità di prendere decisioni da parte della persona con diabete, che farà così parte a tutti gli effetti del team di cura con cui condivide obiettivi di miglioramento dei risultati clinici, dello stato di salute e della qualità di vita (29). La Task Force ADA-AADE (*American Diabetes Association-American Association of Diabetes Educators*), nell'ultima revisione de i *National Standards for Diabetes Self-Management Education and Support*, enfatizza il ruolo della persona con diabete come risorsa fondamentale per ottenere il miglior risultato possibile, affermando che il 95% della cura è a carico del paziente e della sua famiglia, definendo l'educatore come un facilitatore che deve rendere il lavoro del paziente più semplice (30).

Molti studi hanno riscontrato che l'educazione all'autogestione del diabete si associa ad un miglioramento della conoscenza della malattia, al miglioramento nelle modalità di autocura, alla riduzione del valore dell'emoglobina glicata (HbA1c), al calo ponderale e, in generale, al miglioramento della qualità della vita. Gli argomenti dei vari percorsi educativi associati a risultati di successo includono, tra gli altri, l'adozione di uno stile di vita attento alle scelte nutrizionali e all'implementazione dell'attività fisica, la corretta gestione della terapia farmacologica, l'automonitoraggio della glicemia con capacità di interpretare i dati e prendere decisioni, la riduzione del rischio di sviluppare le complicanze acute e croniche, lo sviluppo di strategie personali che promuovono salute e modifiche comportamentali (6).

6. La Terapia Medica Nutrizionale

La terapia medica nutrizionale (MNT) viene considerata ormai da tempo una componente fondamentale della cura e della gestione del diabete (18).

Le maggiori società diabetologiche internazionali e nazionali sono concordi nell'affermare il ruolo chiave che riveste la MNT, non solo nel promuovere uno stile di vita salutare complessivo, ma soprattutto nel raggiungimento dell'obiettivo primario della cura del diabete, ossia la riduzione dell'incidenza delle complicanze (2) (31) (32) (11).

È noto che le scelte alimentari consapevoli sono in grado di cambiare in positivo l'evoluzione della patologia diabetica ed è in questo contesto che figure si inseriscono professionali dell'ambito nutrizionale per il continuo sostegno offerto al paziente (33).

Quindi per il raggiungimento di un corretto stile di vita, fondamentale per ottenere un buon compenso metabolico, sono state stilate delle linee guida per la corretta alimentazione del soggetto con diabete; tali raccomandazioni nutrizionali, con qualche piccola eccezione, risultano in larga misura sovrapponibili a quelle destinate alla popolazione generale (34) (35).

La raccomandazioni nutrizionali nel diabete mellito

Lo stile alimentare più corretto che favorisce il raggiungimento del miglior controllo glicometabolico e si associa ad una ridotta incidenza di sviluppo di complicanze è, ancora oggi, rappresentato dalla Dieta Mediterranea (34) (2). Come sappiamo, la dieta mediterranea prevede che l'energia giornaliera fornita dagli alimenti debba essere ripartita in modo bilanciato tra i tre grandi macronutrienti: carboidrati, grassi e proteine (36).

Carboidrati

Secondo le Linee guida della Sana Alimentazione (in linea con i dettami della Dieta Mediterranea) i carboidrati devono fornire mediamente il 45-60% dell'energia totale giornaliera (36). La quantità di carboidrati può variare in base al fabbisogno e alle abitudini individuali e comunque in maniera complementare e bilanciata con la quantità di grassi e proteine. Non ci sono evidenze scientifiche che permettano di consigliare una quantità di carboidrati *ideale*. Si ricorda che Le Raccomandazione Nutrizionali specifiche per la popolazione diabetica raccomandano una quota minima di carboidrati giornalieri pari a 130g/die (34) (quota necessaria a ricoprire il fabbisogno energetico del cervello (37)). La quota del 60% dell'energia totale può essere consigliata a patto che il consumo di carboidrati derivi principalmente da alimenti ricchi in fibre idrosolubili, derivate da vegetali, legumi, e/o da alimenti a basso indice glicemico come cereali e integrali o in caso di elevata attività fisica. Si ricorda che una dieta ricca in fibre, soprattutto idrosolubili si è dimostrata efficace nel migliorare il controllo glicemico e lipidico (38).

Fibra

Un'alimentazione ricca di fibra viene caldamente raccomandata ai soggetti con diabete, allo scopo di migliorare il controllo glicemico e il profilo lipidico, contribuendo in tal modo a ridurre il rischio cardiovascolare e a dare un contributo alla gestione del peso corporeo. Si ricorda che il quantitativo di fibra presente in un pasto può portare a rialzi della glicemia post-prandiale più ridotti e gradualmente nel tempo (37). Per quanto riguarda le quantità le linee guida italiane per la popolazione generale raccomandano un intake di fibre >25g/die (12,6-16,7g/1000 kcal/die) (36) mentre le linee guida specifiche del diabete raccomandano un intake di fibre >40g/die (20g/1000 kcal/die) e di tipo soprattutto idrosolubile (derivata da verdura, legumi e frutta) (34). Anche le linee guida americane raccomandano elevate quantità di fibra, in particolare le indicazioni sono di raggiungere 50g/die in totale o 15-25g/1000 kcal/die (39) (2). Tuttavia, l'introito di simili quantità di fibra sono di difficile realizzazione nella pratica quotidiana, tanto che l'ADA e l'*American Dietetic Association* raccomandano una quantità di fibra uguale a quella consigliata per la popolazione generale (intorno a 14g/1000 Kcal) (39).

Grassi

In generale, la quota di grassi nella dieta non dovrebbe superare il 35% delle calorie totali giornaliere (36); per i soggetti con un BMI>30kg/m² si raccomanda una riduzione al 30% necessaria al calo ponderale (34). Viene in generale raccomandato di imitare l'apporto di colesterolo, al fine di ridurre il rischio cardiovascolare e l'apporto di acidi grassi saturi e grassi trans che sono i principali determinanti del colesterolo LDL nel plasma. Esistono numerose evidenze, che dimostrano come la riduzione dell'apporto di grassi saturi con la dieta sia efficace sulla riduzione del rischio cardiovascolare nella popolazione generale. Se consideriamo che i diabetici hanno un rischio cardiovascolare maggiore rispetto alla popolazione generale, la raccomandazione di ridurre l'apporto dei grassi con la dieta risulta di grande importanza. Gli acidi grassi saturi e i grassi trans, oltre a essere i principali determinanti dei livelli plasmatici di colesterolo LDL, aumentano anche la lipidemia e l'insulinemia post-prandiali. Pertanto le raccomandazioni sono di ridurre l'apporto di grassi saturi a <10% dell'apporto calorico giornaliero e un'ulteriore riduzione si raccomanda a pazienti che hanno valori elevati di colesterolo LDL (<8%) (34) (40). Inoltre, numerose evidenze documentano che, nei pazienti diabetici, la sostituzione di grassi saturi della dieta con grassi monoinsaturi (es. acidi oleici) non solo migliora il profilo lipidico ma porta anche ad un aumento della sensibilità insulinica. Gli acidi grassi monoinsaturi, quindi, sono una fonte utile di grassi e possono rappresentare anche fino al 10-20% delle calorie totali, a patto di mantenere il controllo dell'apporto totale di grassi che non deve superare il 35% dell'energia totale. Anche la sostituzione degli acidi grassi saturi con i polinsaturi (es. l'acido linoleico, della serie omega-6) migliora il profilo lipidico, la concentrazione di lipoproteine e la sensibilità insulinica. La fonte principale di acidi grassi polinsaturi omega-6 è rappresentata da olio di semi, frutta secca e alcuni legumi. Un consumo elevato di altri acidi grassi polinsaturi (della serie omega-3), presenti soprattutto nel pesce, si associa ad una riduzione del rischio cardiovascolare. L'apporto di colesterolo totale con la dieta, sia per la popolazione generale che per i soggetti con diabete, non deve superare i 300 mg/die; per i soggetti diabetici con valori di c-LDL>100 mg/dL, l'intake di colesterolo alimentare deve essere ridotto ulteriormente a <200 mg/die (34) (2).

Proteine

Secondo le maggiori società scientifiche nazionali ed internazionali, le raccomandazioni nutrizionali correnti riguardanti la composizione in proteine della dieta, nel paziente diabetico senza nefropatia conclamata, sono simili a quelle della popolazione generale. Il fabbisogno minimo essenziale di proteine, sia nel soggetto sano, che in quello affetto da diabete, è generalmente considerato di 0,8 g/kg di peso corporeo/die, pari ad un contributo del 10-15% dell'intake calorico giornaliero. Le proteine della dieta devono comprendere tutti gli 8 aminoacidi essenziali. Proteine ad elevato valore biologico sono quelle di origine animale, mentre le proteine di origine vegetale vengono definite a basso valore biologico proprio perché non presentano tutti gli aminoacidi. Secondo le linee guida dell'EASD (41), la

quantità complessiva di proteine nei pazienti diabetici che non presentano segni di nefropatia dovrebbe rappresentare il 10-20% dell'energia totale giornaliera. Anche secondo l'ADA, non vi sono indicazioni sufficienti per affermare che l'introito proteico giornaliero nel diabetico non possa essere quello consigliato per la popolazione generale. Eccezioni sul fabbisogno proteico giornaliero possono essere rappresentate da soggetti diabetici in cattivo controllo metabolico, nei quali il turnover proteico può essere aumentato, e che quindi richiederebbero un maggior introito di proteine. La relazione tra proteine della dieta, filtrazione glomerulare, albuminuria (micro e macro) e sviluppo di nefropatia, nel DMT1, pongono interessanti quesiti che tuttavia sono stati studiati solo in parte. Non vi sono, invece, dati definitivi sull'eventuale vantaggio di diete a base di proteine vegetali rispetto a quelle animali sullo sviluppo di nefropatia.

Le strategie della Terapia Medica Nutrizionale nel DMT1

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

Nel 2002, lo studio DAFNE (*Dose Adjustment For Normal Eating*) (42), condotto in soggetti con DMT1 in scarso controllo metabolico, aveva dimostrato l'efficacia di un percorso educativo-nutrizionale come quello del *counting* dei carboidrati (attraverso il quale il paziente veniva educato ad adeguare la propria terapia insulinica a scelte alimentari più libere) nel raggiungimento di un miglior controllo glicemico, di un ridotto fabbisogno insulinico, di un ridotto numero di ipoglicemie gravi ma soprattutto nel raggiungimento di una migliore qualità di vita (43).

Per questo motivo, ad oggi, tra tutte le strategie educative-nutrizionali volte al miglioramento dello stile di vita del paziente che gli garantisca anche una maggiore flessibilità alimentare, la più importante è rappresentata dalla metodica del conteggio dei carboidrati (34).

III. IL CONTEGGIO DEI CARBOIDRATI

Nel contesto della MNT, il conteggio dei carboidrati (*counting*) rappresenta la strategia nutrizionale più efficace non solo per il raggiungimento del controllo glicemico, ma anche nel miglioramento della qualità della vita del paziente con DMT1 in trattamento insulinico intensivo (34). Il *counting* rappresenta un approccio educativo ideale soprattutto per quei soggetti che non hanno abitudini di vita regolari e che quindi richiedono una estrema flessibilità nella gestione della terapia.

1. Evidenze scientifiche

Il primo studio a descrivere come l'adeguamento della terapia insulinica fosse importante nel raggiungimento del buon controllo glicometabolico è stato il DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial Research Group*) nel 1993 (44). Questo grande trial clinico aveva dimostrato che le sole variazioni della terapia insulinica, sulla base delle glicemie capillari, non erano sufficienti per ottenere un controllo ottimale del diabete in soggetti con DMT1. In questo studio oltre al trattamento insulinico intensivo, il monitoraggio della glicemia capillare, il trattamento appropriato dell'ipoglicemia e la correzione dell'iperglicemia, erano previste anche quattro differenti strategie di intervento nutrizionale tra cui, una, che prevedeva la modifica delle dosi di insulina in base all'apporto alimentare di carboidrati, tutto per cercare di raggiungere valori di glicemia il più possibile vicini ai target di normalità. I risultati avevano dimostrato che i pazienti che non adeguavano la dose di insulina sui carboidrati presenti nei pasti, rispetto a quelli che invece lo facevano, presentavano valori di HbA1c mediamente più alti dello 0,5% (44) (45). Inoltre, attraverso queste strategie è anche stato possibile raggiungere e mantenere per anni un buon controllo metabolico con una significativa riduzione delle complicanze microvascolari (retinopatia, nefropatia, neuropatia), sia in prevenzione primaria (insorgenza di complicanze) che secondaria (evoluzione delle complicanze presenti) (46).

Nel 2002, lo studio DAFNE (47) aveva valutato nello specifico se un corso di addestramento alla terapia insulinica intensiva abbinato ad una maggiore libertà nelle scelte alimentari potesse portare ad un miglioramento sia del controllo glicemico sia nella qualità di vita. A sei mesi dall'inizio dello studio il valore della HbA1c era migliorato significativamente (mediamente dell'1%) rispetto al gruppo di controllo, senza differenze significative nei fenomeni ipoglicemici, così come era migliorata libertà di scelta degli alimenti e di conseguenza, la qualità di vita. A distanza di 12 mesi i valori di HbA1c rimanevano significativamente migliorati, come l'influenza del diabete sulle scelte alimentari e sulla qualità generale della vita che, risultava ulteriormente migliorata rispetto all'inizio del percorso, tutto questo nonostante i pazienti effettuassero un numero più elevato di iniezioni di insulina e un più frequente monitoraggio della glicemia (47).

Dopo questi due grandi studi, che forniscono delle forti evidenze scientifiche sull'efficacia

del conteggio sul raggiungimento del buon compenso glicometabolico, sono stati effettuati molti altri studi volti a comprendere se l'utilizzo di questa tecnica, nella normale pratica clinica, fosse in grado di fornire gli stessi vantaggi riportati nei trial clinici (48) (49).

Diventa però doveroso sottolineare degli aspetti importanti; numerosi studi effettuati sul tale metodica educativa evidenziano come i soggetti che effettuano il *counting* tendono ad aumentare di peso e ad assumere stili alimentari del tutto scorretti (50) (51). Probabilmente l'aumentata flessibilità alimentare, porta questi soggetti ad avere una dieta poco equilibrata con un conseguente incremento ponderale; questo aspetto a lungo termine può influenzare in modo negativo il controllo glicemico. Altri aspetti carenti degli studi effettuati sul conteggio dei carboidrati sono in generale il breve periodo osservazionale (12-24 settimane), l'assenza di una indagine nutrizionale approfondita dello stile alimentare assunto da questi soggetti e l'assenza di analisi che mostrino l'andamento della variabilità glicemica.

2. Razionale alla base del conteggio dei carboidrati

Due sono i motivi che giustificano il conteggio dei carboidrati:

- il primo: tra tutti i macronutrienti, i carboidrati presenti negli alimenti e introdotti attraverso i pasti, rappresentano il determinante principale della glicemia post-prandiale (52) (42);
- il secondo: uguali quantità di carboidrati, semplici o complessi, aumentano la glicemia approssimativamente allo stesso modo (11).

Fisiologicamente, dopo un pasto si verifica l'innalzamento della glicemia per un certo periodo di tempo fino a quando, questa, si abbassa per azione dell'insulina. L'andamento glicemico assume la forma di una curva a campana in cui sono importanti sia i valori massimi raggiunti, sia l'andamento temporale (53). È noto che il 90-100% dei carboidrati presenti negli alimenti, dopo essere stati introdotti attraverso un pasto, penetra nel circolo ematico sotto forma di glucosio poche ore dopo, intorno approssimativamente ai primi 20-90 minuti dalla loro assunzione (33).

L'andamento glicemico dopo un pasto misto risulta influenzato sia dalla *quantità* dei carboidrati, sia dalla loro *qualità* (semplici o complessi). Tuttavia, sebbene entrambi questi fattori influenzino la glicemia, il più forte predittore della risposta glicemica al pasto è la *quantità* totale di carboidrati consumati (33) (54).

Il primo studio di questo tipo venne condotto da Bantle et al. i quali, esaminando la risposta glicemica a pasti diversi contenenti la stessa *quantità* di carboidrati, proteine e grassi ma, contenenti un diverso *tipo* di carboidrato (glucosio, fruttosio o amido) notarono che nessuna delle risposte glicemiche era significativamente differente dalle altre e che tutte richiedevano la stessa dose di insulina (55). Studi successivi, confrontando uguali quantità di carboidrati semplici e complessi non avevano dimostrato differenze significative nella risposta glicemica (56).

L'aumento post-prandiale della glicemia, dopo un pasto misto, è quindi fondamentalmente dovuto al *quantitativo* di carboidrati in esso contenuto; di conseguenza, il fabbisogno insulinico prandiale diventa proporzionale a tale contenuto (11) (42).

In considerazione di quanto detto fino ad ora, diventa necessario fornire ai soggetti che vengono avviati alla pratica del conteggio degli strumenti fondamentali per:

- 1) conteggiare i grammi di carboidrati presenti negli alimenti
- 2) calcolare le unità di insulina necessarie a coprire i grammi di carboidrati che si desiderano assumere secondo un indice che viene chiamato inulina/carboidrati (I/CHO)

Sulla base di queste considerazioni, è evidente quanto sia importante strutturare il *counting* come un vero e proprio percorso educativo, attraverso il quale il paziente impara a conoscere cosa sono i carboidrati, in quali alimenti sono contenuti e in quale misura. Devono inoltre imparare a calcolare le unità di insulina prandiale sulla base del quantitativo dei carboidrati che desiderano assumere.

3. Obiettivi del conteggio dei carboidrati

Lo scopo del conteggio dei carboidrati è quello di determinare un miglioramento del compenso glicometabolico, evitando errori terapeutici che possono portare ad episodi di ipoglicemia o iperglicemia subito dopo i pasti; inoltre dà la possibilità al paziente di gestire con maggiore flessibilità la quantità degli alimenti e il momento del pasto in maniera tale da poter soddisfare il proprio stile di vitae di raggiungere quindi una maggiore flessibilità alimentare.

4. Organizzazione del percorso

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

Il percorso del *counting* dei CHO può essere strutturato in diversi modi. Presso la nostra Unità Operativa di Endocrinologia e Diabetologia del Policlinico di Milano, per il Servizio di Diabetologia e Malattie Metaboliche dove è stata svolta questa tesi, il *counting* è stato organizzato in modo da prevedere 5 incontri di circa 2 ore, a distanza di alcune settimane, comprendenti una parte teorica e una pratica, in modo da coinvolgere maggiormente i pazienti. Al termine di ogni lezione, vengono consegnati dei diari alimentari da consegnare al successivo incontro, in cui sono state anche verificate le conoscenze apprese.

Il *counting* ha previsto anche un training adeguato alla gestione di situazioni specifiche come l'ipoglicemia (consentendo di effettuare correzioni graduali, introducendo piccole dosi di CHO e controllando la propria risposta glicemica) e l'attività fisica, fornendo al paziente la capacità decisionale e l'autonomia nell'effettuare l'attività fisica previo controllo glicemico prima, durante e dopo l'esercizio.

Il primo incontro

Il primo incontro ha prevede una fase educativa teorica e una di gioco educativo. Essendo un percorso di natura educative, nella parte teorica sono state fornite informazioni in modo molto particolareggiato riguardanti le regole della sana alimentazione; si è posta attenzione ai diversi tipi di carboidrati (CHO), agli alimenti che li contengono e il loro impatto sulla glicemia. Il gioco educativo, invece, si è basato sull'utilizzo di alimenti veri o in foto che i pazienti dovevano classificare in base al contenuto di macronutrienti. Al termine della lezione sono stati consegnati dei diari alimentari e glicemici utile alla verifica delle conoscenze acquisite.

Il secondo incontro

L'obiettivo principale del secondo incontro è stato quello di insegnare ai pazienti come si effettua la conta dei CHO. Sono state utilizzate delle tabelle nutrizionali con il quantitativo di CHO degli alimenti più comunemente consumati ed è stato spiegato come leggere nel modo corretto le tabelle nutrizionali degli alimenti.

Il terzo incontro e quarto incontro

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

Il rapporto insulina carboidrati

Il rapporto I/CHO è un indice che esprime i grammi di carboidrati metabolizzati da 1 unità di insulina rapida (analogo). Questo serve a stabilire le giuste unità di insulina rapida da somministrare ai pasti per metabolizzare i carboidrati introdotti, e varia sensibilmente sia tra diversi individui sia nello stesso individuo a seconda che si considerino i tre pasti principali della giornata: colazione, pranzo e cena. Generalmente 1U di insulina metabolizza 10/15g di carboidrati ma il rapporto I/CHO deve essere calcolato in modo preciso per ogni singolo paziente in quanto il rapporto insulina/CHO di ogni singolo individuo dipende dalla sua sensibilità all'insulina. Generalmente più grande è la sensibilità all'insulina, maggiore è il numero di grammi di CHO metabolizzati da 1 unità di insulina. Il rapporto I/CHO può essere calcolato attraverso varie formule:

- La regola del 500: questa formula prevede l'uso del F.I.G. che rappresenta il fabbisogno insulinico giornaliero ed è dato dalla totalità delle unità di insulina, sia analogo rapido, che analogo lento, mediamente effettuate dal soggetto ogni giorno;

- Rapporto I/CHO = 500/F.I.G.

Questo metodo ha il vantaggio di prevedere un rapido calcolo che risulta però approssimativo e impreciso e non differenzia i pasti. Può essere però una buona soluzione per calcolare le unità di insulina per gli spuntini.

- La regola del peso corporeo: questa formula considera una costante k (= 6,17), il peso corporeo del soggetto in Kg e il F.I.G.

- Rapporto I/CHO = 6,17 X peso in Kg/F.I.G.

Anche questo metodo come la regola del 500 è di facile applicazione ma risulta poco preciso e non differenzia i pasti.

- Dati del diario glicemico alimentare: questo metodo è quello che è stato utilizzato per il calcolo del fabbisogno I/CHO dei pazienti partecipanti allo studio. Per poterlo applicare sono necessari diario glicemici ed alimentari ben compilati con il quantitativo e il tipo dei pasti, le glicemie e la terapia insulinica. È importante sottolineare che la determinazione del rapporto è stata eseguita quando le glicemie erano a target. In linea di massima la maggior parte dei valori di glicemia a digiuno e pre-prandiali devono essere inferiori a 180 mg/dl prima di tentare di calcolare il rapporto insulina/CHO. In particolare i valori di glicemia pre-prandiale di ogni pasto esaminato devono essere compresi tra 80 e 140 mg/dl. Infatti è a tale livello che il bolo pre-prandiale di insulina può effettivamente essere in grado di coprire la quota di CHO assunta con quel pasto. Se il livello di glucosio è più alto, invece, una parte non valutabile del bolo insulinico viene usata dall'organismo per soddisfare il fabbisogno basale. Inoltre il delta tra la glicemia pre-prandiale e post-prandiale deve essere positivo e viene considerato fisiologico quando c'è un incremento di circa 50 mg/dl. Se tutti questi dati vengono ritenuti accettabili si può passare al calcolo del rapporto I/CHO secondo questa formula:

- Rapporto I/CHO = g CHO assunti/unità di insulina rapida

Questo calcolo dovrà essere applicato ad ogni pasto, in quanto molti pazienti sono più o meno resistenti all'insulina in diversi momenti della giornata e avranno quindi, rapporti diversi per colazione, pranzo e cena. Una volta ottenuto lo specifico rapporto I/CHO, questo dovrà essere utilizzato tutte le volte che si introducono CHO con gli alimenti e permetterà di calcolare le giuste unità di insulina rapida da somministrare per metabolizzare il CHO introdotti attraverso i pasti secondo questa formula:

- Bolo di insulina del pasto = g di CHO da assumere/rapporto I/CHO

Utilizzare i dati dei diari glicemici alimentari per il calcolo del rapporto I/CHO ha permesso di ottenere dei rapporti personalizzati, differenziato per i pasti e rende il paziente più consapevole nel calcolo delle unità di insulina da somministrare. Per contro però, questo tipo

di calcolo è più complicato e richiede uno sforzo maggiore da parte del team diabetologico e del paziente.

Il fattore di sensibilità insulinica (FSI)

Il FSI indica la quantità di glucosio plasmatico in mg/dl ridotta da 1 unità di insulina rapida. Viene utilizzato per calcolare la quantità di insulina necessaria a riportare il valore della glicemia pre-prandiale nei limiti stabiliti, e può essere pertanto considerato un fattore di correzione di uno stato iperglicemico pre-prandiale. Tale valore è individuale e varia con la crescita, lo sviluppo puberale, la stagione, il ciclo mestruale nelle donne, le malattie intercorrenti, lo stress e l'attività fisica, per cui va ricalcolato e riadattato di fronte a questi cambiamenti in base anche alla diversa sensibilità insulinica nelle diverse ore della giornata. Un metodo per valutare l'esattezza del fattore di correzione, è correggere un'iperglicemia e ricontrollare di quanto si è abbassata la glicemia 2 ore dopo, senza mangiare nel frattempo. Ogni qualvolta la glicemia fosse fuori dal range prefissato può essere corretta con insulina rapida, in concomitanza o meno dei pasti. La correzione dell'iperglicemia non in concomitanza del pasto va però fatta solo se la glicemia raggiunge o supera i 200 mg/dl di giorno, riportandola a 120, o se raggiunge o supera i 250 di notte, riportandola a 150, facendo sempre comunque riferimento alle indicazioni del diabetologo. Il FSI si calcola attraverso questa formula:

- $FSI = 1800/FIG$

Questo valore potrà essere utilizzato quindi, per calcolare il bolo di correzione:

- $\text{Bolo di correzione} = \text{Glicemia misurata} - \text{glicemia desiderata} / FSI$

Ovviamente questo calcolo per la correzione va applicato sia se l'iperglicemia viene riscontrata prima di un pasto, aggiungendo le U ottenute a quelle conteggiate per i carboidrati, sia lontano dai pasti, effettuando una correzione estemporanea. Queste correzioni, in particolare quelle fuori dai pasti, devono comunque essere effettuate solo in alcuni casi e quando il paziente ha aggiunto una buona gestione della terapia insulinica, in modo da non incorrere in ipoglicemie. Quando si effettua una correzione bisogna infatti tenere conto anche dell'insulina rapida somministrata in precedenza, che è ancora in circolo se sono trascorse meno di 3 ore dal bolo. Se si effettua inoltre, una correzione prima o dopo l'attività fisica, è meglio utilizzare un dosaggio blando, somministrando fino alla metà della dose prevista, per il rischio di ipoglicemia in corso o dopo l'esercizio.

Quinto ed ultimo incontro

Nell'ultimo incontro sono state valutate le conoscenze apprese in tutti gli incontri precedenti e se i rapporti I/CHO e l'FSI sono stati utilizzati in modo corretto. Inoltre i partecipanti vengono invitati a partecipare ad una prova pratica con cibi veri e l'ausilio di una bilancia e altri strumenti per valutare la loro capacità nella stima del peso e delle porzioni degli alimenti in quanto per poter applicare correttamente il conteggio dei CHO è utile che i pazienti

imparino anche a stimare il peso e le porzioni degli alimenti in modo da poter calcolare la quantità di CHO anche quando non si ha a disposizione una bilancia.

Al termine del corso, ai partecipanti è stato consegnato uno strumento che funge da "calcolatore di bolo". Si tratta di un particolare glucometro che, sulla base del proprio FSI e rapporto I/CHO, calcola automaticamente il bolo di insulina, consigliato per la quantità di carboidrati ingerita nel pasto. Il paziente deve comunque applicare correttamente tutte le indicazioni fornitegli durante il corso, per inserire nello strumento le giuste quantità di CHO.

I pazienti alla fine del corso dovrebbero avere acquisito tutte le nozioni per svolgere correttamente e autonomamente il *counting* dei CHO. Eventuali modifiche e correzioni alla terapia verranno quindi effettuate dal team diabetologico durante le visite di controllo, alle quali i pazienti dovranno portare il diario glicemico alimentare, compilato nella settimana precedente la visita, in modo da poter modificare, se necessario, il rapporto I/CHO e il FSI.

IV. SCOPO DELLA TESI

1. Obiettivi

L'obiettivo dello studio oggetto di questa tesi di dottorato è la valutazione dell'impatto della metodica educativa-nutrizionale del conteggio dei carboidrati su variabili cliniche, biochimiche, antropometriche e nutrizionali di una popolazione di soggetti affetti da DMT1 in terapia insulinica multi-iniettiva (MDI) o con microinfusore (CSII), seguiti presso il Servizio di Diabetologia e Malattie del Metabolismo, U.O.C Endocrinologia e Diabetologia del Policlinico di Milano, in un follow-up durato due anni, paragonate a quelle di un gruppo di controllo, trattato secondo lo *standard care* ambulatoriale.

2. Disegno dello studio

Lo studio ha previsto il reclutamento di soggetti affetti da DMT1 (secondo precisi criteri di inclusione ed esclusione) e la loro successiva randomizzazione in due gruppi:

gruppo di intervento COUNTING: i soggetti randomizzati in questo gruppo hanno partecipato al percorso educativo nutrizionale del *counting*

gruppo di CONTROLLO: per i soggetti randomizzati in questo gruppo non è stato previsto alcun percorso educativo nutrizionale; i soggetti sono stati seguiti secondo lo *standard care* ambulatoriale.

Di tutti i soggetti sono stati raccolti dati clinici, antropometrici, glicemici e nutrizionali al basale (T0), a sei mesi (T6), a un anno (T12) e a due anni di follow-up (T24). Nell'analisi dei risultati ottenuti verranno riportati quelli più significativi ottenuti al T24.

3. Soggetti

I soggetti eligibili per questo progetto sono stati selezionati sulla base di criteri di inclusione ed esclusione di seguito riportati:

Criteri di inclusione:

- DMT1 in terapia con la MDI e/o CSII
- Età 18-65 anni
- HbA1c 5,5% - 10%

Criteri di esclusione:

- Età <18 aa o >65 aa
- HbA1c <5,5% e >10%
- Gravidanza
- Insufficienza cardiocircolatoria

- Insufficienza epatica
- Insufficienza renale cronica

Sulla base di questi criteri sono stati quindi reclutati 51 soggetti affetti da DMT1 (30F/21M) di età media di $36,27 \pm 9,81$ anni, con una durata di malattia media di $14,11 \pm 9,46$ anni, 39 in terapia insulinica multi-iniettiva (MDI) e 12 in terapia con microinfusore (CSII).

Dopo la fase di reclutamento, i soggetti sono stati randomizzati nei due gruppi previsti dal disegno dello studio: 25 soggetti nel gruppo *counting* e 25 soggetti nel gruppo controllo.

In fase di studio, al T12, 1 soggetto del gruppo di intervento *counting* è stato escluso perché non rientrava più nei criteri di inclusione previsti (*drop-out* per stato gravidico); quindi al termine dello studio i soggetti del *counting* erano 24.

4. Valutazioni

Di ogni soggetto sono stati raccolti dati antropometrici, di composizione corporea e dati clinici. È stata effettuata anche la raccolta di indici di variabilità glicemica (ottenuti tramite lo scarico dati dei glucometri utilizzati dai soggetti partecipanti allo studio per effettuare l'automonitoraggio della glicemia capillare).

Lo studio ha previsto anche la somministrazione periodica di diari alimentari che i partecipanti hanno dovuto compilare per l'intero periodo di follow-up. Il diario prevedeva l'annotazione di tutti gli alimenti consumati nell'arco di un'intera giornata, per la durata complessiva di circa 5-6 giorni, comprensivi di giorni feriali e festivi. La compilazione del diario e la raccolta degli stessi è avvenuta al basale, al T12 e al T24. Data la difficoltà di compilare i diari alimentari da parte di entrambi i gruppi, sono stati raccolti e analizzati un numero inferiore di diari rispetto al numero effettivo dei soggetti (gruppo controllo: 26 soggetti – 21 diari analizzati; gruppo *counting*: 25 soggetti – 21 diari analizzati). Inoltre è stata prodotta una valutazione della qualità di vita, indagata mediante la somministrazione di un questionario a cui i soggetti di entrambi i gruppi hanno risposto al basale e dopo 2 anni di follow-up.

Valutazioni antropometriche

- Altezza (m);
- Peso (Kg);
- BMI (Kg/m²);
- Circonferenza vita e fianchi (cm) e WHR;

Valutazioni della composizione corporea:

- Massa Muscolare (MM) (%)
- Massa Grassa (FM) (%)

L'analisi della composizione corporea è avvenuta tramite l'utilizzo della bioimpedenziometria *Maltron Bioscan, Akern®*; l'analisi dei valori bioelettrici e le stime

quantitative della composizione corporea sono state eseguite mediante il software *BodygramPRO 3.0, Akern®*.

Valutazioni cliniche:

- Glicemia (mg/dl)
- HbA1c (%)
- Colesterolo totale (mg/dl)
- Colesterolo HDL (mg/dl)
- Colesterolo c-LDL (mg/dl)
- Trigliceridi (mg/dl)
- Creatininemia (mg/dl)

Follow-up delle complicanze:

- Microalbuminuria nelle 24/h
- Retinopatia diabetica
- Neuropatia diabetica
- Nefropatia diabetica

Indici di variabilità glicemia

- glicemie medie (mg/dL)
- media delle DS interindividuali delle glicemie medie (mg/dL)
- frequenza SMBG (n° misurazioni glicemie capillari/die)
- glicemie medie PRE-prandiali (mg/dL)
- media delle DS interindividuali delle glicemie PRE-prandiali (mg/dL)
- glicemie medie POST-prandiali (mg/dL)
- media delle DS interindividuali delle glicemie POST-prandiali (mg/dL)
- glicemie POST-prandiali SOPRA il target (%)
- glicemie POST-prandiali ENTRO il target (%)
- glicemie POST-prandiali SOTTO il target (%)
- High Blood Glucose Index (HBGI)
- Low Blood Gucese Index (LBGI)

NOTE: SMBG = *self-monitoring blood glucose*; target delle glicemie POST-prandiali = 70-180mg/dL; le glicemie post-prandiali considerate al di fuori da questo intervallo sono state definite come SOPRA, ENTRO o SOTTO.

Valutazioni nutrizionali:

- Aspetti generali
 - giorni di diario alimentare compilato (n°)
 - intake calorico giornaliero (kcal)
- Protidi
 - Kcal fornite dalle proteine (%)
 - intake proteico (grammi/kg peso corporeo)
 - intake di proteine animali/totale (%)
 - intake di proteine vegetali/totale (%)
- Lipidi
 - kcal fornite dai grassi (%)
 - kcal fornite dagli ac. grassi saturi (%)
 - kcal fornite dagli ac. grassi mono (%)
 - kcal fornite dagli ac. grassi poli (%)
 - intake di colesterolo (mg)
- Glucidi
 - kcal fornite dai carboidrati totali (%)
 - intake di carboidrati totali (grammi)
 - kcal fornite dagli oligosaccaridi (%)
 - intake di oligosaccaridi (grammi)
- Fibra alimentare
 - intake di fibra (grammi)
 - intake di fibra/1000 kcal (grammi)
 - intake di fibra solubile (grammi)
 - intake di fibra insolubile (grammi)
 - intake di cellulosa (grammi)

Tutti i diari sono stati analizzati attraverso l'uso del software di analisi alimentare WinFood®

5. Analisi statistica

L'analisi statistica per il confronto delle variabili antropometriche, cliniche, glicemiche e nutrizionali tra i due gruppi è stata ottenuta mediante *T-test per campioni indipendenti (Mann-Whitney)*, mentre il confronto delle variabili all'interno dello stesso gruppo è stato ottenuto mediante *T-test per campioni appaiati*.

Per l'analisi delle variabili nominali è stato utilizzato il *test del chi-quadrato (test esatto di Fisher)*

In tutti i casi la significatività statistica è stata fissata per valori di $p < 0,05$.

Tutte le analisi statistiche prodotte per questo studio sono state effettuate mediante il software *IBM SPSS Statistic 20* ®.

I grafici sono stati realizzati con *GraphPad Prism 5*®.

V. RISULTATI E DISCUSSIONE

1. Valutazione al basale dei due gruppi

Al basale, come riportato in TAB.1-A, il gruppo di controllo risultava costituito da 26 soggetti (16F/10M) con un'età media di 34,46±8,51 anni e una durata media di malattia pari a 14,19±10,33 anni.

Dal punto di vista antropometrico, il valore del BMI di 23,47±3,09 indica che la popolazione era mediamente normopeso, con un fabbisogno medio di insulina (FIG) pari a 0,61±0,22 UI/kg di peso corporeo/die. Per quanto riguarda lo schema terapeutico, 19 soggetti erano in terapia multi-iniettiva (MDI) e 7 erano in terapia con microinfusore (CSII).

Il gruppo di intervento chiamato *counting* risultava costituito da 25 soggetti (14F/11M) con un'età media di 38,12±10,92 anni e una durata media di malattia pari a 13,96±8,78 anni. Dal punto di vista antropometrico, anche questi soggetti risultavano mediamente normopeso (BMI 23,82±2,83), con un FIG pari a 0,57±0,15 UI/kg di peso corporeo/die. Per quanto riguarda il tipo di terapia insulinica, 20 soggetti erano in terapia con la MDI e i restanti 5 erano in terapia con la CSI.

TAB.1-A – Caratteristiche dei **due gruppi** dello studio.
(T-test Mann-Whitney; $p < 0,05$ - test esatto di Fisher; $p^* < 0,05$).

BASALE		controllo (n 26)	counting (n 25)	p
Sesso		16 F/10 M	14 F/11 M	0,77*
età (anni)		34,46 ± 8,51	38,12 ± 10,92	0,18
durata di malattia (anni)		14,19 ± 10,33	13,96 ± 8,78	0,93
terapia	MDI (n) %	(19) 73,1%	(20) 80,0%	0,74*
	CSII (n) %	(7) 26,9%	(5) 20,0%	
FIG	UI/die	42,26 ± 15,65	39,85 ± 16,15	0,59
	UI/Kg peso	0,61 ± 0,22	0,57 ± 0,15	0,47
peso (kg)		69,51 ± 10,83	67,73 ± 11,94	0,57
BMI (kg/m2)		23,47 ± 3,09	23,82 ± 2,83	0,67

È noto che i soggetti in terapia con microinfusore possano avere un fabbisogno insulinico ridotto rispetto ai soggetti in schema basal-bolus (11) e che questo possa portare a delle differenze in termini di peso corporeo. Per tali motivi, lo studio ha previsto un'analisi comparativa dei valori di FIG e BMI – per entrambe le popolazioni - in base al tipo di terapia; come viene mostrato nella tabella riportata di seguito (TAB.1-B), non sono state ottenute differenze significative né per il valor medio del FIG né per il valor medio del BMI.

TAB.1-B – Confronto del FIG e del BMI tra i due gruppi, suddivisi in base al tipo di terapia (T-test Mann-Whitney; $p < 0,05$)

BASALE			controllo (n 26)	counting (n 25)	p
FIG in relazione alla terapia	MDI	UI/die	44,73 ± 16,31	41,80 ± 16,87	0,58
		UI/Kg peso	0,65 ± 0,23	0,59 ± 0,15	0,4
	CSII	UI/die	35,55 ± 12,28	32,07 ± 10,90	0,62
		UI/Kg peso	0,50 ± 0,15	0,47 ± 0,11	0,72
BMI in relazione alla terapia	MDI	kg/m ²	23,45 ± 2,74	23,98 ± 2,98	0,56
	CSII	kg/m ²	23,51 ± 4,14	23,19 ± 2,3	0,87

Sempre al basale, anche l'analisi del valore medio dell'HbA1c non ha prodotto differenze significative (TAB.1-C). Nello specifico, il valor medio di **HbA1c** era di 7,65±1,16 per il gruppo di controllo e di 7,82±1,06 per il gruppo del counting ($p=0,59$).

TAB.1-C – Caratteristiche dei due gruppi in termini di **compenso glicometabolico** e **variabilità glicemica** (T-test Mann-Whitney; $p < 0,05$).

BASALE	controllo (n 26)	counting (n 25)	p
HbA1c (%)	7,65 ± 1,16	7,82 ± 1,06	0,59
glicemia basale (mg/dL)	155,19 ± 54,55	174,36 ± 84,02	0,33
Dati ottenuti dall'automonitoraggio glicemico:			
glicemie medie (mg/dL)	166,78 ± 39,00	169,33 ± 32,54	0,80
DS glicemie medie	69,13 ± 20,41	71,20 ± 15,80	0,69
frequenza SMBG (n° misurazioni/die)	4,19 ± 1,59	4,50 ± 1,50	0,50
glicemie medie PRE-prandiali (mg/dL)	164,60 ± 39,45	168,04 ± 36,51	0,75
DS glicemie medie PRE-prandiali	64,82 ± 20,86	65,08 ± 18,49	0,96
glicemie medie POST-prandiali (mg/dL)	175,26 ± 60,22	168,70 ± 29,98	0,63
DS glicemie medie POST-prandiali	63,52 ± 30,11	71,70 ± 21,96	0,29
glicemie SOPRA target (%)	62,05 ± 20,88	60,23 ± 19,72	0,78
glicemie ENTRO target (%)	31,75 ± 17,53	31,68 ± 14,13	0,98
glicemie SOTTO target (%)	5,17 ± 4,79	7,84 ± 6,85	0,18
SMBG IPOGLICEMIE/tot (%)	5,84 ± 5,67	7,72 ± 6,60	0,31
High Blood Glucose Index	11,60 ± 7,23	10,70 ± 4,90	0,73
Low Blood Guucose Index	1,19 ± 0,81	1,82 ± 1,40	0,20

Abbiamo più volte sottolineato come l'HbA1c rappresenti un metodo di misura *standard* del controllo glicometabolico. Per avere una valutazione più completa del *grado* del controllo glicemico è stata effettuata anche un'analisi degli indici di variabilità glicemica quali: il valore della deviazione standard (DS) intraindividuale e gli indici di Kovatchev HBGI e LBGI.

Come si osserva dalla TAB.1-C, le due popolazioni risultavano omogenee anche in termini di glicemie medie, glicemie POST-prandiali a target e non, frequenza di episodi ipoglicemici e indici di variabilità quali DS, HBGI e LBGI (nello specifico ricordiamo che un HBGI>10 rappresenta un *moderato* rischio predittivo di sviluppare fenomeni iperglicemici, mentre un LBGI<2,5 rappresenta un *basso* rischio di sviluppare fenomeni ipoglicemici).

A livello del profilo lipidico (TAB.1-D), le uniche differenze significative sono state riscontrate per i valori medi di colesterolo plasmatico e c-LDL (mg/dL) che risultavano più bassi per i soggetti del gruppo di controllo ($p<0,05$).

TAB.1-D – Caratteristiche dei due gruppi in termini di **profilo lipidico**
(T-test Mann-Whitney; $p<0,05$ - test esatto di Fisher; $p^*<0,05$).

BASALE	controllo (n 26)	counting (n 25)	p
colesterolo tot (mg/dL)	168,53 ± 25,54	195,32 ± 31,99	<0,01
HDL (mg/dL)	61,92 ± 15,77	69,08 ± 17,29	0,12
c-LDL (mg/dL)	92,56 ± 22,13	108,35 ± 27,81	0,03
trigliceridi (mg/dL)	68,34 ± 32,12	89,44 ± 48,85	0,07
in terapia ipolipemizzante (n) %	(1) 3,84%	(2) 8,0%	0,61*

Anche in termini di prevalenza di complicanze, non sono state riscontrate differenze significative.

TAB.1-E – Caratteristiche dei due gruppi in termini di **complicanze**.
(test esatto di Fisher; $p<0,05$).

BASALE	controllo (n 26)	counting (n 25)	p
microalbuminuria 24/h positiva (n) %	(4) 15,38%	(2) 8,0%	0,66
retinopatia positiva (n) %	(5) 19,23%	(3) 12,0%	0,70
nefropatia positiva (n) %	(2) 7,69%	(1) 4,0%	1,0
neuropatia positiva (n) %	(2) 7,69%	(1) 4,0%	1,0

2. Valutazione a 2 anni di follow-up: gruppo COUNTING

Alla fine del periodo osservazionale durato due anni per il gruppo di intervento *counting*, educato alla metodica del conteggio dei carboidrati, si sono riscontrate diverse variazioni significative, non solo di rilevanza clinica, ma anche in termini di variabilità glicemica e stile alimentare.

All'inizio dello studio il gruppo *counting* era formato da 25 soggetti, tuttavia durante il primo anno di osservazione 1 soggetto è stato escluso dallo studio (*drop-out* per stato gravidico); quindi, al T24, i dati sono stati ottenuti dai 24 soggetti rimanenti.

TAB.2-A – Confronto al basale e al 2° anno di follow-up nel gruppo di intervento **counting** (T-test; $p < 0,05$ - test esatto di Fisher; $p^* < 0,05$).

COUNTING	basale (n 25)	2 anni (n 24 ^Δ)	p
^Δ 1 dop-out a 12 mesi			
sexo	14 F/11 M	13* F/11 M	1,0*
età (anni)	38,12 ± 10,92	40,45 ± 11,06	
tipo di terapia	MDI (n) %	(20) 80,0%	0,74*
	CSII (n) %	(5) 20,0%	
peso (kg)	67,73 ± 11,94	66,87 ± 11,83	0,28
BMI (kg/m ²)	23,82 ± 2,83	23,52 ± 2,56	0,27
Dati di composizione corporea:			
Muscolar Mass (%/kg peso corporeo)	52,40 ± 8,28	54,95 ± 6,70	<0,01
Fat Mass (%/kg peso corporeo)	22,48 ± 7,93	19,70 ± 6,95	<0,01

Dall'analisi dei **dati antropometrici** (TAB.2-A) si evidenzia una riduzione, seppur non significativa, del valor medio del peso corporeo (peso da 67,73±11,94 a 66,87±11,83 – $p=0,28$). Sottolineiamo questo trend in riduzione in quanto in contrasto con i risultati riportati in letteratura. Nonostante l'aumentata flessibilità alimentare raggiunta attraverso il **counting**, nel nostro studio non si sono riscontrati peggioramenti a carattere antropometrico. I dati di composizione corporea mostrano infatti una riduzione significativa della percentuale di massa grassa (FM da 22,48±7,93 a 19,70±6,95 - $p < 0,01$) e un incremento significativo della percentuale di massa muscolare (MM da 52,40±8,28 a 54,95±6,70 – $p < 0,01$).

Le variazioni più importanti sono state ottenute proprio in termini di **miglioramento del compenso glicometabolico** (TAB.2-B) e di **riduzione della variabilità glicemica** (TAB.2-C).

Al T24, il valor medio dell'**HbA1c** si è ridotto in modo statisticamente significativo (HbA1c da 7,82±1,06 a 7,17±0,81 - $p < 0,01$). Si sottolinea come tale riduzione non sia dipesa da un aumento della terapia insulinica, come dimostra la riduzione, seppur non significativa, del fabbisogno insulinico giornaliero (FIG da 39,85±16,15 a 36,68±12,62 – $p=0,09$).

TAB.2-B – Confronto al basale e al 2° anno di follow-up – valore medio della HbA1c(%) e della fabbisogno insulinico giornaliero; (T-test; $p < 0,05$).

COUNTING	basale (n 25)	2 anni (n 24*)	p
[*] 1 dop-out a 12 mesi			
HbA1c (%)	7,82 ± 1,06	7,17 ± 0,81	<0,01
FIG	UI/die	39,85 ± 16,15	0,09
	UI/Kg peso	0,57 ± 0,15	0,24

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

Nella tabella **TAB.2-C** vengono riportati i valori ottenuti dallo scarico dati dei glucometri. Dalle analisi si osserva come la riduzione significativa dell'HbA1c, per i soggetti che effettuano il conteggio, si accompagna ad un miglioramento in termini di **variabilità glicemica**; si osserva una riduzione significativa di tutte le glicemie medie (pre- e post-prandiali) e delle relative DS intraindividuali. Anche l'HBGI si riduce, seppure in modo non significativo; il rischio di sviluppare dei fenomeni iperglicemici passa quindi da *moderato* a *basso* (HBGI da $10,70 \pm 4,90$ a $6,77 \pm 3,08$ – $p=0,13$). Il valore dell'LBGI subisce una riduzione non significativa (LBGI da $1,82 \pm 1,40$ a $1,65 \pm 1,33$ – $p=0,98$); questo dato assume particolare rilevanza clinica in quanto indica che il raggiungimento di un più basso livello di HbA1c non è dipeso da un aumentato numero di episodi ipoglicemici.

Un altro aspetto interessante è l'aumento significativo delle percentuali delle glicemie post-prandiali considerate a target. Come si osserva dalla **TAB.2-C**, a due anni di follow-up, la percentuale delle glicemie post-prandiali a target è significativamente aumentata (da $31,68 \pm 14,13$ a $44,33 \pm 12,43$ – $p < 0,01$). Consensualmente si è ridotta la percentuale delle glicemie post-prandiali SOPRA il target (da $60,23 \pm 19,72$ a $48,83 \pm 15,76$ – $p < 0,01$) e SOTTO il target (da $7,84 \pm 6,85$ VS $6,88 \pm 7,33$ – $p=0,27$); quest'ultimo dato, tuttavia, non raggiunge la significatività statistica.

TAB.2-C – Confronto al basale e al 2° anno di follow-up in termini di **variabilità glicemica** (T-test; $p < 0,05$).

COUNTING	basale (n 25)	2 anni (n 24*)	p
<i>*1 dop-out a 12 mesi</i>			
Dati ottenuti dall'automonitoraggio glicemico:			
glicemie medie (mg/dL)	169,33 ± 32,54	152,71 ± 22,06	<0,01
DS glicemie medie	71,20 ± 15,80	63,15 ± 12,00	<0,01
frequenza SMBG (n° misurazioni/die)	4,50 ± 1,50	4,50 ± 1,41	0,66
glicemie medie PRE-prandiali (mg/dL)	168,04 ± 36,51	148,09 ± 20,59	<0,01
DS glicemie medie PRE-prandiali	65,08 ± 18,49	54,95 ± 13,87	<0,01
glicemie medie POST-prandiali (mg/dL)	168,70 ± 29,98	154,28 ± 27,05	<0,01
DS glicemie medie POST-prandiali	71,70 ± 21,96	62,73 ± 15,40	<0,01
glicemie SOPRA target (%)	60,23 ± 19,72	48,83 ± 15,76	<0,01
glicemie ENTRO target (%)	31,68 ± 14,13	44,33 ± 12,43	<0,01
glicemie SOTTO target (%)	7,84 ± 6,85	6,88 ± 7,33	0,27
SMBG IPOGLICEMIE/tot (%)	7,72 ± 6,60	7,46 ± 7,05	0,69
High Blood Glucose Index	10,70 ± 4,90	6,77 ± 3,08	0,13
Low Blood Guucose Index	1,82 ± 1,40	1,65 ± 1,33	0,98

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

La valutazione della presenza e/o dello sviluppo delle **complicanze** croniche non ha prodotto differenze significative (TAB.2-D).

TAB.2-D – Confronto al basale e al 2° anno di follow-up in termini di **complicanze** (test esatto di Fisher; $p < 0,05$).

COUNTING	basale (n 25)	2 anni (n 24*)	variazione %	p
<i>*1 dop-out a 12 mesi</i>				
microalbuminuria 24/h positiva (n) %	(2) 8,0%	(2) 8,3%	+0,3%	1,0
retinopatia positiva (n) %	(3) 12,0%	(5) 20,8%	+8,8%	0,46
nefropatia positiva (n) %	(1) 4,0%	(1) 4,2%	+0,2%	1,0
neuropatia positiva (n) %	(1) 4,0%	(1) 4,2%	+0,2%	1,0

Di seguito viene riportata l'analisi statistica relativa al profilo lipidico (TAB.2-E). Si sottolinea unicamente una riduzione significativa dei livelli plasmatici di trigliceridi, seppure già a target al basale.

TAB.2-E – Confronto al basale e al 2° anno di follow-up in termini di **profilo lipidico** (T-test Mann-Whitney; $p < 0,05$ - test esatto di Fisher; $p^* < 0,05$).

COUNTING	basale (n 25)	2 anni (n 24*)	p
<i>*1 dop-out a 12 mesi</i>			
colesterolo tot (mg/dL)	195,32 ± 31,99	190,04 ± 30,53	0,36
HDL (mg/dL)	69,08 ± 17,29	64,52 ± 18,41	0,03
c-LDL (mg/dL)	108,35 ± 27,81	111,29 ± 25,27	0,74
trigliceridi (mg/dL)	89,44 ± 48,85	71,13 ± 21,09	0,05
in terapia ipolipemizzante (n) %	(2) 8,0%	(2) 8,3%	1,0*

3. Valutazione a 2 anni di follow-up: gruppo CONTROLLO

Il gruppo di controllo non è stato educato a nessuna metodica-nutrizionale, ma è stato seguito semplicemente secondo lo *standard care* ambulatoriale. Questi soggetti gestiscono la loro terapia insulinica sulla base di schemi fissi o sulla base della loro esperienza pregressa o delle loro glicemie capillari.

Dall'analisi dei **dati antropometrici** (TAB.3-A) emerge un incremento significativo del valor medio del peso corporeo (peso(kg)) da 69,51±10,83 a 71,33±13,21 – $p=0,05$). L'analisi della composizione corporea ha mostrato come la percentuale di massa muscolare non abbia

subito nessuna variazione significativa (MM da 50,26±8,09 a 50,00±8,62 – p=0,57) mentre si è osservato un incremento significativo della percentuale di massa grassa (FM da 22,79±7,72 a 24,04±8,69 – p=0,03). Questi dati indicano che l'incremento del peso corporeo è dovuto unicamente all'aumento del tessuto adiposo.

TAB.3-A – Confronto al basale e al 2° anno di follow-up nel gruppo di **controllo** (T-test; p<0,05 - test esatto di Fisher; p*<0,05).

CONTROLLO		basale (n 26)	2 anni (n 26)	p
età (anni)		34,46 ± 8,51	36,50 ± 8,51	
tipo di terapia	MDI (n) %	(19) 73,1%	(22) 84,6%	0,49*
	CSII (n) %	(7) 26,9%	(4) 15,4%	
peso (kg)		69,51 ± 10,83	71,33 ± 13,21	0,05
BMI (kg/m ²)		23,47 ± 3,09	24,06 ± 3,81	0,05
Dati di composizione corporea:				
Muscolar Mass (%/kg peso corporeo)		50,26 ± 8,09	50,00 ± 8,62	0,57
Fat Mass (%/kg peso corporeo)		22,79 ± 7,72	24,04 ± 8,69	<0,01

In termini di **compenso glicometabolico** e di **variabilità glicemica** i risultati ottenuti non sono ottimali; come indicato nella TAB.3-B, il valor medio dell'**HbA1c** è aumentato in modo statisticamente significativo (HbA1c da 7,65±1,16 a 8,19±1,07 – p<0,01).

TAB.3-B – Confronto al basale e al 2° anno di follow-up – valore medio della HbA1c(%) e del fabbisogno insulinico giornaliero; (T-test; p<0,05).

CONTROLLO		basale (n 26)	2 anni (n 26)	p
HbA1c (%)		7,65 ± 1,16	8,19 ± 1,07	<0,01
FIG	UI/die	42,26 ± 15,65	40,40 ± 13,01	0,31
	UI/Kg peso	0,61 ± 0,22	0,56 ± 0,15	0,1

Questo aumento dell'HbA1c si associa anche ad un **peggioramento della variabilità glicemica**, come mostrano i dati della TAB.3-C.

Il peggioramento della HbA1c si accompagna ad un aumento significativo della percentuale di episodi ipoglicemici monitorati (% di ipoglicemie misurate/tot da 5,84±5,67 a 9,32±7,31 – p<0,01) e ad un aumento medio delle DS intraindividuali; nello specifico l'aumento statisticamente significativo della DS delle glicemie post-prandiali (da 63,52 a 87,52 – p=0,04) conferma ulteriormente che chi non gestisce la terapia in modo preciso sulla base del quantitativo dei carboidrati, è più soggetto a commettere degli errori terapeutici che si traducono con somministrazione di insulina rapida o del tutto insufficiente a coprire i pasti (con il rischio di aumentare gli episodi iperglicemici post-prandiali) oppure fin troppo eccessiva (rischiando dunque episodi ipoglicemici post-prandiali).

Il valore dell'HBGI rimane pressoché invariato, segno che, dopo due anni di osservazione, il rischio di sviluppare dei fenomeni iperglicemici per questi soggetti rimane *moderato* (HBGI da $11,60 \pm 7,23$ a $11,38 \pm 4,30$ – $p=0,84$). L'LBGI subisce un leggero incremento, anche se non statisticamente significativo (LBGI da $1,19 \pm 0,81$ a $1,73 \pm 1,22$ – $p=0,81$).

TAB.3-C – Confronto al basale e al 2° anno di follow-up in termini di **variabilità glicemica** (T-test; $p < 0,05$).

CONTROLLO	basale (n 26)	2 anni (n 26)	p
Dati ottenuti dall'automonitoraggio glicemico:			
glicemie medie (mg/dL)	$166,78 \pm 39,00$	$177,00 \pm 33,32$	0,08
DS glicemie medie	$69,13 \pm 20,41$	$80,92 \pm 18,08$	<0,01
frequenza SMBG (n° misurazioni/die)	$4,19 \pm 1,59$	$3,72 \pm 1,45$	0,12
glicemie medie PRE-prandiali (mg/dL)	$164,60 \pm 39,45$	$172,64 \pm 33,18$	0,29
DS glicemie medie PRE-prandiali	$64,82 \pm 20,86$	$76,60 \pm 22,05$	0,07
glicemie medie POST-prandiali (mg/dL)	$175,26 \pm 60,22$	$190,84 \pm 48,27$	0,07
DS glicemie medie POST-prandiali	$63,52 \pm 30,11$	$87,52 \pm 32,46$	0,04
glicemie SOPRA target (%)	$62,05 \pm 20,88$	$58,61 \pm 17,07$	0,78
glicemie ENTRO target (%)	$31,75 \pm 17,53$	$31,12 \pm 14,63$	0,41
glicemie SOTTO target (%)	$5,17 \pm 4,79$	$9,93 \pm 7,27$	<0,01
SMBG IPOGLICEMIE/tot (%)	$5,84 \pm 5,67$	$9,32 \pm 7,31$	<0,01
High Blood Glucose Index	$11,60 \pm 7,23$	$11,38 \pm 4,30$	0,84
Low Blood Guucose Index	$1,19 \pm 0,81$	$1,73 \pm 1,22$	0,81

La valutazione della presenza e/o dello sviluppo delle complicanze croniche all'interno del gruppo di controllo non ha prodotto differenze significative (TAB.3-D).

TAB.3-D – Confronto al basale e al 2° anno di follow-up in termini di **complicanze** (test esatto di Fisher; $p < 0,05$).

CONTROLLO	basale (n 26)	2 anni (n 26)	variazione %	p
microalbuminuria 24/h positiva (n) %	(4) 15,38%	(4) 15,38%	0,0%	1,0
retinopatia positiva (n) %	(5) 19,23%	(8) 30,76%	+11,53%	0,5
nefropatia positiva (n) %	(2) 7,69%	(2) 7,69%	0,0%	1,0
neuropatia positiva (n) %	(2) 7,69%	(3) 11,53%	+3,84%	1,0

Anche l'analisi del profilo lipidico (TAB.3-E) non ha portato a differenza significative.

TAB.3-E – Confronto al basale e al 2° anno di follow-up in termini di **profilo lipidico**
(T-test Mann-Whitney; $p < 0,05$ - test esatto di Fisher; $p^* < 0,05$).

CONTROLLO	basale (n 26)	2 anni (n 26)	p
colesterolo tot (mg/dL)	168,53 ± 25,54	169,75 ± 25,89	0,92
HDL (mg/dL)	61,92 ± 15,77	59,00 ± 16,67	0,19
c-LDL (mg/dL)	92,56 ± 22,13	94,03 ± 19,40	0,64
trigliceridi (mg/dL)	68,34 ± 32,12	75,08 ± 33,42	0,53
in terapia ipolipemizzante (n) %	(1) 3,84%	(1) 3,84%	1,0*

4. Valutazione a 2 anni di follow-up dei due gruppi

Di seguito vengono riportati i risultati ottenuti dal confronto delle variabili prese in esame, tra i due gruppi, alla fine dello studio. Vengono riportati i dati più interessanti accompagnati dai delta di cambiamento.

Come si nota dalla TAB.4-A alla fine dello studio per il **gruppo del counting** si è osservata una tendenza a passare dalla terapia con la MDI alla terapia con la CSII. Questo dato conferma che il conteggio dei carboidrati è un metodica educativa-nutrizionale propedeutica al passaggio dalla terapia insulinica multi-iniettiva al dispositivo del microinfusore.

TAB.4-A – Caratteristiche dei **due gruppi** dello studio
(T-test Mann-Whitney; $p < 0,05$ - test esatto di Fisher; $p^* < 0,05$).

FOLLOW-UP A 2 ANNI		controllo (n 26)	counting (n 24)	p
Terapia in CSII (variazione %)		-11,53%	+5,0%	0,49*
FIG	UI/die	40,40 ± 13,01	36,68 ± 12,621	0,31
	delta	-1,86 ± 9,23	-2,98 ± 8,40	0,65
	UI/Kg peso	0,56 ± 0,15	0,54 ± 0,12	0,56
	delta	-0,04 ± 0,13	-0,02 ± 0,10	0,61

Nel calcolare le unità di insulina rapida sulla base del quantitativo dei carboidrati assunti, diventa molto importante (e talvolta necessario per ottenere una gestione puntuale della terapia) effettuare delle micro-dosi di insulina che possono essere somministrate solo attraverso l'uso del microinfusore. Verosimilmente, l'aumentata flessibilità alimentare ottenuta da chi effettua il *counting* (confermata dai risultati ottenuti dal questionario sulla qualità della vita riportato più avanti), porta alla scelta terapeutica del microinfusore in quanto consente un'erogazione precisa e diversificata di insulina anche in relazione al tipo di pasto che si decide di effettuare. La tendenza contraria si osserva invece nel **gruppo di controllo**. Alcuni

soggetti infatti che all'inizio dello studio era in terapia con la CSII sono passati alla terapia con la MDI, segno che un dispositivo come il microinfusore, se non supportato da una metodica educativa come quella del conteggio dei carboidrati, diventa poco vantaggiosa e a lungo termine, non sostenibile.

Altri dati interessanti e divergenti sono stati ottenuti in termini di variazione di peso e composizione corporea (TAB.4-B).

TAB.4-B – Caratteristiche antropometriche dei **due gruppi** dello studio (T-test Mann-Whitney; $p < 0,05$ - test esatto di Fisher; $p^* < 0,05$).

FOLLOW-UP A 2 ANNI		controllo (n 26)	counting (n 24)	p
peso	(kg)	71,33 ± 13,21	66,87 ± 11,83	0,21
	delta	+1,82 ± 4,54	-0,80 ± 3,60	0,02
BMI	(kg/m ²)	24,06 ± 3,81	23,52 ± 2,56	0,56
	delta	+0,58 ± 1,48	-0,30 ± 1,32	0,03
MM	(%)	50,00 ± 8,62	54,95 ± 6,70	0,03
	delta	-0,82 ± 6,97	+2,20 ± 4,10	0,07
FM	(%)	24,04 ± 8,69	19,70 ± 6,95	0,06
	delta	+1,81 ± 3,91	-2,45 ± 4,54	<0,01

Chi esegue il conteggio dei carboidrati mostra una riduzione del peso corporeo che si accompagna ad una riduzione significativa della percentuale di massa grassa. Questi soggetti, probabilmente, nonostante la loro aumentata flessibilità alimentare, nel porre più attenzione al quantitativo dei carboidrati presenti negli alimenti tendono a porre una maggiore attenzione anche al loro tipo di *dieta*, intesa come stile alimentare, proprio come emerge dall'analisi nutrizionale effettuata e riportata più avanti. Tutti questi fattori insieme hanno contribuito ad miglioramento significativo della composizione corporea non solo all'interno del gruppo, ma anche al confronto, a due anni dallo studio, con i dati del gruppo di controllo.

Di seguito vengono riportati i risultati ottenuti dal confronto, tra i due gruppi, dei dati relativi al **compenso glicometabolico** e alla **variabilità glicemica**.

TAB.4-C – Caratteristiche dei due gruppi in termini di **compenso glicometabolico** e **variabilità glicemica** (T-test Mann-Whitney; $p < 0,05$).

FOLLOW-UP A 2 ANNI		controllo (n 26)	counting (n 24)	p
HbA1c	(%)	8,19 ± 1,07	7,17 ± 0,81	<0,01
	delta	+0,53 ± 0,81	-0,65 ± 0,54	<0,01
glicemie medie	(mg/dL)	177,00 ± 33,32	152,71 ± 22,06	<0,01
	delta	+11,27 ± 29,27	-21,60 ± 26,72	<0,01
DS glicemie medie		80,92 ± 18,08	63,15 ± 12,00	<0,01
	delta	+12,09 ± 21,98	-11,20 ± 18,73	<0,01
frequenza SMBG	(n° misuraz./die)	3,72 ± 1,45	4,50 ± 1,41	0,07
	delta	-0,48 ± 1,37	+0,16 ± 1,66	0,18
glicemie medie PRE-prandiali	(mg/dL)	172,64 ± 33,18	148,09 ± 20,59	<0,01
	delta	+8,40 ± 36,64	-27,85 ± 30,40	<0,01
DS glicemie medie PRE-prandiali		76,60 ± 22,05	54,95 ± 13,87	<0,01
	delta	+11,77 ± 29,34	-13,00 ± 16,40	<0,01
glicemie medie POST-prandiali	(mg/dL)	190,84 ± 48,27	154,28 ± 27,05	<0,01
	delta	+19,31 ± 48,28	-17,70 ± 26,54	<0,01
DS glicemie medie POST-prandiali		87,52 ± 32,46	62,73 ± 15,40	<0,01
	delta	+18,50 ± 40,93	-9,22 ± 14,71	<0,01
glicemie SOPRA target	(%)	58,61 ± 17,07	48,83 ± 15,76	0,05
	delta	-0,86 ± 12,47	-15,86 ± 15,89	<0,01
glicemie ENTRO target	(%)	31,12 ± 14,63	44,33 ± 12,43	<0,01
	delta	-2,49 ± 11,84	+13,85 ± 13,06	<0,01
glicemie SOTTO target	(%)	9,93 ± 7,27	6,88 ± 7,33	0,19
	delta	+3,91 ± 4,65	+1,95 ± 6,67	0,34
SMBG IPOGLICEMIE/tot	(%)	9,32 ± 7,31	7,46 ± 7,05	0,38
	delta	+3,42 ± 4,67	+0,58 ± 6,44	0,11
High Blood Glucose Index		11,38 ± 4,30	6,77 ± 3,08	<0,01
	delta	-0,31 ± 5,01	-3,07 ± 5,56	0,27
Low Blood Gucese Index		1,73 ± 1,22	1,65 ± 1,33	0,85
	delta	+0,07 ± 0,93	-0,01 ± 1,72	0,89

La tabella TAB.4-D mostra l'analisi del confronto della presenza delle complicanze nei due gruppi, alla fine del periodo di studio.

TAB.4-D – Caratteristiche dei due gruppi in termini di variazione percentuale delle **complicanze** (test esatto di Fisher; $p < 0,05$).

FOLLOW-UP A 2 ANNI	controllo (n 26)	counting (n 24)	p
microalbuminuria 24/h positiva	+0,0%	+0,3%	0,66
retinopatia positiva	+11,53%	+8,8%	0,52
nefropatia positiva	+0,0%	+0,2%	1,0
neuropatia positiva	+3,84%	+0,2%	0,61

I risultati ottenuti non mostrano dati significativi; la scarsa numerosità del campione esaminato e due soli anni di follow-up infatti non sono condizioni sufficienti per ottenere dei risultati significativi in termini di insorgenza di complicanze, considerando anche la giovane età dei soggetti analizzati.

5. Valutazione del questionario sulla qualità della vita

Per questo studio è stata prodotta anche un'analisi relativa alla **qualità di vita**, indagata mediante la somministrazione di un questionario con due domande chiave. I soggetti di entrambi i gruppi hanno risposto alle domande del questionario al basale e dopo due anni di follow-up. L'analisi statistica è stata effettuata mediante il chi-quadrato (test esatto di Fisher; $p > 0,05$)

Di seguito vengono riportati i risultati ottenuti.

TAB.5-A – DOMANDA: pensi di dover mangiare in modo diverso rispetto a chi non ha il diabete? (test esatto di Fisher; $p < 0,05$).

	controllo (n 26)		counting (n 24)		p
	RISPOSTA				
	NO	SI	NO	SI	
BASALE	12	14	16	9	0,26
2 ANNI	12	14	22	2	<0,01

TAB.5-B – DOMANDA: come giudichi la tua flessibilità alimentare?

		RISPOSTE				
		MOLTO BUONA	BUONA	NÉ BUONA NÉ CATTIVA	CATTIVA	MOLTO CATTIVA
controllo (n 26)	BASALE	0% (0)	19,23% (5)	53,8 (14)	15,38% (4)	11,53% (3)
		0% (0)	24% (6)	48% (12)	16% (4)	8% (2)
controllo (n 26)	2 ANNI	0% (0)	11,53% (3)	61,53% (16)	15,38% (4)	11,53% (3)
		4% (1)	52% (13)	41,66% (10)	0% (0)	0% (0)

Come si osserva i risultati più interessanti si ottengono proprio per il gruppo di intervento. Alla fine dello studio, dalle risposte date alle domande del questionario, si evince che i soggetti educati alla metodica del conteggio cambiano idea sul fatto che la loro condizione di diabetici influisca in modo negativo sul loro stile alimentare; inoltre aumenta anche la percentuale dei soggetti che dichiara come buona o molto buona la propria flessibilità alimentare.

6. Valutazione al basale dello stile alimentare dei due gruppi

Come si osserva dalla tabella TAB.1.1-A al basale, lo stile alimentare dei soggetti partecipanti allo studio, suddivisi nei due gruppi, sembra essere pressoché sovrapponibile e rispecchia in buona sostanza la ripartizione energetica tra i macronutrienti prevista dalla dieta mediterranea (che si ricorda essere di questo tipo: 50-60% di energia giornaliera dai carboidrati, 30-35% dai grassi e 10-15% dalle proteine).

TAB.1.1A – Caratteristiche dei **dati nutrizionali dei due gruppi** dello studio (T-test Mann-Whitney; $p < 0,05$).

BASALE	controllo (n diari 21)	counting (n diari 21)	p
ASPETTI GENERALI			
giorni di diario alimentare compilato (n°)	6,09 ± 3,19	6,14 ± 2,59	0,95
intake calorico giornaliero (kcal)	1667,06 ± 284,29	1707,18 ± 361,26	0,69
PROTIDI			
Kcal fornite dalle proteine (%)	16,78 ± 1,95	17,16 ± 1,74	0,50
intake proteico (grammi/kg peso corporeo)	0,98 ± 0,18	1,08 ± 0,22	0,17
intake di proteine animali/totale (%)	55,98 ± 10,57	60,95 ± 7,80	0,09
intake di proteine vegetali/totale (%)	44,01 ± 10,57	39,04 ± 7,80	0,09
LIPIDI			
kcal fornite dai grassi (%)	36,55 ± 5,52	36,05 ± 4,20	0,73
kcal fornite dagli ac. grassi saturi (%)	8,02 ± 2,85	7,97 ± 2,25	0,93
kcal fornite dagli ac. grassi mono (%)	17,02 ± 3,20	15,15 ± 3,40	0,07
kcal fornite dagli ac. grassi poli (%)	3,52 ± 0,93	3,52 ± 0,66	0,96
intake di colesterolo (mg)	176,26 ± 67,01	197,71 ± 83,60	0,36
GLUCIDI			
kcal fornite dai carboidrati totali (%)	45,86 ± 6,15	45,17 ± 4,63	0,68
intake di carboidrati totali (grammi)	205,56 ± 52,71	206,06 ± 49,51	0,97
kcal fornite dagli oligosaccaridi (%)	11,02 ± 3,95	12,81 ± 3,67	0,14
intake di oligosaccaridi (grammi)	48,43 ± 17,56	57,91 ± 19,19	0,10

Si sottolineano i dati relativi alla quota di colesterolo alimentare (mg) e di oligosaccaridi (g) assunti mediamente ogni giorno dai due gruppi; tali quote sono in linea con i livelli di riferimento previsti per la popolazione italiana e diabetica (34) (36).

Merita un commento anche il diverso apporto di proteine di origine vegetale e animale che caratterizza i due gruppi al basale. Come si osserva, il consumo di proteine di origine vegetale è più elevato per i soggetti del gruppo di controllo (% proteine vegetali/totale= 44,01±10,57 VS 39,04±7,80 – $p=0,09$). Si ricorda che per i LARN la quota raccomandata di assunzione di proteine vegetali dovrebbe essere pari o addirittura superiore al 50% delle proteine totali assunte quotidianamente (36). Anche le linee guida sull'alimentazione dei soggetti con DM

italiane e internazionali sono concordi nell'affermare che il rapporto tra intake di proteine animali/vegetali deve essere paritario (34) (2). Entrambi i due gruppi quindi, non rispettano queste indicazioni.

Come si nota dalla TAB.1.1B al basale il gruppo di controllo sembra essere caratterizzato da un consumo di fibra leggermente più elevato – anche se in modo non significativo - rispetto al gruppo di intervento (fibra(g/die) = 19,18±7,61 VS 18,18±8,50 – p=0,69). Si ricorda anche in questo caso che i LARN indicano per la fibra un livello di assunzione raccomandato pari a 25 grammi/die (fibra(g)/1000 kcal = 12,6-16,7g/1000 kcal) (36). Per la popolazione affetta da diabete invece, le linee guida nazionali degli standard di cura SID-AMD definiscono adeguata un'assunzione di fibre ≥40 grammi/die (34). Dai dati ottenuti al basale quindi, i soggetti di entrambi i gruppi non rispettano i livelli di assunzione raccomandati.

TAB.1.1B – Intake di **FIBRA ALIMENTARE** dei due gruppi dello studio (T-test Mann-Whitney; p<0,05).

BASALE	controllo (n diari 21)	counting (n diari 21)	P
FIBRA ALIMENTARE			
intake di fibra (grammi)	19,18 ± 7,61	18,18 ± 8,50	0,69
intake di fibra/1000 kcal (grammi)	11,49 ± 4,27	10,72 ± 3,84	0,56
intake di fibra solubile (grammi)	3,52 ± 1,58	3,32 ± 1,69	0,72
intake di fibra insolubile (grammi)	8,83 ± 4,42	8,19 ± 6,68	0,71
intake di cellulosa (grammi)	1,35 ± 0,71	1,40 ± 0,82	0,82

7. Valutazione dello stile alimentare a 2 anni di follow-up: gruppo COUNTING

Un dato molto frequente che si riscontra in letteratura in numerosi studi effettuati sul conteggio dei carboidrati è quello che i soggetti che praticano il *counting* raggiungono un grado di libertà e flessibilità alimentare tale da influire in modo negativo non solo sul peso corporeo, ma anche sullo stile alimentare. Come abbiamo già visto, in questo studio i soggetti che applicano tale metodica non aumentano di peso corporeo (TAB.2-A) e nonostante dichiarino di avere una maggiore flessibilità alimentare (TAB.5-B), la loro alimentazione non risulta peggiorato né in termini *quantitativi* né in termini *qualitativi*.

Come si osserva nella [TAB.2.1A](#), l'intake calorico medio di questi soggetti mostra una tendenza, seppur non significativa, alla riduzione (Kcal/die = da 1707,18±361,26 a 1638,37±353,38 – p=0,13).

TAB.2.1A – Intake calorico; confronto al basale e al 2° anno di follow-up nel gruppo **counting** (T-test; p<0,05).

COUNTING	basale (n° diari: 21)	2 anni (n° diari: 21)	p
intake calorico giornaliero (kcal)	1707,18 ± 361,26	1638,37 ± 353,38	0,13

Anche la ripartizione energetica dei macronutrienti è rimasta invariata, confermando sempre uno stile alimentare di tipo mediterraneo ([TAB.2.1B](#)).

TAB.2.1B – Ripartizione energetica dei macronutrienti. Confronto al basale e al 2° anno di follow-up nel gruppo **counting** (T-test; p<0,05).

COUNTING	basale (n° diari: 21)	2 anni (n° diari: 21)	p
Kcal fornite dalle proteine (%)	17,16 ± 1,74	17,64 ± 2,37	0,47
kcal fornite dai grassi (%)	36,05 ± 4,20	34,45 ± 3,70	0,10
kcal fornite dai carboidrati totali (%)	45,17 ± 4,63	46,75 ± 4,67	0,16

Dalla [TAB2.1C](#) si evidenzia un riduzione significativa dell'intake di proteine animali e un consensuale aumento significativo dell'intake di proteine di origine vegetale (%proteine animali da 60,95±7,80 a 49,17±9,85; %proteine vegetali da 39,04±7,80 a 50,82±9,85 – p<0,01).

TAB.2.1C – Ripartizione tra le PROTEINE; confronto al basale e al 2° anno di follow-up nel gruppo di intervento **counting** (T-test; p<0,05).

COUNTING	basale (n° diari: 21)	2 anni (n° diari: 21)	p
PROTIDI			
intake di proteine animali/totale (%)	60,95 ± 7,80	49,17 ± 9,85	<0,01
intake di proteine vegetali/totale (%)	39,04 ± 7,80	50,82 ± 9,85	<0,01

Viene quindi raggiunto quel target di assunzione di proteine animali/vegetali indicato come ottimale dai LARN e dalle raccomandazioni specifiche per la popolazione con DM (36) (34). L'indicazione di aumentare l'assunzione di proteine di origine vegetale a scapito di quelle animali risiede nel fatto che alimenti come i legumi (ricchi di proteine vegetali) vengono considerati ideali per il mantenimento dello stato di salute (in quanto non contengono colesterolo), per il mantenimento o la riduzione del peso corporeo (poiché ricchi di fibre e con un elevato potere saziante) e soprattutto per ottenere dei profili glicemici post-prandiali più piatti; i legumi infatti, essendo caratterizzati da un basso *indice glicemico*, portano ad un incremento più graduale e più lento della glicemia nel periodo post-prandiale (37). La

riduzione significativa dei valori medi di glicemie post-prandiali e delle relative DS, discusse precedentemente, potrebbe trovare una spiegazione anche nell'aumentata frequenza di consumo di questi alimenti.

L'analisi relativa al profilo dei grassi ([TAB.2.1.D](#)) mostra una significativa riduzione dell'intake degli acidi grassi saturi (kcal dagli AG Saturi = da $7,97 \pm 2,25$ a $6,57 \pm 1,21$ – $p < 0,01$) e del colesterolo alimentare (colesterolo (mg/die) = da $197,71 \pm 83,60$ a $138,22 \pm 40,18$ – $p < 0,01$).

TAB.2.1D – Ripartizione tra **GRASSI**; confronto al basale e al 2° anno di follow-up nel gruppo di intervento **counting** (T-test; $p < 0,05$).

COUNTING	basale (n° diari: 21)	2 anni (n° diari: 21)	p
LIPIDI			
kcal fornite dai grassi (%)	$36,05 \pm 4,20$	$34,45 \pm 3,70$	0,10
kcal fornite dagli ac. grassi saturi (%)	$7,97 \pm 2,25$	$6,57 \pm 1,21$	<0,01
kcal fornite dagli ac. grassi mono (%)	$15,15 \pm 3,40$	$15,41 \pm 3,03$	0,75
kcal fornite dagli ac. grassi poli (%)	$3,52 \pm 0,66$	$3,86 \pm 1,22$	0,28
intake di colesterolo (mg)	$197,71 \pm 83,60$	$138,22 \pm 40,18$	<0,01

A livello del profilo dei carboidrati ([TAB.2.1E](#)) si osserva la riduzione significativa dell'intake di zuccheri semplici (oligosaccaridi (g/die) = da $57,91 \pm 19,19$ a $51,19 \pm 12,38$ – $p = 0,04$).

TAB.2.1E – Ripartizione tra **CARBOIDRATI**; confronto al basale e al 2° anno di follow-up nel gruppo di intervento **counting** (T-test; $p < 0,05$).

COUNTING	basale (n° diari: 21)	2 anni (n° diari: 21)	p
GLUCIDI			
kcal fornite dai carboidrati totali (%)	$45,17 \pm 4,63$	$46,75 \pm 4,67$	0,16
intake di carboidrati totali (grammi)	$206,06 \pm 49,51$	$205,80 \pm 56,75$	0,97
kcal fornite dagli oligosaccaridi (%)	$12,81 \pm 3,67$	$11,94 \pm 2,68$	0,27
intake di oligosaccaridi (grammi)	$57,91 \pm 19,19$	$51,19 \pm 12,38$	0,04

Si ricorda che i LARN raccomandano per la popolazione generale una percentuale di energia derivante dagli zuccheri semplici pari al 15% dell'energia totale giornaliera (36). Per la popolazione affetta da DM invece il livello raccomandato è $\leq 10\%$ dell'energia totale giornaliera (34). I soggetti che effettuano il *counting* ponendo attenzione al *quantitativo* dei carboidrati presenti negli alimenti, tendono a prestare più attenzione anche alla *qualità* dei carboidrati, riducendo gli alimenti contenenti zuccheri semplici.

Infine la [TAB.2.1F](#) mostra un aumento statisticamente significativo della quota giornaliera di fibra alimentare (fibra (g/die) = da $18,18 \pm 8,50$ VS $27,35 \pm 6,05$ – $p < 0,01$), raggiungendo e superando la soglia di assunzione di fibra raccomandata per la popolazione italiana dai LARN (35).

TAB.2.1F – Intake di **FIBRA ALIMENTARE**; confronto al basale e al 2° anno di follow-up nel gruppo di intervento **counting** (T-test; p<0,05).

COUNTING	basale (n° diari: 21)	2 anni (n° diari: 21)	p
FIBRA ALIMENTARE			
intake di fibra (grammi)	18,18 ± 8,50	27,35 ± 6,05	<0,01
intake di fibra/1000 kcal (grammi)	10,72 ± 3,84	17,36 ± 4,88	<0,01
intake di fibra solubile (grammi)	3,32 ± 1,69	3,46 ± 1,22	0,62
intake di fibra insolubile (grammi)	8,19 ± 6,68	10,30 ± 3,71	0,1
intake di cellulosa (grammi)	1,40 ± 0,82	1,82 ± 0,78	<0,01

Concludendo, tutti questi risultati confermano l'importanza della metodica del *counting* come strumento educativo-nutrizionale propedeutico al miglioramento dello stile alimentare.

8. Valutazione dello stile alimentare a 2 anni di follow-up: gruppo CONTROLLO

Come mostrato nella [TAB.3.1A](#), l'intake calorico giornaliero medio, alla fine del periodo osservazionale non ha subito variazioni significative.

TAB.3.1A – Intake calorico; confronto al basale e al 2° anno di follow-up nel gruppo di **controllo** (T-test; p<0,05).

CONTROLLO	basale (n° diari: 21)	2 anni (n° diari: 21)	p
intake calorico giornaliero (kcal)	1667,06 ± 284,29	1689,15 ± 476,38	0,77

La ripartizione energetica dei macronutrienti è rimasta sostanzialmente invariata; si sottolinea però una tendenza alla riduzione dell'intake di carboidrati totali e un aumento dell'intake dei grassi; probabilmente questi soggetti, non avendo seguito nessun corso educativo-nutrizionale, a lungo termine, tendono a prestare meno attenzione alla dieta e quindi a commettere più errori nutrizionali.

TAB.3.1B – Ripartizione energetica dei macronutrienti. Confronto al basale e al 2° anno di follow-up nel gruppo di **controllo** (T-test; p<0,05).

CONTROLLO	basale (n° diari: 21)	2 anni (n° diari: 21)	p
Kcal fornite dalle proteine (%)	16,78 ± 1,95	16,88 ± 2,46	0,85
kcal fornite dai grassi (%)	36,55 ± 5,52	37,93 ± 5,71	0,25
kcal fornite dai carboidrati totali (%)	45,86 ± 6,15	43,44 ± 6,92	0,10

Come mostra la [TAB.3.1C](#), per questi soggetti si riscontra anche un peggioramento significativo del rapporto tra proteine di origine animale/vegetale sul totale delle proteine assunte (%proteine animali da 55,98±10,57 a 60,66±7,72; %proteine vegetali da 44,01±10,57 a 39,33±7,72 – p=0,03).

TAB.3.1C – Ripartizione tra le **PROTEINE**; confronto al basale e al 2° anno di follow-up nel gruppo di **controllo** (T-test; p<0,05).

CONTROLLO	basale (n° diari: 21)	2 anni (n° diari: 21)	p
PROTIDI			
intake di proteine animali/totale (%)	55,98 ± 10,57	60,66 ± 7,72	0,03
intake di proteine vegetali/totale (%)	44,01 ± 10,57	39,33 ± 7,72	0,03

Le tabelle [TAB.3.1.D](#), [TAB.3.1.E](#) e [TAB.3.1.F](#) mostrano rispettivamente una tendenza all'aumento dell'intake degli acidi grassi saturi, all'intake degli zuccheri semplici e una riduzione dell'intake di fibra alimentare.

TAB.3.1D – Ripartizione tra **GRASSI**; confronto al basale e al 2° anno di follow-up nel gruppo di **controllo** (T-test; p<0,05).

CONTROLLO	basale (n° diari: 21)	2 anni (n° diari: 21)	p
LIPIDI			
kcal fornite dai grassi (%)	36,55 ± 5,52	37,93 ± 5,71	0,25
kcal fornite dagli ac. grassi saturi (%)	8,02 ± 2,85	8,79 ± 2,55	0,07
kcal fornite dagli ac. grassi mono (%)	17,02 ± 3,20	15,92 ± 3,61	0,22
kcal fornite dagli ac. grassi poli (%)	3,52 ± 0,93	3,49 ± 1,24	0,93
intake di colesterolo (mg)	176,26 ± 67,01	179,97 ± 74,70	0,83

TAB.3.1E – Ripartizione tra **CARBOIDRATI**; confronto al basale e al 2° anno di follow-up nel gruppo di **controllo** (T-test; p<0,05).

CONTROLLO	basale (n° diari: 21)	2 anni (n° diari: 21)	p
GLUCIDI			
kcal fornite dai carboidrati totali (%)	45,86 ± 6,15	43,44 ± 6,92	0,10
intake di carboidrati totali (grammi)	205,56 ± 52,71	192,72 ± 52,42	0,12
kcal fornite dagli oligosaccaridi (%)	11,02 ± 3,95	12,66 ± 4,37	0,12
intake di oligosaccaridi (grammi)	48,43 ± 17,56	53,43 ± 16,15	0,14

TAB.3.1F – Intake di **FIBRA ALIMENTARE**; confronto al basale e al 2° anno di follow-up nel gruppo di **controllo** (T-test; p<0,05).

CONTROLLO	basale (n° diari: 21)	2 anni (n° diari: 21)	p
FIBRA ALIMENTARE			
intake di fibra (grammi)	19,18 ± 7,61	17,53 ± 6,23	0,43
intake di fibra/1000 kcal (grammi)	11,49 ± 4,27	11,01 ± 4,37	0,69
intake di fibra solubile (grammi)	3,52 ± 1,58	2,90 ± 1,21	0,08
intake di fibra insolubile (grammi)	8,83 ± 4,42	7,48 ± 3,68	0,26
intake di cellulosa (grammi)	1,35 ± 0,71	1,13 ± 0,70	0,33

VI. CONCLUSIONI

Il conteggio dei carboidrati rappresenta la strategia nutrizionale più efficace non solo per il raggiungimento del controllo glicemico, ma anche nel miglioramento della qualità della vita del paziente con DMT1 in trattamento insulinico intensivo.

Le evidenze scientifiche tuttavia affermano che l'aumentata flessibilità alimentare di chi effettua il *counting*, a lungo termine, possa condizionare in modo negativo il controllo glicemico, a causa di un peggioramento dello stile alimentare e ad un incremento del peso corporeo.

Il nostro studio ha quindi voluto valutare l'impatto del conteggio dei carboidrati in un follow-up di due anni su variabili antropometriche, cliniche e nutrizionali in una popolazione di soggetti con DMT1 seguiti presso il Policlinico di Milano, paragonata ad una popolazione seguita attraverso lo *standard care* ambulatoriale.

Dai risultati ottenuti è emerso che i soggetti educati alla metodica del *counting*, che imparano a gestire la terapia insulinica in modo preciso, sulla base dei carboidrati assunti attraverso i pasti, anche a distanza di due anni raggiungono e mantengono un buon compenso glicometabolico, sia in termini di riduzione significativa del valor medio di HbA1c, sia in termini di riduzione della variabilità glicemica (maggiore numero di glicemie a target e un rischio ridotto di fenomeni iper- e ipo-glicemici). Risultati significativi sono stati ottenuti anche per i dati antropometrici. Si evidenzia infatti una tendenza del peso corporeo a ridursi e come tale riduzione risulti essere tutta a carico della componente adiposa. L'analisi dei dati nutrizionali ha mostrato inoltre come questi soggetti abbiano migliorato in modo significativo il loro stile alimentare in termini di maggior intake di fibra, maggior intake di proteine di origine vegetale, minor apporto di acidi grassi saturi e colesterolo alimentare. Questi soggetti, probabilmente, nonostante la loro aumentata flessibilità alimentare, nel porre più attenzione, nella quotidianità, al quantitativo dei carboidrati presenti negli alimenti, tendono a porre una maggiore attenzione anche al loro tipo di *dieta*, intesa come stile alimentare.

Per quanto riguarda il gruppo di controllo, che non è stato educato a nessuna metodica nutrizionale, si sono riscontrati risultati opposti. A due anni di follow-up per questi soggetti si è osservato un peggioramento del compenso glicometabolico, sia in termini di incremento di HbA1c, sia in termini di aumentata variabilità glicemica (aumento medio delle deviazioni standard delle glicemie e aumento della percentuale degli episodi ipoglicemici). Anche a livello antropometrico si sono evidenziati dei peggioramenti: peso corporeo e massa grassa sono entrambi aumentati in modo significativo. L'analisi dei dati nutrizionali ha mostrato un aumentato apporto di acidi grassi saturi, un maggior intake di zuccheri semplici e un minor intake di fibra alimentare. Questa tendenza potrebbe trovare spiegazione nel fatto che i soggetti che non partecipano in modo attivo alla gestione della terapia sulla base della

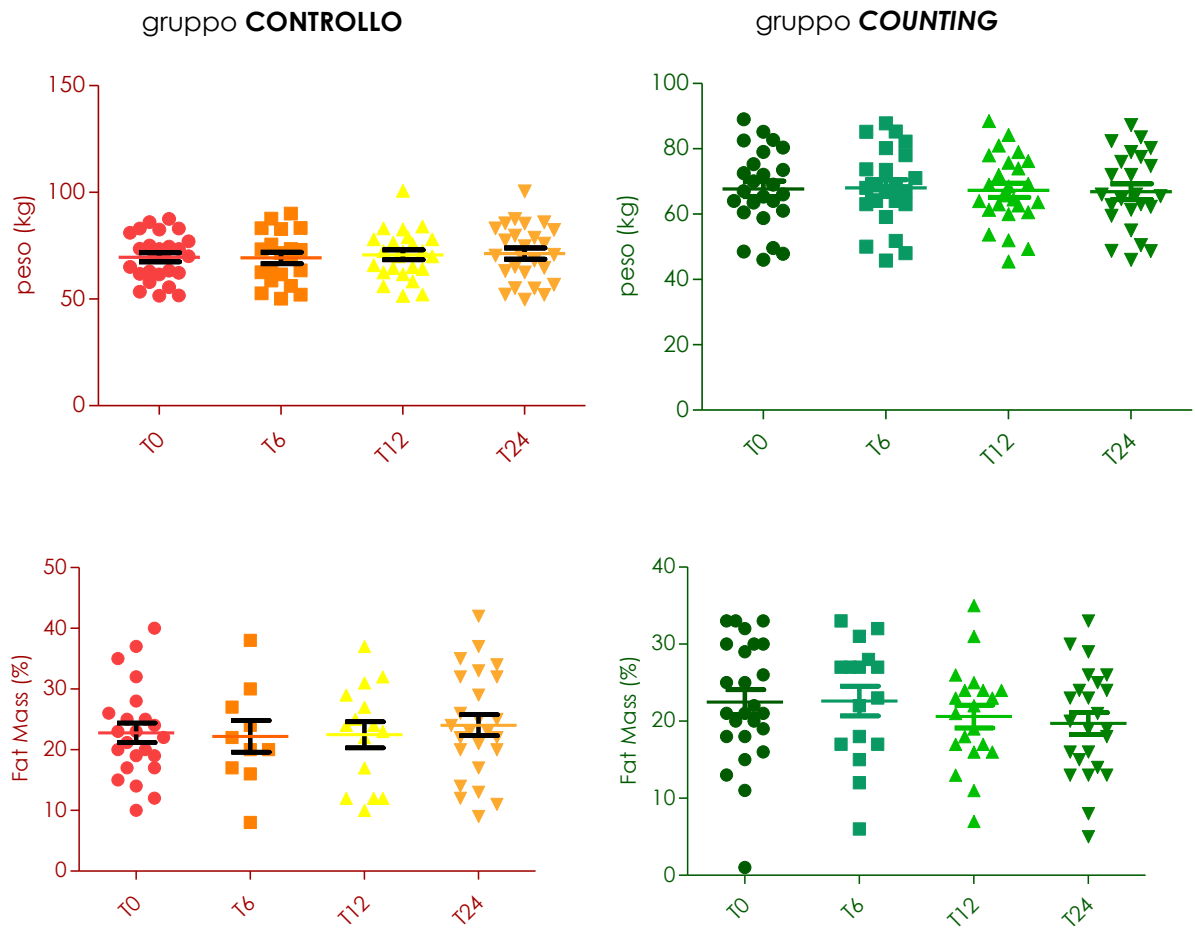
propria alimentazione, a lungo termine, tendono a prestare sempre meno attenzione alla *dieta* e quindi a commettere più errori nutrizionali che possono influenzare il controllo delle glicemie, soprattutto post-prandiali.

Concludendo, tutti questi risultati considerati nel loro insieme, evidenziano l'importanza della metodica del conteggio dei carboidrati come strumento educativo fondamentale per raggiungere e mantenere il buon compenso glicometabolico.

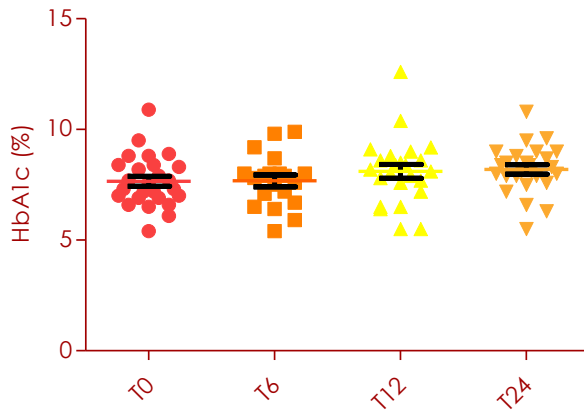
Tale risultato viene raggiunto in quanto i soggetti che effettuano il *counting* imparano a gestire in modo più consapevole e corretto la propria terapia; inoltre l'attenzione posta al quantitativo dei carboidrati presenti negli alimenti, con il passare del tempo, aumenta anche la sensibilità verso tutti quegli altri aspetti nutrizionali che sono fondamentali, non solo per la gestione delle glicemie, ma anche per il mantenimento del peso corporeo e in generale per il miglioramento dello stato di salute.

VII. GRAFICI

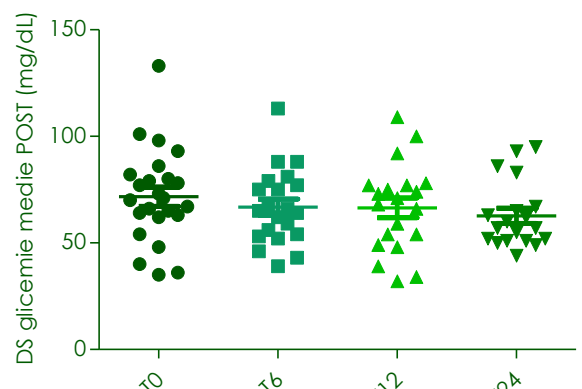
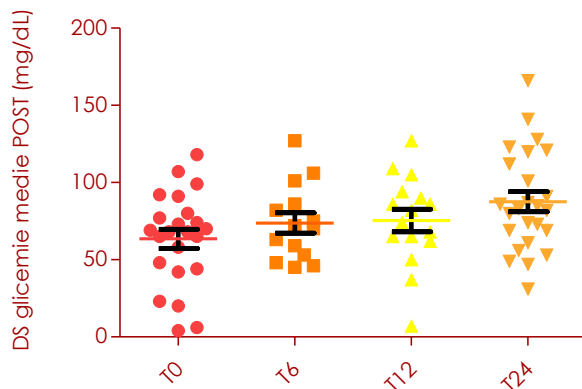
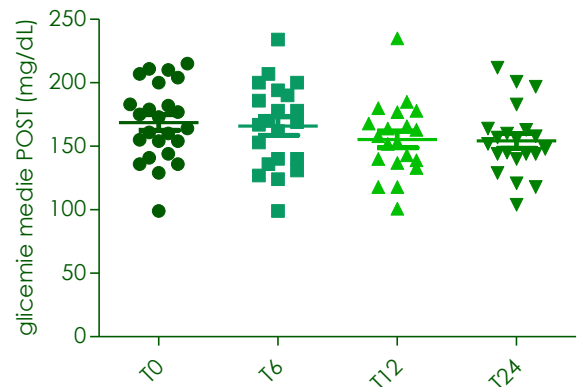
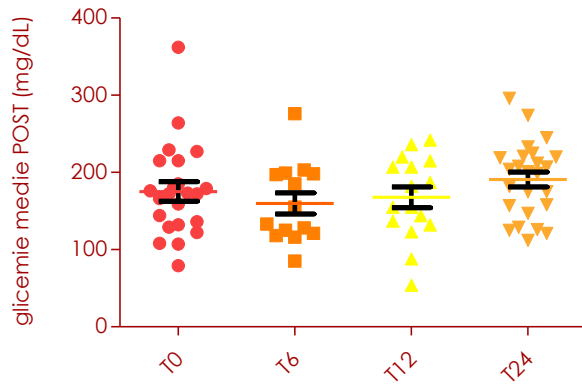
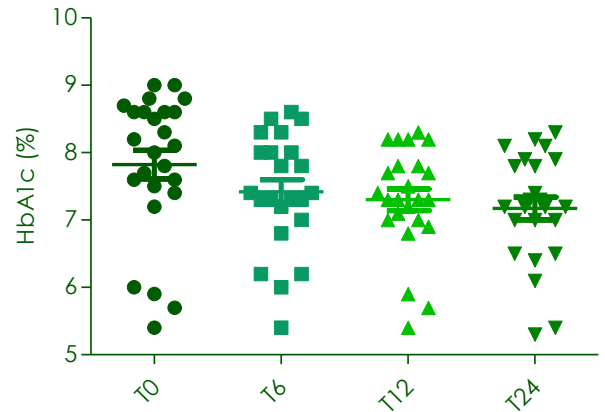
Di seguito vengono riportati i grafici che mostrano l'andamento di alcune variabili di interesse nel corso dell'intero periodo di studio. I dati sono stati raccolti al basale (T0), a 6 mesi (T6) a 1 anno (T12) e a 2 anni (T24). I grafici sono stati realizzati con GraphPad Prism 5®.



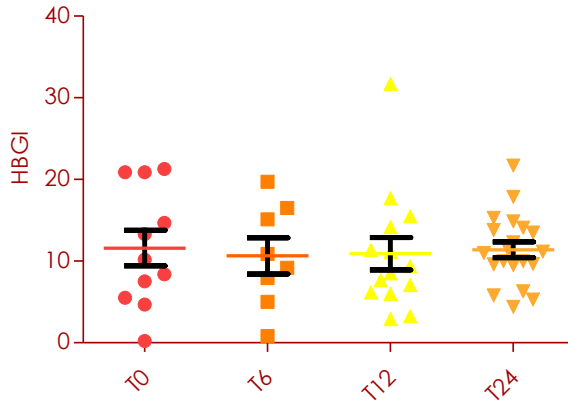
gruppo **CONTROLLO**



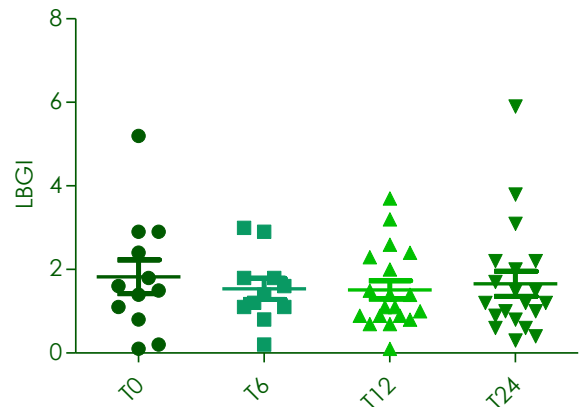
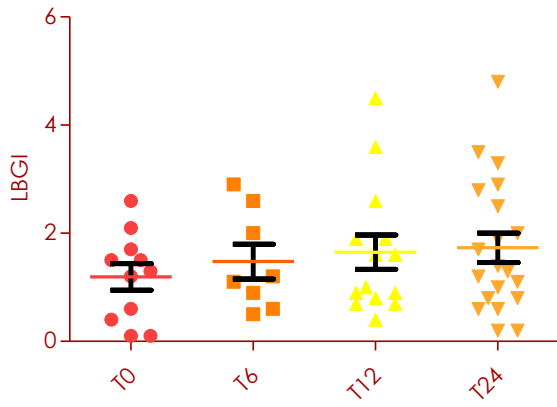
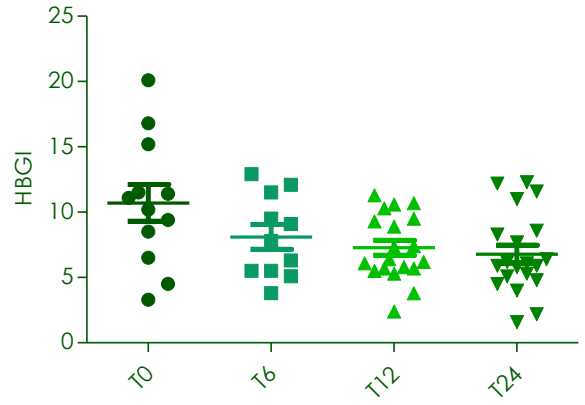
gruppo **COUNTING**



gruppo **CONTROLLO**



gruppo **COUNTING**



VIII. BIBLIOGRAFIA

1. **Faglia, Giovanni, et al.** *Core Curriculum Endocrinologia e Metabolismo*. s.l. : Mcgraw-Hill Education, 2014.
2. **Association, American Diabetes.** Standards of medical care in Diabetes - 2015. *Diabetes Care*. 2015, 37 (Suppl 1):S21-23.
3. **Ministero della salute, dipartimento della programmazione e dell'ordinamento deol sistemna sanitario nazionale.** *Piano sulla malattia diabetica 1-18*.
4. **Cherubini, V, Mascioli , G e Carle , F.** L'incidenza del diabete mellito tipo 1 nell'età infantile: lo studio RIDI. *Il Diabete*. 2004, Vol. Suppl 1:274-281.
5. **Bruno G, Runzo C, Cavallo-Perin P, et al., and Piedmont Study Group for Diabetes Epidemiology.** Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults aged 30-49 years: population-based registry in the Province of Turin, Italy. *Diabetes Care*. 2008, Vol. 28:2613-2619.
6. **SID, Società Italiana di Diabetologia e AMD, Associazione Medici Diabetologi.** *Standard italiani per la cura del diabete mellito*. 2014.
7. **Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al.** Hypoglycemia and Diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*;36:1384-95. 2013.
8. **PE., Cryer.** Preventing hypoglycaemia: what is the appropriate glucose alert value? *Diabetologia*;52:35-7. 2009.
9. **Brun E, Nelson RG, Bennett PH, et al.** Verona Diabetes Study. Diabetes duration and cause-specific mortality in the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2000, 23:1119-23.
10. **Muggeo M, Verlato G, Bonora E, et al.** The Verona Diabetes study: a population-based survey on known diabetes mellitus prevalence and 5-year all-cause mortality. *Diabetologia*. 1995, 38:318-325.
11. **Bruttomesso, Daniela.** *La terapia insulinica con microinfusore*. s.l. : Eco Edizioni Internazionali, 2006.
12. **Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, et al.** A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care*. 2004, Vol. 27:1554-8.
13. **Misso ML, Egberts KJ, Page M, et al.** Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010, 20;(1):CD005103.

14. **Cummins E, Royle P, Snaith A, et al.** Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for Diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2010, Vol. 14(11).
15. **Ontario, Health Quality.** Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) Pumps for Type 1 and Type 2 Adult Diabetic Populations-An Evidence-Based Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2009, 9(20): 1–58.
16. **Agency for Healthcare research and Quality (US), Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center Rockville (MD).** *Methods for Insulin Delivery and Glucose Monitoring: Comparative Effectiveness.* *Comparative Effectiveness Reviews, No. 57.* July. Report No.: 12-EHC036-EF. 2012.
17. **National Institute for Health and Clinical Excellence, (NICE).** Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). *Technology appraisal guidance.* 2008, 151).
18. **SID-AMD.** *Raccomandazioni 2013-2014. La Terapia Medica Nutrizionale Nel Diabete Mellito.* 2014.
19. **Ceriello A, Gallo M, Armentano V, et al. e Diabetologi, Associazione Medici.** Personalizing treatment in type 2 diabetes: a self-monitoring of blood glucose inclusive innovative approach. *Diabetes Technol Ther.* 2012, 14:373-78.
20. **Karter A, Ackerson L, Darbinian J, et al.** Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes registry. *Am J Med.* 2001, 111:1-9.
21. **Karter A, Parker M, Moffet H, et al.** Longitudinal study of new and prevalent use of self-monitoring of blood glucose. . *Diabetes Care.* 2006, 29:1757-1763.
22. **Raccomandazioni nutrizionali basate sull'evidenza, per la terapia e la prevenzione del diabete mellito.** *Il Diabete* 17:173-196. 2005.
24. **C. Stettler, S. Allemann, P. Jüni, C. A. Cull, R. R. Holman, M. Egger, S. Krähenbühl, P. Diem.** Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J.* 2006, 152:27-38.
26. **De Micheli A, D'Ugo E, Ceriello A.** *L'importanza del controllo della variabilità glicemica nella prevenzione delle complicanze nel paziente con diabete mellito.* *Giornale Italiano di Diabetologia e Metabolismo;*27:227-39. 2007.
28. **Kuenen JC, Borg R, Kuik DJ, Zheng H, Schoenfeld D, Diamant M et al.** Does glucose variability influence the relationship between mean plasma glucose and HbA1c levels in type 1 and type 2 diabetic patients? *Diabetes Care;*34:1843-7. 2011.

29. **Support., National Standards for Diabetes Self-Management Education and.** *National Standards for Diabetes Self-Management Education and Support.* 1):S144-S153.
30. **Deakin T, McShane CE, Cade JE, et al.** Group based training for self-management strategies in people with diabetes mellitus - Syst Rev 2005. *Cochrane Database.* 2005, Issue 2.
31. **Alison B. Evert, et al.** Nutrition Therapy Recommendations for the Management of Adults With Diabetes - Position Statement. *Diabetes Care.* 2014, Vol. Volume 37, Supplement 1.
32. **Bantle JP, et al.** *Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association Diabetes Care 2008; 31 Suppl 1: S61.* 2008.
33. **Armellini, M, et al.** *Carboidrati, glicemia, insulina e "buona alimentazione": contiamo i carboidrati.* s.l. : Collana ANDID, 2009.
34. **ADI-AMD-SID, Gruppo di studio.** *La Terapia Medica Nutrizionale nel Diabete Mellito.* 2013-2014.
36. **INRAN, Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione.** *Linee guida per una sana alimentazione italiana.* 2003.
37. **Arienti, Giuseppe.** *Le Basi Molecolari della Nutrizione.* s.l. : Piccin, 2011.
38. **ThomasD, Elliott EJ, Baur L.** *Low glycaemic index or low glycaemic load diets for overweight and obesity.* s.l. : Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007.
39. **Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, Holzmeister LA, Hoogwerf B, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Purnell JQ, Wheeler M.** Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. . *Diabetes Care - Review.* 2002, Vol. 25, (1):148-98.
40. **Astrup A, Ryan L, Grunwald GK, et al.** *The role of dietary fat in body fatness: evidence from a preliminary metaanalysis of ad libitum low-fat dietary intervention studies.* *Br J Nutr; 83 (Suppl. 1): S25-S32* 66. 2000.
41. **Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K, Karamanos B, Karlström B, Katsilambros N, RiccardiG, Rivellese AA, Rizkalla S, Slama G, Toeller M, Uusitupa M, Vessby B. Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association.** Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr MetabCardiovasc Dis.* 2004, 14 (6): 373-394.
42. **Group, DAFNE Study.** Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: Dose Adjustment For Normal Eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ.* 2002, 325:746.

43. **Leelarathna L, Ward C, Davenport K, et al.** Reduced insulin requirements during participation in the DAFNE (dose adjustment for normal eating) structured education programme. . *Diabetes research and clinical practice*. 2011, 92:E 34-E 36.
44. **Group, The DCCT Research.** Nutrition interventions for intensive therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. *J Am Diet Assoc*. 1993, 93:768-772.
48. **S. Schmidt, B. Schelde, K. Nørgaard.** Effects of advanced carbohydrate counting in patients with Type 1 diabetes: a systematic review. *Diabetic Medicine*. 2014, 31:886-896.
49. **Laurenzi A, Bolla AM, Panigoni G, Doria V, Uccellatore A, Peretti E, Saibene A, Galimberti G, Bosi E, Scavini M.** Effects of carbohydrate counting on glucose control and quality of life over 24 weeks in adult patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized, prospective clinical trial (GIOCAR). *Diabetes Care*. 2011 , Vol. 34(4):823-7.
50. **A. J. Keen, E. Duncan, A. McKillop-Smith, N. D. Evans, A. E. Gold.** Dose Adjustment for Normal Eating (DAFNE) in routine clinical practice: who benefits? *Diabetic Medicine*. 2012, 29:670-676.
51. **D. Cooke, R. Bond, J. Lawton, D. Rankin, S. Heller, M. Clark, J. Speight e Group, for the U.K. NIHR DAFNE Study.** Structured type 1 diabetes education delivered within routine care. *Diabetes Care*. 2013, 36:270-272.
52. **Dinneen MB, Gerich J, Rizza R.** Carbohydrate metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1992, 327:707-13.
53. **Arienti G.** *Le Basi Molecolari della Nutrizione- Terza edizione*. s.l. : Piccin Nuova Libreria, 2011. ISBN:978-882992043-3.
57. **M.G. Grazioli, A. Cimino, S. Ciaccio.** *come riconoscere e quantificare il contenuto di carboidrati negli alimenti*. 2005.
58. **CINECA, SID.** *Rapporto ARNO Diabete. Collana Rapporti ARNO*. 2014.
59. **Antonino Cimino, Maria Giuditta Grazioli, Sergio Leotta, Giuseppe Marelli.** *Il counting dei carboidrati, percorsi e strumenti per un controllo in libertà* . 2005.
60. **Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al.** Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005, 353:2643-2653.
61. **Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, et al. e Research, Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC).** *Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the Diabetes*

Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications and Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications experience. 2005.

62. **M. Armellini, A. Buseti, C. Capparotto, L. Corgiolu, M.G. Grazioli, C. Latina.** *Carboidrati, glicemia, insulina e "buona alimentazione": contiamo i carboidrati.* s.l.: Società Editrice Universo, 2009.

63. **R. Rabasa-Lhoret, J. Garon, H. Langelier, D. Poisson, J. L. Chiasson.** Effects of meal carbohydrate content on insulin requirements in type 1 diabetic patients treated intensively with the basal-bolus (ultralente-regular) insulin regimen. *Diabetes Care.* 1999, 22:667-673.