

Università degli Studi del Piemonte Orientale

“Amedeo Avogadro”



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

Dipartimento di Scienze e Innovazione Tecnologica

Corso di Laurea magistrale in Biologia – Nutrizione e Ambiente

Elaborato finale:

**Aderenza alla dieta mediterranea, composizione corporea e rischio
cardiometabolico nel diabete mellito di tipo 1: studio osservazionale
in una coorte di pazienti adulti**

Candidata: Fosterni Martina

Relatrice: Prof.ssa Marina Caputo

Anno accademico: 2025/2026

INDICE

1. IL DIABETE MELLITO DI TIPO 1	1
1.1.1 CLASSIFICAZIONE DEL DIABETE MELLITO.....	3
1.1.2 EPIDEMIOLOGIA.....	5
1.1.3 FATTORI DI RISCHIO NEL DM1	12
1.1.4 FISIOPATOLOGIA DEL DM1	15
1.1.5 DIAGNOSI DEL DM1	16
1.1.6 TERAPIA INSULINICA NEL DM1	17
1.1.7 COMPLICANZE DEL DM1.....	19
1.2 DM1 E OBESITA'	21
1.2.1 FENOMENO DEL “DOUBLE DIABETES”	23
1.3 LA DIETA MEDITERRANEA	26
1.3.1 POTENZIALE RUOLO DELLA DIETA MEDITERRANEA NEL DM1	27
2. SCOPO DELLO STUDIO	29
3. MATERIALI E METODI.....	29
3.1.1 VALUTAZIONE CLINICO-ANAMNESTICA	30
3.1.2 VALUTAZIONE CLINICO-AUXOLOGICA.....	31
3.1.3 VALUTAZIONE DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA.....	32
3.1.4 VALUTAZIONE DELLE ABITUDINI NUTRIZIONALI E DELLO STILE DI VITA.....	33
3.1.5 VALUTAZIONI BIOCHIMICHE	35
3.1.6 ANALISI STATISTICA	35
4. RISULTATI.....	37
4.1 CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE, CLINICHE E TERAPEUTICHE DELLA POPOLAZIONE IN STUDIO.....	37
4.2 CARATTERISTICHE ANTROPOMETRICHE E DI COMPOSIZIONE CORPOREA DELLA POPOLAZIONE IN STUDIO.....	42
4.2.1 COMPOSIZIONE CORPOREA E DIFFERENZE DI GENERE.....	42

4.2.2 ANALISI DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA IN RELAZIONE A FATTORI SOCIODEMOGRAFICI E CLINICI	46
4.2.3 ANALISI DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA IN RELAZIONE A COMORBIDITÀ CLINICHE E COMPLICANZE ASSOCIATE A DM1	49
4.3 CARATTERISTICHE CLINICHE E METABOLICHE DEI PAZIENTI CON ECCESSO DI MASSA GRASSA	51
4.4 ADERENZA ALLA DIETA MEDITERRANEA NELLA POPOLAZIONE IN STUDIO	54
4.5 ANALISI DELL'ADERENZA ALLA DIETA MEDITERRANEA IN RELAZIONE A COMPOSIZIONE CORPOREA E PARAMETRI METABOLICI	58
4.6 ANALISI DI CORRELAZIONE.....	60
5. <i>DISCUSSIONE</i>	63
6. <i>CONCLUSIONI</i>.....	70
7. <i>BIBLIOGRAFIA</i>.....	71

1. IL DIABETE MELLITO DI TIPO 1

Il diabete mellito (DM) è un disturbo metabolico cronico eterogeneo, caratterizzato dall'aumento del livello di glucosio nel sangue dovuto all'incapacità dell'organismo di produrre o secernere in quantità sufficiente l'ormone insulina o di utilizzarlo in modo efficace (Diabetes care, 2026).

L'iperglicemia e le disfunzioni metaboliche associate a carboidrati, grassi e proteine colpiscono diversi organi del corpo e ne interrompono il normale funzionamento. Tali alterazioni progrediscono gradualmente, comportando alterazioni strutturali e funzionali del sistema vascolare degli organi che, di conseguenza, determinano complicanze micro e macrovascolari. Danni, disfunzioni e insufficienza d'organo caratterizzano queste complicanze e colpiscono organi del corpo, tra cui, in particolare, occhi, reni, cuore e nervi (Standards of Medical Care in Diabetes, 2021).

Il DM colpisce oltre 422 milioni di persone in tutto il mondo. Nel 2019, il numero di persone adulte di età compresa tra 20 e 79 anni con diabete è stato stimato in circa 463 milioni, pari al 9,3% della popolazione adulta mondiale totale (International Diabetes Federation, 2019). Entro il 2045, il numero di persone affette da diabete dovrebbe salire a 783 milioni, la maggior parte delle quali risiederà in paesi a basso o medio reddito. Il diabete è un problema di salute pubblica in crescita che colpisce persone in tutto il mondo, con una prevalenza in rapido aumento sia nei paesi in via di sviluppo che in quelli sviluppati (Sun et al., 2022). La manifestazione dei sintomi varia in base alla durata e al tipo di diabete. Le persone con iperglicemia severa, in particolare i bambini con deficit assoluto di insulina, che caratterizza il diabete mellito di tipo 1 (DM1) possono mostrare sintomi come iperfagia, polidipsia, poliuria, perdita di peso e disturbi visivi.

Al contrario, altri individui, specialmente quelli con diabete mellito di tipo 2 (DM2), potrebbero non presentare sintomi nelle fasi iniziali della malattia (Elsayed et al., 2023). Negli ultimi anni, è emerso con sempre maggiore chiarezza il fenomeno del "Double diabetes", una condizione in cui individui affetti da DM1, sviluppano anche marcati livelli di insulino-resistenza, caratteristica del DM2. Tale combinazione, determina un profilo metabolico più complesso, spesso associato a un fabbisogno insulinico più elevato, a maggior variabilità glicemica e a un rischio aumentato di complicanze microvascolari e cardiovascolari.

Le evidenze più recenti, confermano che la presenza di insulino-resistenza nei soggetti con DM1, rappresenta un importante determinante prognostico, con implicazioni cliniche rilevanti, sia sul controllo glicemico, sia sul rischio di eventi avversi (Bielka et al., 2024).

Parallelamente, la letteratura contemporanea attribuisce un ruolo crescente all'alimentazione nel modulare l'evoluzione del DM1. Tra i modelli alimentari più studiati, la dieta mediterranea mostra effetti favorevoli sul metabolismo glucidico, sulla qualità del controllo glicemico e sui principali fattori di rischio cardiovascolare. Studi recenti hanno documentato, in pazienti con diabete di tipo 1, un miglioramento del TIR ("time in range") e una riduzione del fabbisogno insulinico, dopo l'adozione di un'alimentazione ricca di frutta, verdura, cereali integrali, legumi e olio d'oliva, suggerendo un possibile beneficio metabolico (Levrán et al., 2023; Noori et al., 2022). Un ulteriore elemento di interesse riguarda i "Prodotti finali della Glicazione Avanzata" (AGEs), molecole che si accumulano nei tessuti in condizioni di iperglicemia cronica e contribuiscono alla progressione delle complicanze diabetiche attraverso meccanismi di stress ossidativo, infiammazione e disfunzione endoteliale (Bansal et al., 2023).

Il diabete è, quindi, una condizione complessa, con diverse forme e un impatto globale in rapida crescita. È fondamentale comprenderne a fondo le cause genetiche, ambientali e metaboliche, insieme ai fattori di rischio e alle complicanze, al fine di migliorare la prevenzione, la diagnosi e il trattamento.

1.1.1 CLASSIFICAZIONE DEL DIABETE MELLITO

Il diabete mellito è un disturbo metabolico complesso ed eterogeneo, caratterizzato da un'elevata concentrazione di glucosio nel sangue, secondaria a resistenza all'azione dell'insulina, a insufficiente secrezione di insulina o a entrambe (Elsayed et al., 2023). Nel corso degli anni, la classificazione ufficiale è stata aggiornata più volte per tenere il passo con l'evoluzione delle conoscenze scientifiche e per offrire una guida clinica chiara per la diagnosi e il trattamento. Secondo le linee guida dell'American Diabetes Association (2023) e dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (2022), le principali forme di diabete mellito includono:

Diabete mellito tipo 1 (DM1): una malattia autoimmune causata dalla distruzione delle cellule beta del pancreas, che determina un deficit totale di insulina. Di solito, si manifesta in modo acuto, spesso durante l'infanzia o l'adolescenza, ma può insorgere a qualsiasi età. È associata alla presenza di autoanticorpi specifici e a una particolare predisposizione genetica (Zajec et al., 2022).

Diabete mellito tipo 2 (DM2): si tratta di una condizione metabolica complessa, causata da insulino-resistenza periferica e da una ridotta capacità delle cellule beta di rispondere in modo adeguato, portando a un deficit relativo di insulina. È fortemente influenzato da fattori ambientali come obesità, sedentarietà e una dieta poco equilibrata. Di solito, si sviluppa gradualmente in età adulta, ma si sta osservando un aumento tra i giovani (Kahn et al., 2014).

Diabete gestazionale (GDM): forma di iperglicemia che si diagnostica durante la gravidanza, legata ai cambiamenti ormonali tipici della gestazione, che inducono insulino-resistenza e comporta rischi sia per la madre che per il bambino, aumentando anche la probabilità di sviluppare DM2 in futuro (Elsayed et al., 2023).

Altri tipi specifici di diabete: comprendono forme monogeniche, come il MODY, e il diabete secondario a patologie pancreatiche (pancreatiti, neoplasie), endocrinopatie, farmaci (come glucocorticoidi o antipsicotici), infezioni o condizioni genetiche rare. (Olesen et al., 2022; Zhang et al., 2021).

Questa classificazione è fondamentale per gestire correttamente la clinica, dato che ogni forma ha le proprie peculiarità fisiopatologiche e di trattamento.

Le differenze tra diabete mellito di tipo 1 e diabete mellito di tipo 2 sono molteplici e risultano fondamentali per la pratica clinica (*Tabella. 1*).

CARATTERISTICA	DIABETE MELLITO DI TIPO 1 (DM1)	DIABETE MELLITO DI TIPO 2 (DM2)
Eziologia	Autoimmune: distruzione autoimmune delle cellule β	Insulino-resistenza e disfunzione progressiva delle cellule β
Incidenza	5-10% di tutti i casi di diabete	85-95% di tutti i casi di diabete
Età di esordio	Tipicamente infanzia o adolescenza, ma possibile a qualsiasi età	Tipicamente in età adulta, ma sempre più precoce
Peso corporeo	Normale o sottopeso	Sovrappeso o obesità
Presenza di autoanticorpi	Presenti (anti-GAD, anti-IA2, anti-ZnT8)	Generalmente assenti
Funzione cellule β	Distruzione quasi totale, carenza assoluta di insulina	Disfunzione progressiva, carenza relativa di insulina
Tendenza alla chetoacidosi	Elevata	Rara o assente
Sintomatologia all'esordio	Acuta, con poliuria, polidipsia, perdita di peso	Spesso asintomatico, sintomi gradualmente
Terapia	Insulina fin dall'esordio	Dieta, esercizio, ipoglicemizzanti orali, insulina in stadio avanzato
Predisposizione genetica	Forte associazione con HLA-DR3, DR4, DQ alleli	Predisposizione genetica complessa e multifattoriale

Tabella 1: Confronto tra diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2 (Elsayed et al., 2023; Kahn et al., 2014)

Tuttavia, tale distinzione può risultare sfumata in alcuni casi, soprattutto in età adulta e in presenza di obesità, dove si può osservare una forma ibrida nota come "Double diabetes", in cui si associano caratteristiche immuno-mediate e insulino-resistenza (Bielka et al., 2024).

1.1.2 EPIDEMIOLOGIA

Il DM rappresenta una delle principali cause di morbidità a livello globale, costituendo un significativo problema di salute pubblica, considerando gli elevati costi personali, sociali ed economici associati alle complicanze croniche di malattia, tra cui insufficienza renale, retinopatia e cecità, patologie cardiovascolari e ai ricoveri per scompensi glicometabolici, con conseguente riduzione della qualità e dell'aspettativa di vita (International Diabetes Federation (2021)). Il carico di malattia correlato al DM è elevato e in continua crescita in tutti i Paesi del mondo ed è sostenuto dall'aumento globale della prevalenza di obesità e di stili di vita non salutari. La prevalenza globale del DM tra gli adulti è infatti aumentata negli anni: nel 2000 era 4,6%, nel 2011 era 8,5% fino ad arrivare a essere pari a 11,1% nel 2024. L'International Diabetes Federation (IDF) ha stimato che, entro il 2050, il tasso di prevalenza del DM dovrebbe salire al 13% nei Paesi a basso e medio reddito. Di questi casi, la quota predominante è attribuibile al DM2, in relazione ai profondi cambiamenti demografici, nutrizionali e comportamentali che caratterizzano tali contesti. Il tasso di prevalenza più elevato, si registra nelle regioni del Medio Oriente e del Nord Africa, con una previsione di incremento fino al 13,9% entro il 2050. Per contro, il tasso di prevalenza più basso si osserva in Africa, pari al 4,7% con una stima di crescita fino al 5,2% entro il 2050 (Ong et al., 2023). Inoltre, nel 2019 si è registrata una prevalenza globale di 463 milioni di individui con diabete, rappresentando un tasso di prevalenza del 9,3% in tutto il mondo (Saeedi et al., 2019)(Figura 1).

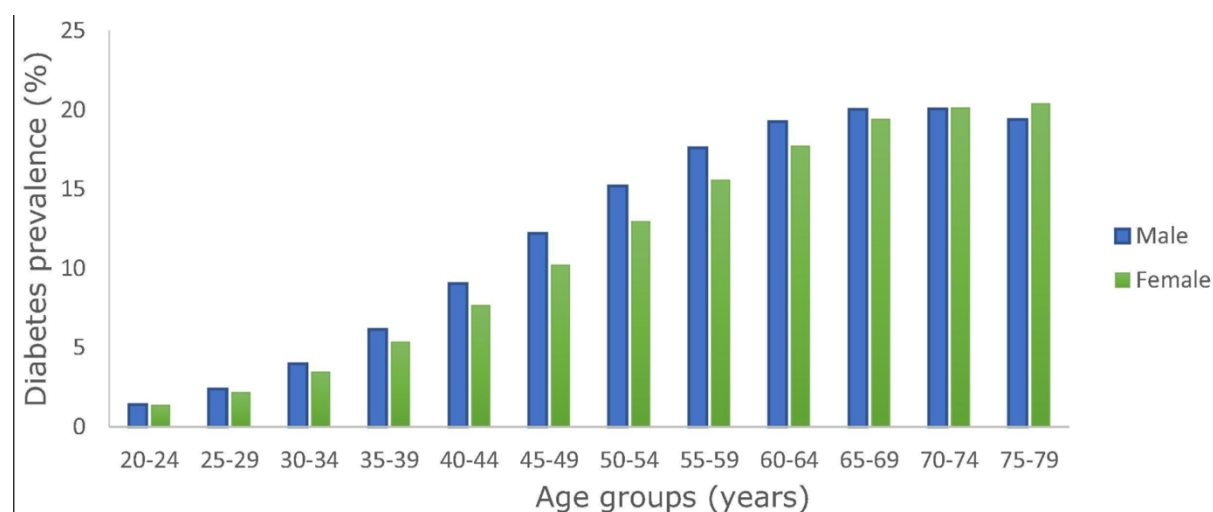


Figura 1: Prevalenza del diabete per età e sesso nel 2019 (Saeedi et al., 2019)

Si stima che entro il 2030 il tasso raggiungerà il 10,2% ed entro il 2045, il 10,9%. Secondo l'IDF, la prevalenza del DM standardizzata per età nella popolazione europea, mostra un incremento progressivo nel periodo compreso tra il 2000 e il 2050. Si evidenzia, inoltre, un passaggio dal 4,9% nel 2000 al 6,7% nel 2011, raggiungendo l'8% nel 2024. Le proiezioni epidemiologiche indicano che entro il 2050, il valore potrebbe arrivare al 9,4% (Ong et al., 2023)(Figura 2).

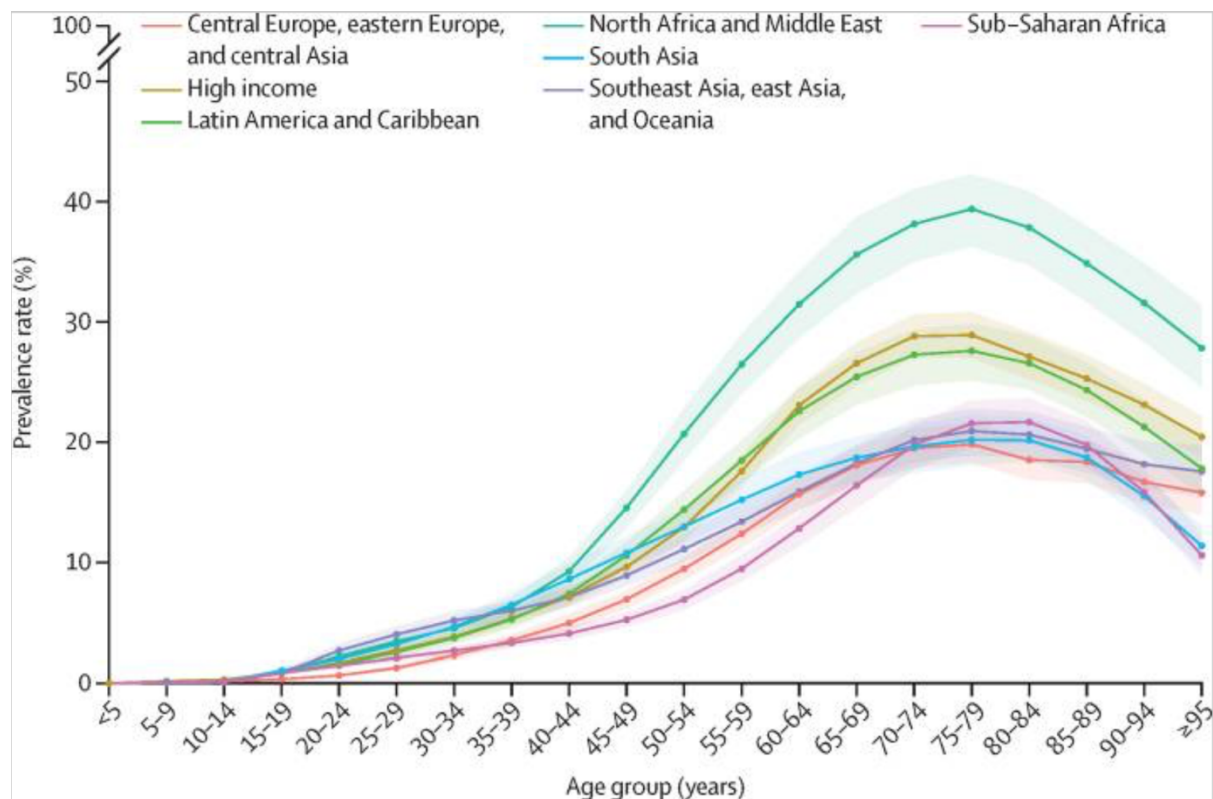


Figura 2: Prevalenza del DM standardizzata per età e per grandi aree geografiche definite dal sistema di classificazione del Global Burden of Disease (Ong et al., 2023).

Considerando il DM1, esso è maggiormente presente nelle regioni con basso indice sociodemografico, dove il carico della malattia è molto più elevato (Gong et al., 2025). Inoltre, nella fascia di età >65 anni, la mortalità per DM1 è più elevata nei Paesi con basso indice sociodemografico, suggerendo che l'accesso alle cure e le risorse sanitarie influenzano fortemente gli esiti (Ong et al., 2023). Infine, sebbene il DM1 rimanga più comune tra i giovani, il suo onere globale è in notevole aumento e le disuguaglianze socioeconomiche potrebbero limitare l'accesso a diagnosi, trattamenti, prevenzione, aggravando il divario tra i Paesi ad alto e basso reddito (Gong et al., 2025).

Il DM1 costituisce una sfida rilevante nell'ambito delle malattie metaboliche croniche, in particolare per la sua insorgenza precoce e per la componente autoimmune che ne caratterizza l'eziopatogenesi. A differenza del DM2, che interessa prevalentemente l'età adulta ed è strettamente correlato a fattori ambientali e metabolici, il DM1 si manifesta spesso in età infantile e adolescenziale, anche se non sono rari casi di esordio in età adulta, in particolare sotto forma di LADA (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*), una variante autoimmune caratterizzata da un decorso più lento e frequentemente confusa con il DM2 nelle fasi iniziali.

Le diseguglianze socioeconomiche giocano un ruolo determinante nella distribuzione e negli esiti del DM1. La malattia risulta maggiormente presente nelle regioni caratterizzate da un basso indice sociodemografico, dove il carico complessivo della patologia è più elevato.

Nel 2021, la differenza di aspettativa di vita residua per un bambino di 10 anni con diagnosi di DM1 variava notevolmente: nei Paesi ad alto reddito si poteva raggiungere una prospettiva di vita paragonabile alla popolazione generale, mentre nei Paesi a basso reddito, la ridotta disponibilità di insulina, di tecnologie per il monitoraggio e di servizi sanitari adeguati comportava una perdita di decenni di vita. Queste differenze riflettono non solo il livello di sviluppo economico, ma anche l'eccesso alle cure, la diagnosi tempestiva e la continuità assistenziale (Gong et al., 2025).

Tali disparità emergono in modo ancora più evidente nella popolazione anziana: nella fascia di età superiore ai 65 anni, la mortalità per DM1 risulta infatti più elevata nei Paesi con basso indice sociodemografico, suggerendo come l'accesso alle risorse sanitarie e la qualità dell'assistenza influenzino fortemente gli esiti clinici (Ong et al., 2023).

Il DM1 sta emergendo come una sfida globale crescente, con variazioni geografiche significative che richiedono ulteriori ricerche, insieme a una maggiore disponibilità di dati. Secondo recenti ricerche, solamente la metà dei Paesi nel mondo, che rappresentano il 76% della popolazione mondiale, dispone di dati riguardo l'incidenza di bambini al di sotto dei 15 anni, mentre solo 26 di questi Paesi hanno informazioni sull'incidenza degli adolescenti compresi tra i 15 e i 19 anni. Secondo gli ultimi dati dell'International Diabetes Federation (IDF), nel mondo vivono più di 8,75 milioni di individui con DM1 e secondo alcune previsioni questa cifra raggiungerà i 17,4 milioni entro il 2040 (Ogle et al., 2023).

L'incidenza globale del DM1 è stimata in 15 casi ogni 100.000 persone e la prevalenza è di 5,9 casi ogni 10.000 persone. I dati aggiornati sulla prevalenza della malattia indicano la presenza nel mondo di 651.700 casi di DM1 tra bambini e adolescenti tra 0 e 14 anni, mentre, considerando la fascia di età inferiore ai 20 anni, questo numero aumenta a 1.211.900 casi.

Ogni anno un significativo numero di giovani riceve la diagnosi di questa malattia, con circa 108.200 nuovi casi registrati tra i bambini e gli adolescenti (0- 14 anni). Questo numero sale a 149.500 quando la fascia di età si estende agli individui sotto i 20 anni (*Tabella 2*).

Nel complesso, sebbene il DM1 rimanga più comune tra i giovani, il suo onere globale è in notevole aumento e le persistenti disuguaglianze socioeconomiche possono limitare l'accesso a diagnosi, trattamenti e strategie di prevenzione, contribuendo ad ampliare il divario tra Paesi ad alto e basso reddito (Gong et al., 2025; Gregory et al., 2022).

PARAMETRO	VALORE
Popolazione globale (0–14 anni)	1,99 miliardi
Popolazione globale (0–19 anni)	2,61 miliardi
Diabete di tipo 1 in bambini e adolescenti (0–14 anni)	
Numero di casi prevalenti (esistenti) di diabete di tipo 1	651.700
Numero di nuovi casi di diabete di tipo 1 per anno	108.300
Diabete di tipo 1 in bambini e adolescenti (0–19 anni)	
Numero di casi prevalenti (esistenti) di diabete di tipo 1	1.211.900
Numero di nuovi casi di diabete di tipo 1 per anno	149.500

Tabella 2: Stima globali dei casi prevalenti e incidenti di DM1 nei bambini e negli adolescenti (0-14 anni e 0-19 anni) nel 2021 (International Diabetes Federation, 2021).

Nel 2021, sono registrati 355.900 nuovi casi totali di DM1 a livello globale, con un incremento fino a 476.700 casi previsti entro il 2050. I valori ottenuti, oltre a riflettere una tendenza in aumento delle diagnosi, mostrano in maniera interessante come siano stati diagnosticati nel 2021 solo il 56% dei casi totali di DM1: ciò, suggerisce come l'incidenza totale a livello globale in questa fascia di età, sia maggiore di quanto stimato in precedenza nello stesso anno.

L'ultimo rapporto dell'IDF mostra la distribuzione geografica della malattia utilizzando i dati provenienti da 215 Paesi divisi in sette grandi regioni (*Figura 3*).

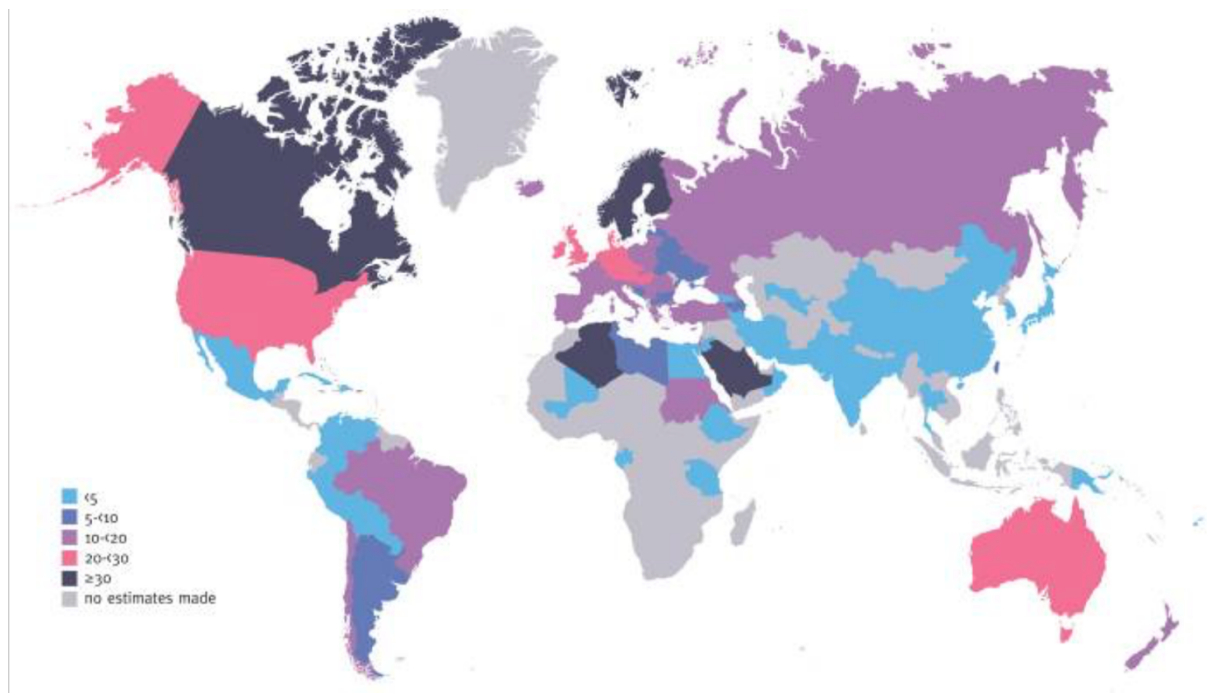


Figura 3: Tassi stimati di incidenza totale del DM1 nell'infanzia e nell'adolescenza (0-14) per paese nel 2021 (International Diabetes Federation, 2021)

Dai risultati si evince come la regione europea, con 295.000 persone e circa 31.000 nuovi casi all'anno, abbia il più alto numero di bambini e adolescenti affetti da DM1, seguita dal Sud-Est Asiatico, con 244.500 persone e 25.700 nuove diagnosi (Ogle et al., 2023).

Spostandosi dalle regioni dell'America settentrionale e Caraibi, a quelle di Medio Oriente e Africa settentrionale, si può notare che entrambe presentano un numero elevato di casi di DM1 (192.500 casi), seguite dalla regione del Pacifico occidentale (107.900 casi) e dall'America centrale e meridionale (121.300 casi).

L’Africa registra il minor numero di diagnosi con circa 59.500 casi accertati. Quest’ultima ha visto un drastico aumento dei giovani con meno di 20 anni affetti da DM1 dal 2019 anche se questa variabilità, rispetto ai report degli anni precedenti, è in parte attribuibile ad una variazione nella quantità di dati disponibili. A livello di singoli Paesi, notiamo come l’India ha attualmente il più alto numero stimato di casi di DM1 (229.400) tra i giovani nella fascia di età 0-19 anni, seguita da Stati Uniti (157.900), Brasile (92.300) e Cina (56.000). In particolare, l’India ha anche l’incidenza più alta nella stessa fascia di età (0-19 anni) con 24.000 nuovi casi, seguita da Stati Uniti (18.200), Brasile (8.900) e Algeria (6.500).

In relazione alle dimensioni demografiche invece, la Finlandia si attesta prima per tasso di incidenza annuo (0-14 anni), con 52,2 nuovi casi ogni 100.000 persone all’anno, seguita dalla Svezia (International Diabetes Federation, 2021) (*Tabella 3*). In Italia, come nel resto del mondo, la stragrande maggioranza dei casi di diabete è rappresentato da DM2 (oltre 3,5 milioni di persone, pari al 5,6% della popolazione residente). Si stima che, nel nostro Paese, il DM1 costituisca circa il 5-10% dei casi totali di diabete, con una prevalenza stimata intorno allo 0,4-0,5% della popolazione, corrispondente a circa 300.000 casi registrati (International Diabetes Federation, 2021).

Negli ultimi anni, l’incidenza del DM1 in Italia, ha mostrato un andamento variabile sul territorio nazionale, con valori più elevati nella fascia pediatrica rispetto agli adolescenti. Analisi recenti, basate sui registri nazionali, confermano un incremento costante dell’incidenza tra il 1989 e il 2019 e un’alta eterogeneità regionale (Gesuita et al., 2023). Tra le varie aree del Paese, la Sardegna rappresenta un caso rilevante: alcuni studi condotti sulla popolazione pediatrica (0-14 anni), hanno evidenziato tassi di incidenza cospicui, fino a 74 casi ogni 100.000 persone all’anno, nel periodo 2019-2022, uno dei valori più alti a livello mondiale (Gregory et al., 2022).

Tali differenze geografiche sono attribuibili a una combinazione di fattori genetici, legati alla peculiare distribuzione di alplotipi HLA nella popolazione sarda, e ambientali, tra cui l’esposizione infantile a infezioni, il livello di igiene e altri fattori immunomodulanti che richiedono, però, ulteriori approfondimenti (Gesuita et al., 2023; Gregory et al., 2022).

PAESE /REGIONE	INCIDENZA (PER 100.000/ANNO)	PERIODO DI RIFERIMENTO
Finlandia	40-60	2015-2020
Svezia	35-50	2015-2020
Italia (Sardegna)	74	2019-2022
Asia	< 5	2010-2020
Africa	< 2	2010-2020

Tabella 3: Incidenza stimata del DM1 (0-14 anni) in alcune regioni e paesi (per 100.000 persone/anno) (International Diabetes Federation, 2021).

Questi dati epidemiologici sottolineano l'importanza di una sorveglianza costante e di studi approfonditi per comprendere i meccanismi patogenetici e ambientali alla base dell'aumento di incidenza del DM1, favorendo lo sviluppo di strategie preventive mirate e di modelli di gestione efficaci. Inoltre, i dati mostrano come il DM1 imponga una complessa gestione clinica, che richiede una terapia insulinica continua, un monitoraggio glicemico costante e un supporto multidisciplinare per ridurre il rischio di complicanze acute e croniche.

1.1.3 FATTORI DI RISCHIO NEL DM1

Lo sviluppo del DM1 è influenzato da molteplici fattori di rischio, che includono differenti componenti. La predisposizione genetica rappresenta un elemento chiave, seppur non sia sufficiente da sola a determinare l'insorgenza della malattia. Infatti, diversi fattori esterni e interni possono agire nel favorire l'attivazione del processo autoimmune che porta alla distruzione delle cellule beta pancreatiche.

1.1.3.1 FATTORI GENETICI

La componente genetica rappresenta il più significativo fattore di rischio per il DM1. Numerosi studi di associazione genomica hanno identificato più di 60 loci genetici implicati nella suscettibilità alla malattia. Tuttavia, la maggior parte del rischio è concentrata nel complesso maggiore di istocompatibilità, soprattutto negli alleli HLA di classe II (HLA-DR3, DR4, DQ2, DQ8) (Ilonen et al., 2019). Questi geni codificano per molecole coinvolte nella presentazione degli antigeni alle cellule T, regolando l'attivazione del sistema immunitario. La presenza combinata di HLA-DR3 e DR4 aumenta in modo esponenziale il rischio di sviluppare DM1, soprattutto nelle popolazioni di origine europea.

Altri geni non-HLA importanti includono:

- **INS**: gene dell'insulina, le cui varianti influenzano la tolleranza immunologica verso l'insulina stessa.
- **PTPN22**: gene che codifica per una proteina tirosin-fosfatasi coinvolta nella regolazione negativa delle cellule T, associata a un aumentato rischio di malattie autoimmuni.
- **CTLA4**: importante per la regolazione negativa della risposta immunitaria.
- **IL2RA (CD25)**: recettore dell'interleuchina-2, cruciale per la regolazione della risposta immunitaria e la tolleranza periferica (Hollander et al., 2022).

Nonostante la forte componente genetica, il rischio di sviluppare DM1 anche in presenza di questi alleli è parziale, indicando che solo una piccola percentuale di portatori sviluppa effettivamente la malattia, a causa dell'influenza di fattori ambientali e di meccanismi epigenetici che modulano l'espressione genica (Minniakhmetov et al., 2024).

1.1.3.2 FATTORI AMBIENTALI

- **Infezioni virali:** le infezioni virali sono uno dei fattori scatenanti più studiati nel DM1. Tra queste, gli Enterovirus, in particolare il virus Coxsackie B3 e B4, sono stati associati all'insorgenza della malattia con evidenze consistenti. Questi virus possono andare a danneggiare direttamente le cellule beta pancreatiche o possono indurre un processo di mimetismo molecolare, dove le proteine virali sono simili ad antigeni pancreatici, scatenando una risposta autoimmune contro le cellule del pancreas (Lemos et al., 2023). Studi hanno rilevato RNA virale negli isolati pancreatici di pazienti con DM1, supportando l'ipotesi di infezioni subcliniche o persistenti che innescano la risposta autoimmune (Nekoua et al., 2022).

1.1.3.3 FATTORI NUTRIZIONALI E METABOLICI

- **Vitamina D:** essa svolge un ruolo immunomodulante essenziale nella regolazione della tolleranza immunitaria e nello sviluppo del sistema immunitario. Una sua carenza nei primi anni di vita è stata associata a un aumentato rischio di autoimmunità e di sviluppo del DM1. Infatti, è stato sottolineato come una porzione elevata di bambini e adolescenti con DM1, presenti livelli carenti o insufficienti di vitamina D, suggerendo un possibile ruolo nella suscettibilità della malattia (Yang et al., 2024).

- **Nutrizione:** la nutrizione, nei primi anni di vita, è stata indagata come potenziale fattore ambientale coinvolto nell'insorgenza del DM1, in particolare in soggetti geneticamente predisposti. Sebbene non siano state identificate relazioni causali definitive, diversi aspetti dietetici, quali il timing di introduzione degli alimenti complementari, l'esposizione precoce alle proteine del latte vaccino, l'introduzione del glutine, la durata dell'allattamento al seno e l'apporto di specifici micronutrienti, sembrano influenzare il rischio di autoimmunità pancreatica. Tali fattori possono agire modulando la maturazione del sistema immunitario e l'interazione con il microbiota intestinale, contribuendo alla perdita di tolleranza immunitaria verso le cellule beta pancreatiche (Ilonen et al., 2019).

- **Obesità e insulino-resistenza:** l'obesità infantile, crescente a livello globale, è correlata a uno stato di insulino-resistenza, anche nei bambini con predisposizione genetica al DM1. Questo stato metabolico può accelerare l'esordio clinico della malattia e aggravare il decorso,

configurando la cosiddetta “Double diabetes” (Bielka et al., 2024). Un recente studio ha messo in luce come alcune caratteristiche associate a insulino-resistenza nei pazienti con DM1 siano correlate a un declino cognitivo più rapido, evidenziando la natura sistemica dell'IR (Ji et al., 2024).

- **Microbiota intestinale:** la composizione e diversità del microbiota intestinale nei primi anni di vita gioca un ruolo cruciale nella modulazione della risposta immunitaria e nello sviluppo della tolleranza. Alterazioni nella flora intestinale, o disbiosi, sono state collegate a un aumentato rischio di DM1, suggerendo che interventi precoci mirati a modulare il microbiota possano rappresentare una nuova frontiera preventiva (Abuqwider et al., 2023).

1.1.3.4 FATTORI EPIGENETICI

L'epigenetica comprende i meccanismi molecolari che regolano l'attività dei geni senza modificare la sequenza del DNA. Tra i principali meccanismi vi sono: la metilazione del DNA, le modifiche post-traslazionali degli istoni, il rimodellamento della cromatina e l'azione dei piccoli RNA non codificanti. Nel contesto del DM1, questi meccanismi costituiscono l'interfaccia biologia-ambiente attraverso la quale le esposizioni esterne (dieta materna e infantile, infezioni virali, esposizione a tossine, stress ossidativo, alterazioni del microbiota) possono modulare la suscettibilità autoimmunitaria in individui geneticamente predisposti (Mittal et al., 2024). Cruciale è il concetto di “tempo espositivo”: finestre critiche come il periodo prenatale, la prima infanzia e l'adolescenza appaiono particolarmente sensibili, perché, durante queste fasi, si stabiliscono programmi di espressione genica e la maturazione del sistema immunitario è in rapido sviluppo (Zhu et al., 2023).

A livello molecolare, la metilazione di promotori o enhancers può silenziare geni coinvolti nel riconoscimento immunitario, nella presentazione dell'antigene e nella tolleranza immunologica; analogamente, modifiche degli istoni influenzano l'accessibilità della cromatina e la velocità di trascrizione di fattori che regolano l'equilibrio tra linfociti T autoreattivi e cellule T regolatorie. Studi recenti segnalano profili epigenetici distinti associati a fasi diverse della malattia (dalla fase preclinica con autoanticorpi, a quella di distruzione delle cellule beta pancreatiche), suggerendo che modifiche epigenetiche possano contribuire sia all'innesco, sia alla progressione della risposta autoimmune (Mittal et al., 2024; Zhu et al., 2023).

1.1.4 FISIOPATOLOGIA DEL DM1

Il DM1 è il risultato di un'autoimmunità organo-specifica, che va a eliminare la maggior parte delle cellule beta del pancreas, adibite alla produzione di insulina. Tale processo, determina una carenza assoluta di insulina, con conseguente iperglicemia e alterazioni metaboliche sistemiche. Sebbene in passato si ipotizzasse una perdita completa delle cellule beta pancreatiche nel DM1, è stata dimostrata la presenza di cellule beta residue disfunzionali nei pazienti con DM1 di nuova diagnosi (Thompson et al., 2023).

1.1.4.1 DISTRUZIONE DELLE CELLULE BETA DEL PANCREAS

La fase iniziale del DM1 comprende un processo autoimmune mediato principalmente da linfociti T autoreattivi, che riconoscono antigeni specifici espressi dalle cellule beta.

Tali cellule immunitarie, attraverso una risposta infiammatoria localizzata, chiamata "insulite", attaccano selettivamente le cellule beta, provocandone la morte cellulare programmata (apoptosi) con conseguente riduzione della massa cellulare (Morgan, 2024; Thompson et al., 2023).

L'esposizione a segnali infiammatori e lo stress metabolico aumentano l'espressione di antigeni (MHC classe I e II) sulle cellule beta, favorendone il riconoscimento da parte del sistema immunitario (Thompson et al., 2023). Questo fenomeno, unito anche a difetti nella regolazione della tolleranza immunitaria, favorisce l'attivazione delle cellule T citotossiche CD8⁺ e delle cellule T helper CD4⁺, che vanno a rilasciare citochine pro-infiammatorie (IFN- γ e TNF-alfa), amplificando il danno tissutale (Morgan, 2024). L'insulite, infiammazione autoimmune delle isole pancreatiche, può rimanere asintomatica per anni, fino alla comparsa dei sintomi clinici, con la positività ad autoanticorpi specifici (anti-GAD65, anti-IA2). Quando la massa cellulare attiva delle cellule beta scende al di sotto della soglia critica, si manifestano i segni e sintomi clinici di diabete, quali iperglicemia, poliuria (urina abbondante), polidipsia (sete eccessiva) e calo ponderale (Elsayed et al., 2023). Inoltre, meccanismi di stress endoplasmatico e la risposta a proteine mal ripiegate (UPR) nelle cellule beta, aggravano ulteriormente la disfunzione cellulare e favoriscono l'apoptosi, alimentando l'infiammazione e comportando un progressivo declino della funzionalità e capacità di secrezione insulinica delle cellule beta pancreatiche. (Lee et al., 2023).

1.1.5 DIAGNOSI DEL DM1

Per la diagnosi di diabete, si definiscono i seguenti metodi (Diabetes care, 2026):

- **Glicemia a digiuno (FGP):** il digiuno viene inteso come l'assenza di assunzione di bevande e cibo, a eccezione dell'acqua, per almeno 8 ore dal test;
- **Test di tolleranza orale al glucosio (OGTT):** l'individuo consuma una soluzione di sciroppo di glucosio contenente 75 grammi di glucosio e si valutano i livelli di glicemia plasmatici al basale e dopo due ore dall'assunzione;
- **Emoglobina glicata (HbA1c):** parametro di laboratorio, che consente di valutare la media della glicemia negli ultimi 2-3 mesi, riflettendo il grado di controllo glicemico nel tempo. Un valore superiore a 6,5% indica la presenza di diabete;
- **Glicemia random (PG), casuale:** deve essere superiore o uguale a 200 mg/dL (11,1 mmol/L) nei soggetti che presentano sintomi di iperglicemia o crisi iperglicemica.

È importante sottolineare che nel DM1, la glicemia può aumentare rapidamente nel giro di giorni o settimane, diversamente dal DM2 che ha un decorso più lento e insidioso (Elsayed et al., 2023).

Per definire l'eziologia autoimmune, occorre identificare la presenza di autoanticorpi specifici rivolti contro antigeni delle cellule beta del pancreas. Tra questi, i principali sono gli anticorpi anti-GAD65, anti-IA2, anti-insulina e anti-ZnT8 (Dahl et al., 2022; Kawasaki, 2023).

La positività di uno o più di questi autoanticorpi, indica la presenza di una risposta autoimmune in atto e/o un rischio aumentato di progressione verso l'insufficienza insulinica completa. Oltre agli ematochimici e alla ricerca degli autoanticorpi, risulta utile anche la misurazione del peptide C plasmatico, per valutare la riserva delle cellule beta del pancreas.

Infatti, valori ridotti di peptide C possono indicare una ridotta secrezione dell'insulina e fasi già avanzate del DM1 (Wentworth et al., 2019).

1.1.6 TERAPIA INSULINICA NEL DM1

Nel DM1, la terapia insulinica è necessaria per compensare la carenza di insulina dovuta alla distruzione autoimmune delle cellule beta pancreatiche. Fin dalla diagnosi, il trattamento insulinico mira a garantire un adeguato controllo glicemico, prevenendo complicanze acute e croniche della malattia e riducendo il rischio di ipoglicemie e variabilità glicemica. Le moderne strategie terapeutiche si basano su un approccio individualizzato che considera parametri clinici e metabolici, stile di vita, abitudini alimentari e capacità di autogestione del paziente (Holt et al., 2021).

La terapia multi-iniettiva (MDI) rappresenta la modalità tradizionale che prevede l'associazione di insulina basale a lunga durata con boli di insulina rapida o ultrarapida in corrispondenza dei pasti, per riprodurre il profilo fisiologico insulinico basale e prandiale. La gestione della terapia multi-iniettiva richiede un attento monitoraggio glicemico e una corretta modulazione delle dosi insuliniche in relazione all'introito di carboidrati, spesso supportata dal conteggio di questi ultimi (CHO counting). Tuttavia, la MDI può presentare limiti in termini di flessibilità e precisione, soprattutto nei pazienti con elevata variabilità glicemica o con fabbisogni insulinici complessi (Holt et al., 2021). Negli ultimi anni, l'introduzione dei sistemi di infusione continua sottocutanea di insulina (CSII), o microinfusori, ha rappresentato un'importante evoluzione nella gestione del DM1. Tali dispositivi consentono un'erogazione continua e programmabile dell'insulina basale, con la possibilità di modulare in modo più preciso i boli prandiali e correttivi. L'utilizzo dei microinfusori è stato associato a un miglioramento del controllo glicemico, a una riduzione dei valori dell'emoglobina glicata e a una minore incidenza di ipoglicemie severe rispetto alla terapia MDI, soprattutto in pazienti adeguatamente selezionati e formati (Holt et al., 2021).

Parallelamente, i sistemi di controllo del glucosio hanno trasformato la gestione del DM1 rispetto all'auto misurazione capillare tradizionale. Il monitoraggio intermittente (FGM) consente la lettura dei valori tramite scansione del sensore, mentre il monitoraggio continuo (CGM) fornisce un tracciato glicemico in tempo reale e, nei dispositivi compatibili, allarmi per ipo e iperglicemia. Tali tecnologie consentono di analizzare parametri avanzati quali il tempo trascorso nell'intervallo glicemico target (Time in Range, TIR), la variabilità glicemica e il tempo trascorso in condizioni di ipoglicemia e iperglicemia, fornendo informazioni clinicamente rilevanti per l'ottimizzazione della terapia (Battelino et al., 2019).

Numerose evidenze hanno dimostrato che l'utilizzo dei sistemi CGM è associato a un miglioramento significativo del controllo metabolico, con riduzione dei valori di HbA1c e della frequenza degli episodi ipoglicemici, oltre a un aumento della consapevolezza del paziente nella gestione quotidiana della malattia. Le più recenti linee guida internazionali riconoscono il monitoraggio continuo del glucosio come uno standard di cura nella gestione del DM1, in particolare nei pazienti in terapia insulinica intensiva (Shankar & V Jali, 2025). L'integrazione tra microinfusori e sistemi di monitoraggio continuo ha condotto allo sviluppo dei sistemi di infusione insulinica automatizzata o a circuito chiuso, noti come sistemi ibridi (HCL). In tali sistemi, algoritmi avanzati modulano automaticamente l'erogazione dell'insulina basale sulla base dei valori glicemici rilevati dal sensore, pur richiedendo l'intervento attivo del paziente per la somministrazione dei boli prandiali. L'impiego dei sistemi HCL si è dimostrato efficace nel migliorare il TIR, ridurre la variabilità glicemica e diminuire il carico gestionale della malattia, rappresentando una delle più recenti innovazioni nella terapia del DM1 (Shankar & V Jali, 2025).

1.1.7 COMPLICANZE DEL DM1

Il DM1, sebbene caratterizzato principalmente da un deficit assoluto di insulina, evolve nel tempo in un quadro clinico complesso, in cui l'iperglicemia cronica rappresenta la principale causa di danno d'organo. La durata della malattia, la variabilità glicemica, gli episodi ricorrenti di ipoglicemia e iperglicemia e il controllo metabolico complessivo, concorrono a modulare il rischio individuale di sviluppare complicanze acute e croniche.

Negli ultimi anni, diverse revisioni sistematiche hanno ribadito come il DM1 continui a essere associato a un rischio non trascurabile di esiti avversi, nonostante il miglioramento delle tecnologie di monitoraggio e delle terapie insuliniche (Longendyke et al., 2024).

Questo quadro rende necessario mantenere alta l'attenzione sia sugli aspetti fisiopatologici sia sui segnali clinici precoci che permettono di intercettare la comparsa delle complicanze.

1.1.7.1 COMPLICANZE CRONICHE

Le complicanze croniche derivano principalmente da un accumulo progressivo di danno micro e macrovascolare, sostenuto da iperglicemia protratta e dall'attivazione di pathways infiammatori e ossidativi. Tra le manifestazioni microvascolari, la retinopatia diabetica è la più frequente. Negli anni più recenti, la ricerca si è concentrata su come lo stress metabolico prolungato modifichi la comunicazione tra cellule retiniche, cellule gliali e microcircolo, generando un ambiente pro-infiammatorio che va ad accelerare la perdita dell'integrità vascolare (Sachdeva, 2021). I primi segni clinici includono microaneurismi, emorragie puntiformi e alterazioni della permeabilità capillare, seguiti, nei casi più gravi, da neovascolarizzazione e rischio di edema maculare. Le conoscenze fisiopatologiche attuali supportano l'idea che la retinopatia sia non solo un danno microvascolare "meccanico", ma una condizione neuro-degenerativa precoce, che interessa l'intero tessuto retinico (Sachdeva, 2021). Un'altra complicanza microvascolare di rilievo è la nefropatia diabetica. Studi clinici recenti hanno mostrato come la disfunzione renale si sviluppi attraverso un insieme di processi che coinvolgono infiammazione, stress ossidativo e alterazioni strutturali del glomerulo, con progressiva perdita della funzione filtrante (Barutta et al., 2021).

Attualmente, l'attenzione si sta spostando su biomarcatori emergenti che potrebbero anticipare la comparsa della microalbuminuria, permettendo una diagnosi più veloce e un monitoraggio personalizzato (Barutta et al., 2021).

Sul versante macrovascolare, la malattia cardiovascolare rimane una delle principali cause di morbilità e mortalità nei pazienti con DM1. Anche nei soggetti più giovani, il rischio cardiovascolare risulta più elevato rispetto alla popolazione generale. Una revisione recente ha evidenziato come, oltre alla glicemia, assumano un ruolo fondamentale l'infiammazione cronica di basso grado, la presenza di dislipidemia e la variabilità glicemica, tutti fattori che contribuiscono alla progressione dell'aterosclerosi (Vergès, 2024).

Ciò porta a un rischio più elevato di coronaropatia e malattia cerebrovascolare, con un impatto clinico significativo, specialmente dopo molti anni di malattia.

1.1.7.2 COMPLICANZE ACUTE

Le complicanze acute rappresentano condizioni potenzialmente pericolose per la vita e richiedono un riconoscimento tempestivo. La più nota è la chetoacidosi diabetica (DKA), che si verifica quando la carenza di insulina impedisce alle cellule di utilizzare il glucosio, favorendo una massiccia produzione di corpi chetonici.

La DKA è caratterizzata da iperglicemia, acidosi metabolica e disidratazione severa e continua a rappresentare una delle principali cause di ospedalizzazione nei pazienti con DM1, soprattutto nei giovani e nei soggetti con scarsa aderenza terapeutica (Elendu et al., 2023). Gli studi recenti sottolineano anche l'importanza dei trigger infettivi e dello stress fisiologico come fattori scatenanti, insieme alla necessità di un monitoraggio precoce degli squilibri elettrolitici durante il trattamento (Elendu et al., 2023).

Un'altra complicanza acuta rilevante è l'ipoglicemia grave che può insorgere in seguito a eccesso di insulina, ridotto apporto calorico, attività fisica non programmata o malattie intercorrenti. Oltre ai sintomi neurogenici (tremori, sudorazione, palpitazioni), l'ipoglicemia può evolvere in neuroglicopenia severa, con disorientamento, perdita di coscienza e coma ipoglicemico (Kaur & Seaquist, 2023). Negli ultimi anni, sono stati sviluppati diversi algoritmi predittivi basati su sistemi di monitoraggio continuo del glucosio, in grado di anticipare il rischio di ipoglicemia e di migliorare la sicurezza della terapia insulinica, soprattutto nei pazienti che non percepiscono adeguatamente i sintomi (Tsichlaki et al., 2022).

1.2 DM1 E OBESITA'

L'obesità è una condizione multifattoriale caratterizzata da eccesso di adiposità, con possibili alterazioni nella distribuzione e nella funzione del tessuto adiposo (Rubino et al., 2025). Recentemente è stata proposta una distinzione tra obesità “preclinica”, definita come stato di eccesso adiposo in assenza di alterazioni funzionali documentabili e obesità “clinica”, intesa come malattia cronica sistemica caratterizzata da compromissione della funzione di organi e tessuti direttamente attribuibile all'eccesso di adiposità (Rubino et al., 2025).

Per lungo tempo, l'obesità è stata identificata mediante il BMI; tuttavia, tale parametro non consente di distinguere tra massa grassa e massa magra né di valutare la distribuzione del tessuto adiposo o il suo impatto funzionale sull'organismo, risultando pertanto limitato nella valutazione individuale del rischio metabolico (Rubino et al., 2025).

L'obesità costituisce attualmente una priorità di salute pubblica a livello globale: nel 2022 oltre un miliardo di persone risultava obeso e circa il 43% degli adulti presentava sovrappeso, confermando un trend in costante crescita a livello mondiale (WHO, 2025). In questo scenario, l'aumento della prevalenza di sovrappeso e obesità nella popolazione generale ha progressivamente interessato anche gli individui affetti da DM1.

Tradizionalmente, il DM1 è stato associato a un paziente di corporatura esile, costretto a una gestione quotidiana attenta e rigorosa, mediante iniezioni di insulina, necessarie per compensare la perdita della funzione delle cellule beta del pancreas. Tuttavia, negli ultimi anni, questo paradigma sta subendo una trasformazione significativa. Un numero crescente di persone con DM1 si trova oggi ad affrontare anche il problema dell'obesità, una condizione che per lungo tempo è stata considerata quasi esclusivamente associata al DM2 o ad altre patologie metaboliche. Tale fenomeno, definito “double burden” (Steenackers et al., 2024), introduce ulteriori complessità nella gestione clinica, influenzando profondamente la qualità della vita e richiedendo un approccio terapeutico più articolato e integrato. L'eccesso di peso aumenta infatti il rischio di sviluppare sindrome metabolica, ipertensione, dislipidemia e malattie cardiovascolari, complicanze che si sommano a quelle tipiche del DM. Ciò può portare a un peggioramento della prognosi e una riduzione della qualità di vita (Van der Schueren et al., 2021).

Il motivo di questa crescente prevalenza di obesità tra i pazienti con DM1 è multifattoriale e legato in parte alla stessa terapia insulinica, che rappresenta un elemento cruciale nella gestione della patologia.

Pur essendo indispensabile per il controllo glicemico e la sopravvivenza, l'insulina agisce come un potente ormone anabolico: favorisce l'accumulo di glicogeno e trigliceridi nei tessuti e inibisce la lipolisi, ovvero la degradazione del grasso corporeo, determinando un bilancio energetico positivo che conduce all'aumento di peso (Van der Schueren et al., 2021).

A ciò si aggiungono fattori comportamentali e psicologici, come la paura dell'ipoglicemia, che può spingere a consumare più calorie del necessario, la difficoltà nel mantenere una dieta bilanciata e la ridotta attività fisica, legata alla gestione quotidiana del diabete. Tutti questi elementi contribuiscono a creare un circolo vizioso che rende ancora più impegnativo il percorso terapeutico e di prevenzione per chi convive con DM1 e obesità (Van der Schueren et al., 2021).

Parallelamente, l'obesità negli individui con DM1 è spesso accompagnata da uno stato di resistenza insulinica, condizione più tipica del DM2 ma sempre più osservata nei soggetti con DM1 che sviluppano sovrappeso e obesità, a configurare il cosiddetto "Double diabetes".

Questo può determinare un aumento del fabbisogno insulinico e una maggiore difficoltà nel mantenere un controllo glicemico stabile, accentuando così il rischio di complicanze metaboliche e cardiovascolari (Steenackers et al., 2024).

1.2.1 FENOMENO DEL “DOUBLE DIABETES”

Il Double diabetes è un fenomeno sempre più evidente, secondo cui un soggetto con DM1, presenta caratteristiche tipiche del DM2, in particolare l'insulino-resistenza. Questa combinazione patologica complica drasticamente la gestione clinica e il controllo metabolico, aumentando il rischio di sviluppare complicanze metaboliche e cardiovascolari a lungo termine (Bielka et al., 2024). Il primo cenno sul Double diabetes risale al 1991 quando alcuni autori hanno dimostrato che, pazienti con DM1, con parenti affetti da DM2, presentavano un peso corporeo più elevato e richiedevano dosi più elevate di insulina, per mantenere stabili i livelli di glicemia, rispetto a individui senza una storia familiare di DM2 (Bielka et al., 2024). Pertanto, era stata inizialmente proposta una classificazione dei pazienti con Double diabetes come individui affetti da DM1 con almeno un familiare affetto da DM2.

In parallelo, è stato segnalato un aumento dell'incidenza del DM2 in età pediatrica con difficoltà nella diagnosi differenziale tra DM1 e DM2 (Gong et al., 2025).

Studi successivi hanno portato a definire il Double diabetes come una condizione in cui coesistono, nello stesso paziente, caratteristiche cliniche tipiche sia del DM1 sia del DM2, quali familiarità per DM2, sovrappeso, insulino-resistenza e caratteristiche della sindrome metabolica, con una predominanza della componente dismetabolica rispetto a quella autoimmune (Bielka et al., 2024). Tuttavia, poiché l'insulino-resistenza sembra costituire il meccanismo patogenetico centrale del Double diabetes, alcuni autori sottolineano come l'inclusione esclusiva della sindrome metabolica nei criteri diagnostici possa risultare limitante. Pertanto, la valutazione dell'insulino-resistenza dovrebbe rappresentare l'elemento chiave per l'identificazione del Double diabetes (Bielka et al., 2024).

La fisiopatologia dell'insulino-resistenza nel contesto del DM1, si basa su meccanismi infiammatori cronici analoghi a quelli osservati nel DM2. L'eccesso di tessuto adiposo, in particolare del grasso viscerale, determina la produzione di citochine pro-infiammatorie e acidi grassi liberi, che interferiscono con la segnalazione insulinica a livello dei tessuti periferici, come fegato e muscoli.

Ciò porta a una riduzione dell'assorbimento del glucosio e a un aumento della gluconeogenesi epatica, peggiorando la resistenza insulinica e portando a una richiesta maggiore di insulina esogena (Bielka et al., 2024)(Figura 4).

Clinicamente, i pazienti con Double diabetes necessitano di un fabbisogno insulinico maggiore e presentano maggiore variabilità glicemica, manifestando spesso segni tipici della sindrome

metabolica, quali dislipidemia, ipertensione arteriosa, obesità centrale che possono aggravare il rischio cardiovascolare (Pathak et al., 2022; Xie et al., 2023).

Per identificare l'insulino-resistenza in pazienti con questa tipologia di diabete, sono stati proposti diversi markers indiretti, basati su parametri clinici di facile reperibilità, quali misure antropometriche ed esami di laboratorio di base. Tra questi, per esempio, la circonferenza vita, l'indice di massa corporea (BMI) e alcuni parametri lipidici come il rapporto trigliceridi/colesterolo HDL. Il TyG (Triglyceride-Glucose Index) è un indicatore semplice, affidabile, non invasivo, che stima la resistenza insulinica e si basa su due parametri misurabili: glicemia a digiuno e trigliceridi. Studi recenti hanno evidenziato come un elevato valore di TyG sia associato non solo a un peggior controllo glicemico, ma anche a un aumentato rischio di eventi cardiovascolari, rendendolo uno strumento utile per la gestione del rischio e il monitoraggio clinico nel tempo (Khadilkar et al., 2023). Tuttavia, va sottolineato che non è ancora del tutto chiaro se il TyG index e parametri correlati, siano completamente affidabili nel DM1, poiché includono la glicemia a digiuno nella loro formula, la quale può essere influenzata dal trattamento insulinico e quindi alterare la stima della resistenza insulinica nei pazienti. Dal punto di vista terapeutico, la gestione del Double diabetes, richiede un approccio integrato. L'educazione alimentare mirata, la promozione di uno stile di vita attivo e il supporto psicologico, appaiono di fondamentale importanza per rompere il circolo vizioso dell'aumento di peso e migliorare l'aderenza terapeutica (Steenackers et al., 2024). Inoltre, l'impiego di farmaci comunemente usati nel DM2, come la metformina, ha mostrato benefici nel migliorare la sensibilità insulinica, portando alla riduzione del fabbisogno di insulina e migliorando il rischio di ipoglicemia e complicanze vascolari (Liu et al., 2022; Oza et al., 2023). Questa strategia combinata appare particolarmente efficace anche negli adolescenti e nei giovani adulti con Double diabetes, per i quali la gestione ottimale dell'insulino-resistenza è fondamentale per migliorare l'outcome a lungo termine (Khadilkar et al., 2023). Inoltre, gli agonisti del recettore GLP-1 e gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2), stanno emergendo come terapie efficaci, capaci di migliorare il controllo glicemico, promuovere la perdita di peso e ridurre il rischio cardiovascolare, seppure con necessità di monitoraggio attento per prevenire complicanze, come la cheto acidosi diabetica (Elsayed et al., 2023).

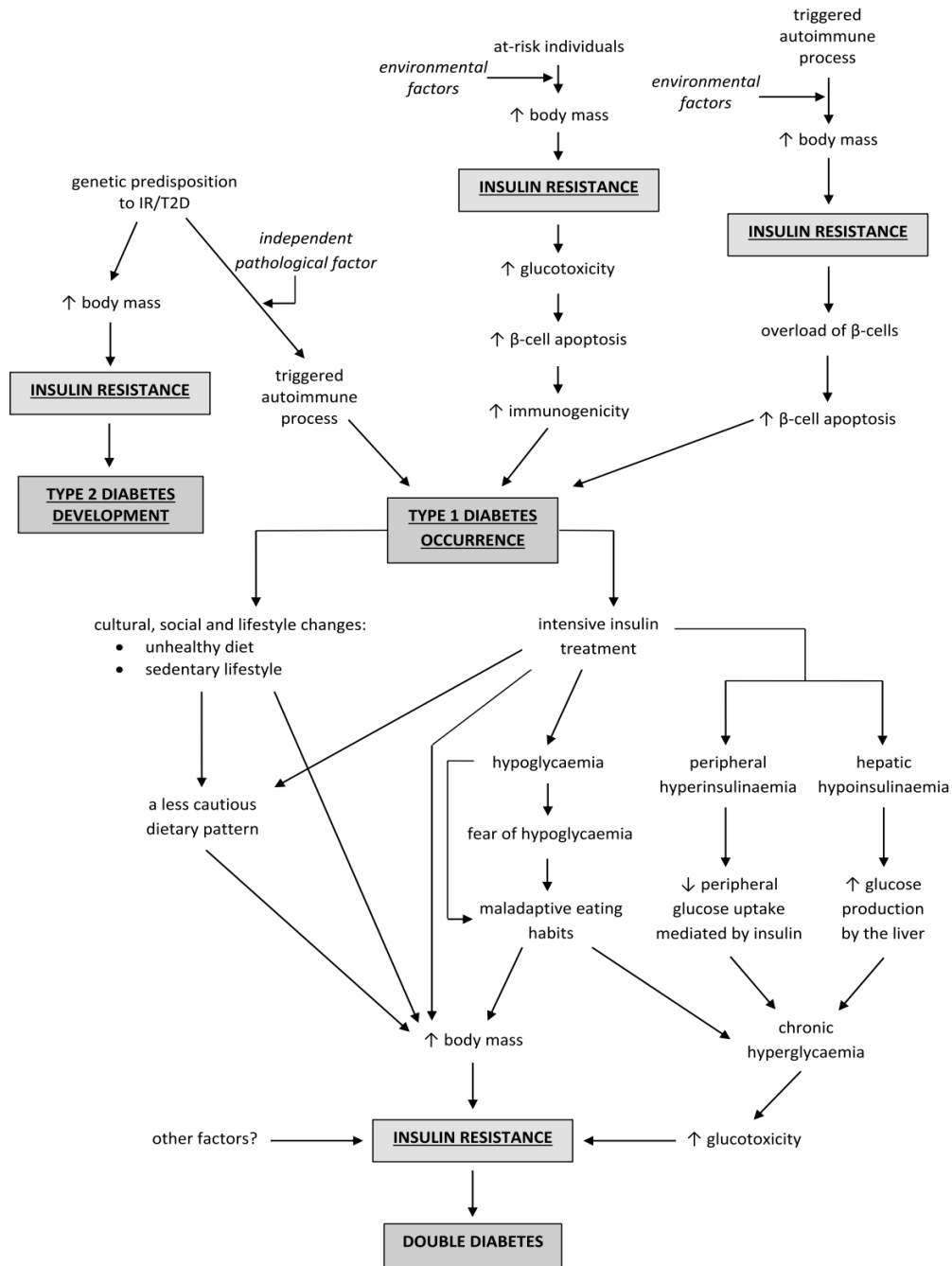


Figura 4: Fisiopatología del Double diabetes (Bielka et al., 2024).

1.3 LA DIETA MEDITERRANEA

La dieta mediterranea rappresenta da decenni un punto di riferimento mondiale per un'alimentazione sana e sostenibile, grazie alla sua capacità di integrare tradizione, gusto e benefici per la salute. Originaria delle regioni che si affacciano sul Mar Mediterraneo, questo modello alimentare si caratterizza per l'abbondante consumo di alimenti vegetali, frutta fresca, frutta secca, legumi, cereali integrali, e per l'uso prevalente di olio extravergine d'oliva come principale fonte di grassi. Il consumo di pesce, latticini, pollame e vino durante i pasti è moderato, mentre le carni rosse, gli alimenti altamente processati e i dolci vengono limitati. L'utilizzo di erbe aromatiche e spezie contribuisce a ridurre l'uso di sale e a conferire sapore, andando a valorizzare, in ogni caso, le proprietà nutrizionali degli alimenti (Kiani et al., 2022)(Figura 5).

Dal punto di vista nutrizionale, la dieta mediterranea è particolarmente ricca di grassi monoinsaturi, fibre alimentari, vitamine, minerali e composti bioattivi come polifenoli e altri antiossidanti. Questi elementi lavorano sinergicamente per ridurre lo stress ossidativo e l'infiammazione sistemica, processi chiave coinvolti nello sviluppo e nella progressione di molte malattie croniche, quali le patologie cardiovascolari, il DM2 e alcune forme di cancro (Kiani et al., 2022).

Il modello mediterraneo è stato oggetto di numerosi studi scientifici che ne hanno comprovato l'efficacia. Tra questi, il trial PREDIMED rappresenta una pietra miliare: condotto in Spagna, ha coinvolto migliaia di adulti ad alto rischio cardiovascolare, dimostrando che l'adesione a una dieta mediterranea, riduce in modo significativo l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori, rispetto a una dieta di controllo (Estruch et al., 2018). Questo studio ha, inoltre, evidenziato miglioramenti su diversi parametri metabolici, tra cui la pressione arteriosa, il profilo lipidico e i marcatori infiammatori, sottolineando come la dieta mediterranea rappresenti un'efficace strategia preventiva e terapeutica, configurandosi come uno stile di vita che promuove la convivialità, la stagionalità degli alimenti e una minore impronta ambientale, elementi che ne fanno un modello sostenibile e culturalmente radicato (Kiani et al., 2022).

1.3.1 POTENZIALE RUOLO DELLA DIETA MEDITERRANEA NEL DM1

Il DM1 richiede una gestione complessa e multifattoriale. Accanto alla terapia insulinica, la nutrizione gioca un ruolo cruciale nel mantenimento di un buon controllo glicemico, nella gestione del peso e nella prevenzione delle complicanze a lungo termine.

In questo contesto, la dieta mediterranea emerge come un modello alimentare promettente per migliorare il controllo metabolico e la composizione corporea nelle persone con DM1. Un lavoro recente condotto su bambini e adolescenti con DM1 ha dimostrato che un'adesione maggiore alla dieta mediterranea, valutata tramite il punteggio KIDMED, è associata a livelli significativamente più bassi di HbA1c, con differenze medie di circa 0,5-1 punto percentuale tra soggetti con buona aderenza e quelli con scarsa aderenza, rispetto al modello alimentare (Dominguez-Riscart et al., 2022). Dal punto di vista clinico, un abbassamento di 0,5% di HbA1c è correlato a una riduzione del rischio di complicanze microvascolari fino al 40%.

Il Time in Range (TIR), ovvero la percentuale di tempo in cui la glicemia si mantiene entro valori ottimali (70-180 mg/dL), migliora proporzionalmente all'adesione della dieta mediterranea: alcuni studi riportano incrementi medi del TIR dal 55% al 65-70%, importante indicatore di un migliore controllo glicemico, cruciale per ridurre il rischio di complicanze microvascolari e macrovascolari (Dominguez-Riscart et al., 2022).

Oltre al controllo glicemico, l'adesione alla dieta mediterranea è correlata a una migliore composizione corporea, caratterizzata da una percentuale più bassa di massa grassa e da un BMI (Body Mass Index) più equilibrato (18.5-24.9 kg/m²), portando a una riduzione del rischio di insulino-resistenza e complicanze cardiovascolari.

Studi recenti hanno evidenziato che l'adozione della dieta mediterranea è associata a un BMI più vicino a questi valori di riferimento, con una differenza media di 1.5-2 punti, tra chi segue la dieta mediterranea in modo ottimale e chi invece presenta scarsa aderenza (Van der Schueren et al., 2021). In termini di composizione corporea, l'adesione alla dieta mediterranea è correlata a una percentuale inferiore di massa grassa (fino a 3-5% in meno rispetto a soggetti che seguono poco tale modello alimentare), oltre a una distribuzione del grasso corporeo più favorevole, con un minore accumulo di grasso viscerale, fattore strettamente legato a un profilo metabolico migliore (Van der Schueren et al., 2021).

I benefici metabolici e sulla composizione corporea osservati sono attribuibili alle proprietà antinfiammatorie, antiossidanti e al miglioramento della regolazione glicemica, tipiche della dieta mediterranea, risultanti dall'elevato contenuto di grassi monoinsaturi (soprattutto l'olio extravergine d'oliva), fibre e carboidrati a basso indice glicemico, presenti in questo stile alimentare, andando a mitigare le oscillazioni glicemiche che spesso complicano la gestione del DM1 (Dominguez-Riscart et al., 2022; Kiani et al., 2022). Tuttavia, è importante sottolineare che le evidenze a supporto del ruolo della Dieta Mediterranea nel miglioramento del controllo metabolico e della composizione corporea nel DM1 derivano prevalentemente da studi osservazionali. Mancano ancora dati robusti e studi interventistici, soprattutto nella popolazione adulta con DM1, che indaghino in modo specifico la relazione tra dieta, composizione corporea e outcome cardiometabolici a lungo termine.

L'adozione della dieta mediterranea come parte integrante della gestione del DM1 necessita di un approccio personalizzato, multidisciplinare e centrato sul paziente; ciò può migliorare il controllo metabolico, favorire una composizione corporea sana e contribuire al benessere complessivo delle persone con DM1. Il coinvolgimento di dietisti, nutrizionisti, endocrinologi e professionisti della salute mentale, è essenziale per adattare le raccomandazioni alle esigenze specifiche di ogni individuo, promuovendo un'adesione duratura e sostenibile nel tempo (Steenackers et al., 2024).



Figura 5: Piramide alimentare della dieta mediterranea 2025 (Società Italiana di Nutrizione Umana, SINU)

2. SCOPO DELLO STUDIO

Lo studio si propone come obiettivo principale quello di caratterizzare, in una coorte di pazienti adulti affetti da DM1, la composizione corporea e le abitudini alimentari, con particolare attenzione al grado di aderenza alla dieta mediterranea e valutarne le possibili associazioni reciproche e con i principali parametri clinico-metabolici.

3. MATERIALI E METODI

Sono stati coinvolti pazienti adulti con DM1, seguiti presso la SCU di Endocrinologia e Diabetologia dell'Ospedale Maggiore della Carità di Novara, con una durata di malattia superiore a un anno. Ad oggi, lo studio è ancora in corso e le valutazioni sono pianificate in tre momenti temporali: al basale (T0), a 6 mesi (T1) e a 1 anno (T2). Sono stati raccolti e analizzati parametri antropometrici, dati di composizione corporea, abitudini alimentari e profili metabolici. Tale approccio consente una valutazione integrata delle caratteristiche cliniche, nutrizionali e metaboliche della popolazione in studio, finalizzata all'analisi delle relazioni tra aderenza alla dieta mediterranea, composizione corporea e parametri clinico-metabolici.

Tutti i partecipanti hanno fornito consenso informato scritto all'utilizzo dei loro dati clinici, auxologici e biochimici a scopo di ricerca.

3.1.1 VALUTAZIONE CLINICO-ANAMNESTICA

Per ogni paziente, sono stati raccolti dati sociodemografici e relativi all'anamnesi patologica e farmacologica. In particolare, sono state registrate la durata di malattia, l'età di insorgenza del diabete e il livello di istruzione, elemento potenzialmente associabile alle scelte alimentari e allo stile di vita.

È stata inoltre registrata la modalità di monitoraggio glicemico adottata dal paziente, distinguendo tra misurazioni capillari tradizionali (DTX), sistemi di monitoraggio flash del glucosio (FGM) e sistemi di monitoraggio continuo (CGM). Negli individui utilizzatori di sistemi FGM o CGM sono stati inoltre analizzati i principali indicatori di controllo glicemico derivati dal monitoraggio interstiziale: il "Time in Range" (TIR), ovvero il tempo trascorso nell'intervallo glicemico target (70–180 mg/dl); il "Time Above Range" (TAR), il tempo trascorso al di sopra dell'intervallo target (>180 mg/dl); il "Time Below Range" (TBR), ossia il tempo trascorso in ipoglicemia (<70 mg/dl), il Glucose Management Indicator (GMI), indice stimato dell'emoglobina glicata derivato dai valori medi di glucosio interstiziale e il coefficiente di variazione (CV), indice di variabilità glicemica. Tali metriche consentono una valutazione più dinamica e dettagliata dell'andamento glicemico quotidiano, integrando le informazioni fornite dai parametri biochimici tradizionali e permettendo di cogliere aspetti quali la variabilità glicemica e l'esposizione a episodi di ipo e iperglicemia (Battelino et al., 2019).

Allo stesso modo, è stato documentato il regime terapeutico insulinico, differenziando i pazienti in terapia multi-iniettiva (MDI) da coloro che utilizzavano un microinfusore (CSII), con relativa annotazione della dose totale giornaliera di insulina, della quota di insulina basale e dei boli somministrati nell'arco della giornata, oltre alla pratica del conteggio dei carboidrati, quando presente (Diabetes care, 2026). Sono state inoltre registrate eventuali terapie concomitanti, verificando se il soggetto fosse in trattamento antipertensivo e ipolipemizzante, e sono state registrate le principali comorbidità e complicanze associate al DM1, quali ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, microalbuminuria, retinopatia, neuropatia e vasculopatia.

3.1.2 VALUTAZIONE CLINICO-AUXOLOGICA

L'inquadramento clinico-auxologico è stato svolto da personale sanitario qualificato, seguendo protocolli standardizzati per garantire l'affidabilità e la riproducibilità delle misurazioni. La circonferenza vita è stata misurata da personale infermieristico prima della visita diabetologica di controllo, utilizzando un metro flessibile non elastico posizionato nella regione anatomica più ristretta tra l'arcata costale inferiore e la cresta iliaca, sempre al termine di un'espirazione normale e con paziente in posizione eretta.

L'indice di massa corporea (BMI) è stato calcolato secondo la formula standard, che consiste nel rapporto tra il peso espresso in chilogrammi e il quadrato dell'altezza espressa in metri, consentendo di categorizzare il peso corporeo in base alle soglie internazionali come segue (Zierle-Ghosh & Jan, 2022):

- BMI < 18.5 kg/m²: paziente **sottopeso**
- BMI compreso tra 18.5 e 24.9 kg/m²: paziente **normopeso**
- BMI compreso tra 25.0 e 29.9 kg/m²: paziente **sovrappeso**
- BMI ≥ 30.0 kg/m²: paziente **obeso**

La pressione arteriosa sistolica e diastolica è stata misurata con uno sfigmomanometro automatico validato, posizionando il braccio del paziente all'altezza del cuore e mantenendo la posizione seduta e rilassata da almeno cinque minuti, per minimizzare l'effetto dello stress o dell'attività fisica recente. La frequenza cardiaca è stata registrata contestualmente, permettendo una valutazione completa dello stato emodinamico.

3.1.3 VALUTAZIONE DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA

La composizione corporea è stata analizzata attraverso l'utilizzo del bioimpedenziometro Tanita MC780-PA, che sfrutta la bioimpedenza elettrica per stimare diversi compartimenti corporei. La tecnica misura la resistenza (R) e la reattanza (X_c) del corpo, parametri influenzati dalla quantità e qualità dei tessuti attraversati dalla corrente a bassa intensità. La resistenza è inversamente proporzionale alla quantità di acqua corporea, mentre la reattanza riflette la capacità delle membrane cellulari di immagazzinare cariche elettriche, fornendo un indice indiretto dello stato di integrità cellulare. Dai dati raccolti, il dispositivo fornisce stime dettagliate di: massa magra (FFM), massa grassa (FM), grasso viscerale, acqua corporea totale (TBW), acqua intracellulare (ICW), acqua extracellulare (ECW), massa muscolare, indice sarcopenico e metabolismo basale (REE). Inoltre, è calcolato l'angolo di fase, un parametro emergente come biomarcatore di salute cellulare e integrità delle membrane, associato a prognosi in diverse condizioni cliniche (Brunani et al., 2021).

Ai fini dell'analisi, è stato definito "eccesso di massa grassa" un valore di percentuale di massa grassa (FM%) superiore al 25% nei soggetti di sesso maschile e superiore al 35% nei soggetti di sesso femminile. Tali cut-off sono stati adottati in accordo con le più recenti proposte di classificazione dell'adiposità basate sulla percentuale di grasso corporeo, volte a superare i limiti del BMI quale unico indicatore di sovrappeso e obesità (Potter et al., 2025).

L'utilizzo della FM% consente infatti una valutazione più accurata dell'adiposità reale, indipendentemente dalla massa magra, migliorando l'identificazione dei soggetti con eccesso di tessuto adiposo.

Le misurazioni bioimpedenziometriche sono state eseguite nel corso della stessa giornata della visita diabetologica. La procedura prevedeva che il soggetto si posizionasse in piedi sul dispositivo, rimanendo fermo e scalzo per la durata del test; la rilevazione richiedeva pochi secondi.

3.1.4 VALUTAZIONE DELLE ABITUDINI NUTRIZIONALI E DELLO STILE DI VITA

Le abitudini alimentari dei partecipanti sono state indagate attraverso la somministrazione di questionari strutturati e validati. In particolare, l'aderenza alla dieta mediterranea è stata indagata attraverso il questionare PREDIMED (*Figura 7*) strumento validato e ampiamente utilizzato in ambito clinico ed epidemiologico per la valutazione qualitativa del modello alimentare mediterraneo.

Il questionario PREDIMED è composto da 14 domande finalizzate a valutare la frequenza e la qualità del consumo di alimenti caratteristici del modello alimentare mediterraneo, quali frutta, verdura, legumi, cereali, olio extravergine d'oliva, pesce e frutta secca. Ogni risposta viene valutata con un punteggio binario (0 o 1), la cui somma totale permette di classificare il livello di aderenza in tre categorie: bassa (0-5 punti), media (6-9 punti), alta (≥ 10). Ciò consente di correlare le abitudini alimentari con i parametri metabolici e di composizione corporea rilevati.

Questionario sull'aderenza alla Dieta mediterranea PREDIMED Adulti

- | | |
|--|-------------------------|
| 1. Utilizza olio extravergine di oliva come principale condimento in cucina? | si 1 no 0 |
| 2. Quanto olio utilizza (compreso l'olio usato per friggere , insalate, etc) | ≥4 cucchiaini=1 |
| 3. Quante porzioni di verdura consuma al giorno? (1 porzione : 200 g) | ≥2 porzioni=1 |
| 4. Quanti frutti (compresi i succhi di frutta naturali) consuma al giorno? | ≥3 porzioni=1 |
| 5. Quante porzioni di carne rossa, hamburger, o di prodotti a base di carne (prosciutto, salsicce, ecc), consuma al giorno? (1 porzione: 100-150 g) | <1 porzioni=1 |
| 6. Quante porzioni di burro, margarina o grassi animali consuma al giorno? (1 porzione: 12 g), | <1 porzioni=1 |
| 7. Quante bevande zuccherate o gassate bevi al giorno? | <1 porzioni=1 |
| 8. Quanto vino bevi alla settimana? | ≥7 bicchieri=1 |
| 9. Quante porzioni di legumi consuma a settimana? (1 porzione: 150 g) | ≥3 porzioni=1 |
| 10. Quante porzioni di pesce o frutti di mare consuma a settimana? (1 porzione 100-150 g di pesce o 4-5 unità o 200 g di frutti di mare) | ≥3 porzioni=1 |
| 11. Quante volte alla settimana consuma dolci o pasticcini commerciali (non fatti in casa), come torte, biscotti, biscotti, o crema pasticcera? | <3 porzioni=1 |
| 12. Quante porzioni di frutta secca (noci, arachidi), consuma a settimana? (1 porzione 30 g) | ≥3 porzioni=1 |
| 13. Preferenzialmente consuma carni bianchi quali pollo, tacchino o coniglio al posto delle carni rosse quali vitello, maiale, hamburger o salsicce? | si 1 no 0 |
| 14. Quante volte alla settimana consuma verdure, pasta, riso o altri piatti conditi con soffritto (salsa fatta con pomodoro e cipolla, porro, o aglio e cotto con olio d'oliva)? | ≥2 porzioni=1 |

Score:

≤5 Scarsa aderenza

6 – 9= media aderenza

≥10 Buona aderenza

Punteggio Totalizzato: _____

Livello di aderenza _____

Figura 7: Questionario PREDIMED (Società Italiana di Endocrinologia, SIE)

3.1.5 VALUTAZIONI BIOCHIMICHE

I dati biochimici utilizzati nell'analisi derivavano dagli esami di laboratorio più recenti disponibili nella documentazione clinica dei pazienti ed eseguiti in preparazione alla consueta visita diabetologica.

Per ogni paziente sono stati registrati i principali parametri relativi al metabolismo glucidico, includendo la glicemia a digiuno e l'emoglobina glicata (HbA1c), utili rispettivamente a descrivere il controllo glicemico a breve termine e l'andamento medio degli ultimi due-tre mesi. A questi dati si affiancava il profilo lipidico aggiornato, composto da colesterolo totale, LDL, HDL e trigliceridi a digiuno, elementi fondamentali per la valutazione del rischio cardiovascolare nei soggetti con DM1. Sono stati, inoltre, considerati gli indicatori di funzionalità epatica (AST, ALT, GGT) e quelli relativi allo stato renale, in particolare creatinina ed eGFR (Diabetes Care, 2026).

Tra gli indici derivati sono stati calcolati il rapporto colesterolo totale/HDL, trigliceridi/HDL (TG/HDL) e l'indice TyG, utilizzati come marcatori di rischio cardiometabolico e di insulino-resistenza. L'indice TyG è stato calcolato secondo la formulazione più comunemente adottata in letteratura, basata sul logaritmo naturale (Simental-Mendía & Guerrero-Romero, 2020).

3.1.6 ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica è stata condotta con l'obiettivo di descrivere le caratteristiche del campione studiato ed esplorare le associazioni tra composizione corporea, aderenza alla dieta mediterranea e principali parametri clinico-metabolici nei soggetti con DM1.

Le variabili continue sono state valutate per la distribuzione mediante test di normalità (Shapiro-Wilk) e analisi grafica delle distribuzioni.

I dati con distribuzione normale sono stati espressi come media \pm deviazione standard, mentre quelli con distribuzione non normale sono stati riportati come mediana e intervallo interquartile (Q1-Q3). Le variabili categoriche sono state descritte in termini di frequenze assolute e percentuali. Il confronto tra gruppi è stato effettuato in funzione delle caratteristiche cliniche,

nutrizionali e terapeutiche dei pazienti. In particolare, sono stati confrontati i parametri di composizione corporea e i principali indicatori metabolici in base al sesso, all'età di esordio della malattia, al livello di educazione e al grado di aderenza alla dieta mediterranea, classificato secondo il punteggio ottenuto al questionario PREDIMED. Le analisi relative all'aderenza alla dieta mediterranea sono state condotte esclusivamente nei pazienti con questionario disponibile (N = 96).

Ulteriori analisi stratificate sono state condotte in base alla modalità di monitoraggio glicemico (DTX, FGM, CGM) e al tipo di terapia insulinica adottata (MDI, CSII).

È stata inoltre effettuata un'analisi stratificata in base alla presenza di eccesso di massa grassa (FM% > 25% nei maschi e > 35% nelle femmine), al fine di valutare le differenze nei parametri clinico-metabolici e nella prevalenza di complicanze associate al DM1.

Per il confronto tra due gruppi indipendenti sono stati utilizzati il "test t di Student", per variabili con distribuzione normale, o il "test di Mann-Whitney", per variabili con distribuzione non normale; per confronti tra più di due gruppi sono stati invece impiegati l'analisi della varianza (ANOVA) o il test di Kruskal-Wallis, rispettivamente in presenza o in assenza del presupposto di normalità nella distribuzione dei dati.

Le associazioni tra variabili continue, quali parametri di composizione corporea (massa grassa totale, massa grassa viscerale, massa magra, massa muscolare scheletrica, angolo di fase) e indicatori clinico-metabolici, sono state valutate mediante il coefficiente di correlazione di Spearman.

Particolare attenzione è stata rivolta all'analisi delle relazioni tra aderenza alla dieta mediterranea, composizione corporea e indici di rischio cardiometabolico, al fine di evidenziare eventuali pattern associativi rilevanti dal punto di vista clinico.

Gli indici derivati, quali il rapporto TG/HDL e il TyG, sono stati utilizzati come marcatori indiretti di rischio cardiometabolico e insulino-resistenza (Zhou et al., 2024). Il livello di significatività statistica è stato fissato a $p < 0.05$. Tutte le analisi sono state condotte utilizzando il software statistico STATA 18 (StataCorp, College Station, Texas, USA).

4. RISULTATI

Essendo lo studio attualmente in corso, sono disponibili solo dati preliminari relativi al T0. Finora, sono stati arruolati 137 pazienti adulti affetti da DM1 afferenti all'Unità di Endocrinologia e Diabetologia dell'Ospedale Maggiore della Carità di Novara.

4.1 CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE, CLINICHE E TERAPEUTICHE DELLA POPOLAZIONE IN STUDIO

Dei 137 pazienti arruolati, 78 erano uomini (56.9%) e 59 donne (43.1%), con un'età mediana di 44 anni (30-57) e una durata della malattia pari a 17 anni (11-27).

L'età di esordio del diabete mostrava una distribuzione eterogenea: 47 pazienti (34.3%) presentavano un esordio in età pediatrica, 36 (26.3%) in età di transizione e 54 (39.4%) in età adulta.

Per quanto riguarda il livello di istruzione, dato disponibile per 82 pazienti, la maggior parte possedeva un diploma di scuola superiore (54.9%), mentre una quota minore era laureata (20.7%) (*Tabella 4*).

La quasi totalità dei soggetti arruolati (125/137, 91.2%) utilizzava sistemi di monitoraggio glicemico avanzati (FGM o CGM): 50 pazienti (36.5%) ricorrevano al sistema FGM e 75 (54.7%) al CGM. Al contrario, 12 pazienti (8.8%) effettuavano misurazioni capillari tradizionali (DTX). I parametri di controllo glicemico mostravano un valore mediano (Q1-Q3) di TIR del 61% (51-72), con una percentuale di TAR pari al 34% (23-46), superiore rispetto al TBR, che risultava pari al 2% (1-6). Il coefficiente mediano di variazione glicemica era pari al 35.7% (31.8-39.5).

Dal punto di vista terapeutico, 85 pazienti (62.0%) erano in terapia MDI, mentre 52 (38.0%) utilizzavano un microinfusore (CSII).

Il fabbisogno insulinico giornaliero era di 43.0 U (31.7-58.0), corrispondente a 0.6 U/kg di peso corporeo (0.4-0.7). Il CHO counting era praticato da 40 pazienti (29.2%) come strategia di gestione nutrizionale e insulinica (*Tabella 4*).

Tra le comorbidità cardiometaboliche, l'ipertensione arteriosa era la più rappresentata, presente in 50 pazienti (37.3%). Le complicanze microvascolari comprendevano retinopatia diabetica in 44 individui (32.1%), neuropatia in 13 (9.5%), microalbuminuria in 7 (5.1%) e insufficienza renale in 2 (1.5%). Per quanto riguarda le complicanze macrovascolari, vasculopatia periferica e cardiopatia ischemica erano entrambe presenti in 7 pazienti (5.1%). Infine, 47 pazienti (34.3%) risultavano in terapia antipertensiva e 59 (43.1%) assumevano terapia ipolipemizzante (*Tabella 4*).

VARIABILE	MEDIANA (Q1-Q3)	N (%)
SESSO		
Femmine	-	59 (43.1)
Maschi	-	78 (56.9)
ETA' (ANNI)	44 (30-57)	-
DURATA DM1 (ANNI)	17 (11-27)	-
ETA' ESORDIO		
In età pediatrica	-	47 (34.3)
Tra 10-26 anni	-	36 (26.3)
In età adulta	-	54 (39.4)
LIVELLO ISTRUZIONE		
Scuola secondaria I grado	-	20 (24.4)
Scuola secondaria II grado	-	45 (54.9)
Laurea	-	17 (20.7)
MONITORAGGIO GLICEMICO		
DTX	-	12 (8.8)
FGM	-	50 (36.5)
CGM	-	75 (54.7)
TIR (%)	61 (51-72)	-
TAR (%)	34 (23-46)	-
TBR (%)	2 (1-6)	-
COEFFICIENTE DI VARIAZIONE	35.7 (31.8-39.5)	-
TERAPIA INSULINICA		
MDI	-	85 (62.0)
CSII	-	52 (38.0)
CHO COUNTING	-	40 (29.2)
INSULINA TOTALE (U)	43 (31.7-58.0)	-
INSULINA (U/Kg PESO)	0.6 (0.4-0.7)	-
COMORBIDITA'		
Ipertensione arteriosa	-	50 (37.3)
Retinopatia diabetica	-	44 (32.1)

Insufficienza renale	-	2 (1.5)
Neuropatia	-	13 (9.5)
Microalbuminuria	-	7 (5.1)
Vasculopatia	-	7 (5.1)
Cardiopatía ischemica	-	7 (5.1)
Terapia antipertensiva	-	47 (34.3)
Terapia ipolipemizzante	-	59 (43.1)

Tabella 4: Caratteristiche demografiche, cliniche e terapeutiche della popolazione con DM1 al basale (N = 137). I dati sono espressi come mediana (intervallo interquartile, IQR o numero, percentuale). DTX = automonitoraggio glicemico capillare; FGM = sistema di monitoraggio glicemico intermittente; CGM = monitoraggio continuo del glucosio; TIR = tempo nell'intervallo target; TAR = tempo al di sopra dell'intervallo target; TBR = tempo al di sotto dell'intervallo target; MDI = terapia insulinica multi-iniettiva; CSII = infusione sottocutanea continua di insulina; CHO counting = conteggio dei carboidrati

Per quanto riguarda i parametri biochimici, la glicemia a digiuno mediana era pari a 136 mg/dL (99-181) e il valore mediano di HbA1c risultava pari al 7.2% (6.6-7.9). Il profilo lipidico evidenziava un colesterolo totale di 161 mg/dL (132-181), LDL pari a 82.3 mg/dL (66.8-100.7), HDL di 59 mg/dL (50-70.5) e trigliceridi di 64 mg/dL (52-84). Il rapporto TG/HDL risultava pari a 1.1 (0.9-1.5) e il rapporto colesterolo totale/HDL pari a 2.6 (2.3-3.0). L'indice TyG medio era di 4.53 ± 0.31 . Gli ulteriori parametri biochimici sono riportati in *Tabella 5*.

VARIABILE	MEDIANA (Q1-Q3) / MEDIA ± DS
GLICEMIA A DIGIUNO (mg/dL)	136 (99-181)
HbA1c (%)	7.2 (6.6-7.9)
COLESTEROLO TOTALE (mg/dL)	161 (132-181)
LDL (mg/dL)	82.3 (66.8-100.7)
HDL (mg/dL)	59 (50-70.5)
TRIGLICERIDI (mg/dL)	64 (52-84)
RAPPORTO TG/HDL	1.1 (0.9-1.5)
RAPPORTO COLESTEROLO TOT/HDL	2.6 (2.3-3.0)
TyG INDEX	4.53 ± 0.31
CREATININA (mg/dL)	0.79 ± 0.18
eGFR (mL/min/1.73 m²)	103.9 ± 18.5
AST (U/L)	22 (17-27)
ALT (U/L)	20 (13-28)
GGT (U/L)	17 (10-23)

Tabella 5: Parametri biochimici e metabolici della popolazione con DM1 al basale (N = 137).

I dati sono espressi come mediana (intervallo interquartile, IQR) o media ± deviazione standard (DS), in base alla distribuzione delle variabili. LDL = lipoproteine a bassa densità; HDL = lipoproteine ad alta densità; TyG = indice trigliceridi-glucosio; eGFR = velocità di filtrazione glomerulare stimata; AST = aspartato aminotransferasi; ALT = alanina aminotransferasi; GGT = gamma-glutamil transferasi

4.2 CARATTERISTICHE ANTROPOMETRICHE E DI COMPOSIZIONE CORPOREA DELLA POPOLAZIONE IN STUDIO

I principali parametri antropometrici e di composizione corporea valutati mediante bioimpedenziometria nella popolazione in studio sono riassunti in *Tabella 6*. Il BMI mediano era di 24.9 kg/m² (21.8-28.5) e 23 soggetti (16.8%) mostravano un BMI in range di obesità. Considerando invece la percentuale di massa grassa, circa il 20% dei pazienti (27/137, 19.7%) presentava un eccesso di adiposità in base ai criteri di classificazione adottati. L'analisi della composizione corporea ha inoltre evidenziato differenze rilevanti e statisticamente significative tra i sessi.

4.2.1 COMPOSIZIONE CORPOREA E DIFFERENZE DI GENERE

Rispetto agli uomini, le donne presentavano valori più elevati di massa grassa, sia in termini assoluti (18.2 kg [14.3-26.3] vs 12.8 [8.3-19.6], $p < 0.001$) che percentuali ($28.46 \pm 7.10\%$ vs $17.96 \pm 7.44\%$, $p < 0.001$).

Tuttavia, gli uomini mostravano livelli più elevati di grasso viscerale (6.5 [4.0-11.0] vs 5.0 [4.0-7.0], $p = 0.035$), suggerendo una differente localizzazione dell'adiposità tra i sessi (*Figura 8*).

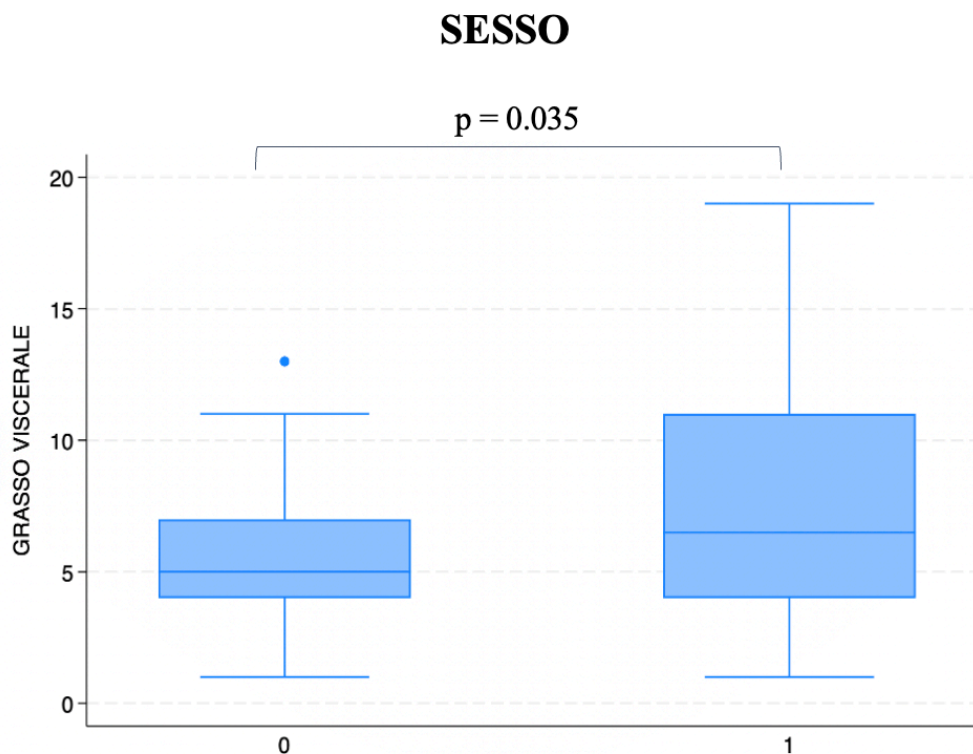


Figura 8: Distribuzione dei livelli di grasso viscerale nei pazienti con DM1 stratificati per sesso. Gli uomini presentavano livelli significativamente più elevati di grasso viscerale rispetto alle donne; le distribuzioni sono espresse come mediana e intervallo interquartile

I compartimenti non adiposi risultavano invece prevalentemente maggiori negli uomini. La massa magra era significativamente superiore nel sesso maschile (63.11 ± 8.45 kg vs 48.01 ± 7.92 kg, $p < 0.001$), così come la massa muscolare totale (59.72 ± 8.32 kg vs 45.57 ± 7.41 , $p < 0.001$) e la massa muscolare scheletrica (35.84 ± 4.87 kg vs 26.84 ± 4.52 kg, $p < 0.001$). Analogamente, l'indice sarcopenico risultava più elevato negli uomini (8.87 ± 1.11 kg/m² contro 7.07 ± 0.92 kg/m², $p < 0.001$). Non sono state osservate differenze significative tra uomini e donne nei valori di metabolismo basale espressi per kg di peso corporeo ($p > 0.05$).

Infine, gli uomini presentavano un angolo di fase più elevato ($6.7 [6.2-7.1]$ vs $5.6 [5.2-6.1]$, $p < 0.001$), indicativo di una migliore qualità della massa cellulare. Al contrario, nelle donne si osservava un rapporto ECW/ICW maggiore (0.77 ± 0.06 vs 0.69 ± 0.05 , $p < 0.001$), suggerendo una differente distribuzione dei compartimenti idrici (*Tabella 6*).

A livello metabolico, non sono emerse differenze significative tra uomini e donne nei principali parametri di controllo glicemico (HbA1c, GMI, TIR, TAR, TBR, CV). Tuttavia, il sesso femminile presentava livelli significativamente più elevati di HDL (65.9 ± 16.3 vs 56 ± 13.2 , $p < 0.001$), mentre gli uomini mostravano rapporti colesterolo totale/HDL (2.47 vs 2.76 , $p = 0.003$) e TG/HDL (0.92 vs 1.22 , $p = 0.003$) significativamente maggiori, indicativi di un profilo cardiometabolico relativamente più sfavorevole.

PARAMETRO	TOTALE (N= 137)	FEMMINE (N= 59)	MASCHI (N=78)	p value
BMI (Kg/m²)	24.9 (21.8-28.5)	24.6 (21.8-29.0)	24.9 (21.8-28.1)	0.780
Massa grassa (kg)	15.3 (10.4-21.6)	18.2 (14.3-26.3)	12.8 (8.3-19.6)	< 0.001
Massa grassa (%)	22.49 ± 8.95	28.46 ± 7.10	17.96 ± 7.44	< 0.001
Pazienti con eccesso di massa grassa, n (%)	27	13	14	0.550
Grasso viscerale	6.0 (4.0-9.0)	5.0 (4.0-7.0)	6.5 (4.0-11.0)	0.035
Massa magra (Kg)	56.61 ± 10.44	48.01 ± 7.92	63.11 ± 8.45	< 0.001
Massa magra (%)	77.5 (70.4-84.1)	70.9 (64.4-77.1)	83.0 (76.5-86.6)	< 0.001
Massa muscolare (Kg)	53.62 ± 9.75	45.57 ± 7.41	59.72 ± 8.32	< 0.001
Massa muscolare (%)	73.63 ± 8.49	67.95 ± 6.71	77.92 ± 7.07	< 0.001
Massa muscolare scheletrica (Kg)	31.53 ± 6.58	26.84 ± 4.52	35.84 ± 4.87	< 0.001
Massa muscolare scheletrica (%)	43.28 ± 6.67	38.59 ± 4.82	46.83 ± 5.61	< 0.001
Indice sarcopenico (Kg/m²)	8.10 ± 1.36	7.07 ± 0.92	8.87 ± 1.11	< 0.001
ECW/ICW	0.73 ± 0.07	0.77 ± 0.06	0.69 ± 0.05	< 0.001
Angolo di fase (°)	6.2 (5.5-6.8)	5.6 (5.2-6.1)	6.7 (6.2-7.1)	< 0.001

Tabella 6: Valutazione dei parametri di composizione corporea nella popolazione in studio e analisi comparativa tra i sessi. I dati sono espressi come mediana (Q1-Q3) o media ± deviazione standard, in base alla distribuzione delle variabili. Il “p-value” si riferisce al confronto tra sesso femminile e maschile; valori di $p < 0.05$ sono stati considerati statisticamente significativi. BMI = indice di massa corporea; ECW = acqua extracellulare; ICW = acqua intracellulare

4.2.2 ANALISI DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA IN RELAZIONE A FATTORI SOCIODEMOGRAFICI E CLINICI

L'analisi dei fattori sociodemografici e clinici ha evidenziato differenze significative tra il livello di adiposità viscerale, l'età di esordio del diabete e il livello di istruzione, indicando una distribuzione non uniforme del grasso viscerale all'interno della popolazione studiata.

In particolare, i pazienti con esordio del DM1 in età adulta presentavano valori di grasso viscerale significativamente più elevati rispetto a quelli con esordio in età pediatrica o durante l'età di transizione ($p < 0.001$) (*Figura 12*).

Non sono emerse differenze significative nella percentuale di massa grassa ($p = 0.601$) né nella massa magra ($p = 0.668$) tra i gruppi di età all'esordio.

Analogamente, la massa muscolare (espressa sia in kg sia in percentuale), la massa muscolare scheletrica, il metabolismo basale e l'indice sarcopenico non hanno mostrato variazioni statisticamente significative (tutti $p > 0.05$).

ETÀ DI ESORDIO DEL DM1

$p < 0.001$

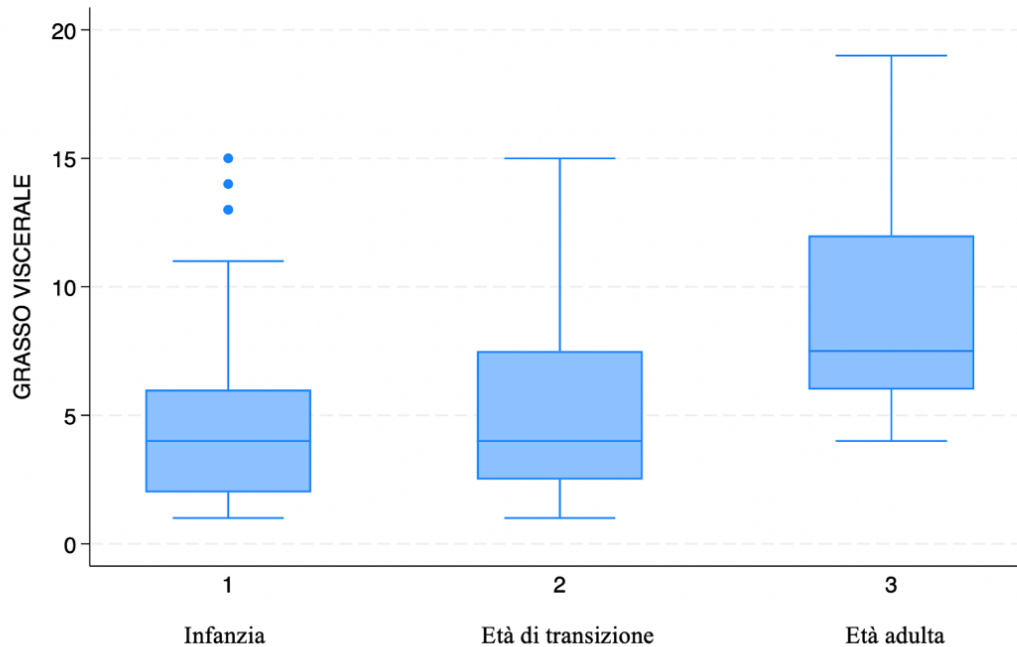


Figura 12: Distribuzione dei livelli di grasso viscerale nei pazienti con DM1 stratificati per età all'esordio (infanzia, età di transizione, età adulta). Le distribuzioni sono espresse come mediana e intervallo interquartile.

Per quanto riguarda il livello di istruzione, si osservava un'associazione con l'adiposità viscerale, con valori progressivamente più elevati nei pazienti con titolo di studio inferiore rispetto a quelli in possesso di diploma di scuola secondaria superiore o laurea ($p < 0.01$) (Figura 13). Anche in questo caso, non sono state rilevate differenze significative nella percentuale di massa grassa ($p = 0.218$), nella massa magra ($p = 0.535$) o nella massa muscolare ($p = 0.535$) tra i diversi livelli di istruzione.

LIVELLO DI ISTRUZIONE

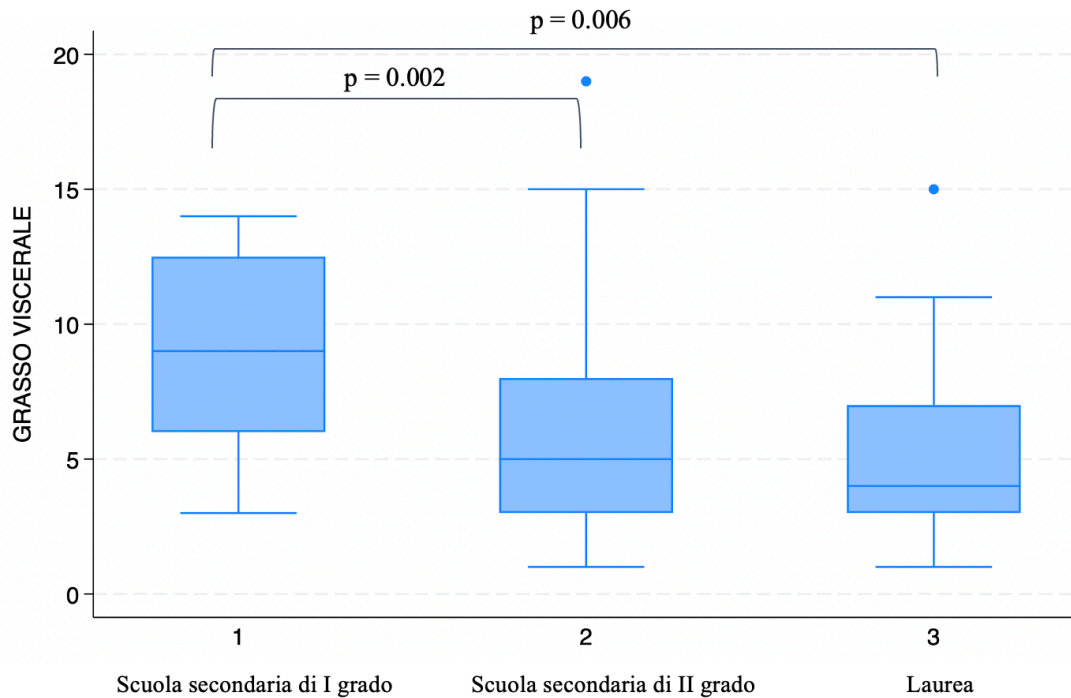


Figura 13: Distribuzione dei livelli di grasso viscerale nei pazienti con DM1 stratificati per livello di istruzione (scuola secondaria di I grado, scuola secondaria di II grado, laurea). Le distribuzioni sono espresse come mediana e intervallo interquartile.

Relativamente ai dispositivi di monitoraggio glicemico (DTX, FGM, CGM), non sono emerse differenze nei parametri di composizione corporea o metabolici. In particolare, non si osservavano variazioni nella percentuale di massa grassa ($p = 0.603$), nella massa magra ($p = 0.354$), nella massa muscolare ($p = 0.298$), nella massa muscolare scheletrica, nell'acqua corporea totale, nei volumi di acqua extracellulare e intracellulare, nel metabolismo basale e nell'indice sarcopenico (tutti $p > 0.05$).

Infine, non sono state riscontrate differenze significative tra i pazienti in terapia MDI o CSII in termini di composizione corporea e parametri metabolici, inclusi percentuale di massa grassa ($p = 0.237$), massa muscolare ($p = 0.065$), massa muscolare scheletrica, acqua corporea totale e altri parametri valutati (tutti $p > 0.05$).

4.2.3 ANALISI DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA IN RELAZIONE A COMORBIDITÀ CLINICHE E COMPLICANZE ASSOCIATE A DM1

Nella popolazione in studio, una quota rilevante dei pazienti presentava comorbidity cliniche e/o complicanze croniche associate al DM1, in particolare ipertensione arteriosa in 50 pazienti (37.3%) e retinopatia diabetica in 44 pazienti (32.1%). In quanto le più rappresentate nella coorte in studio, queste ultime sono state le uniche condizioni considerate nelle analisi comparative.

Per quanto riguarda l'ipertensione arteriosa, non sono state osservate differenze significative nella percentuale di massa grassa ($p = 0.118$), nella massa magra totale ($p = 0.347$) o nella massa muscolare ($p = 0.459$). Tuttavia, i pazienti ipertesi presentavano una percentuale di massa muscolare scheletrica significativamente inferiore ($p = 0.0072$). Il rapporto tra acqua extracellulare e intracellulare risultava inoltre più elevato nei soggetti ipertesi ($p = 0.003$). I livelli di grasso viscerale risultavano significativamente più elevati nei pazienti con ipertensione arteriosa rispetto ai non ipertesi ($p < 0.001$).

Analogamente, nei pazienti con retinopatia diabetica non sono emerse differenze significative nella percentuale di massa grassa ($p = 0.226$), nella massa magra ($p = 0.839$) o nella massa muscolare ($p = 0.926$). Tuttavia, si osservava una differenza al limite della significatività per l'angolo di fase nei pazienti con retinopatia diabetica ($p = 0.050$). Anche in questo caso, i livelli di grasso viscerale risultavano significativamente più elevati nei pazienti con retinopatia rispetto a quelli senza tale complicanza ($p = 0.001$) (*Figura 11*).

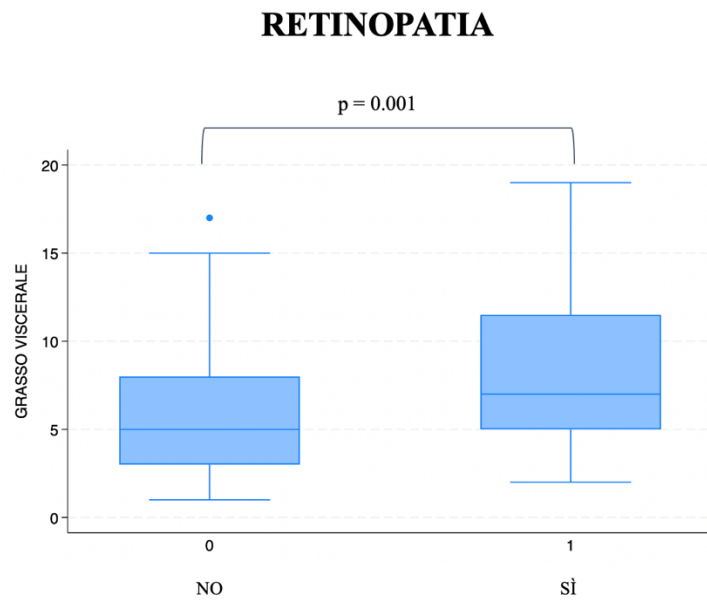
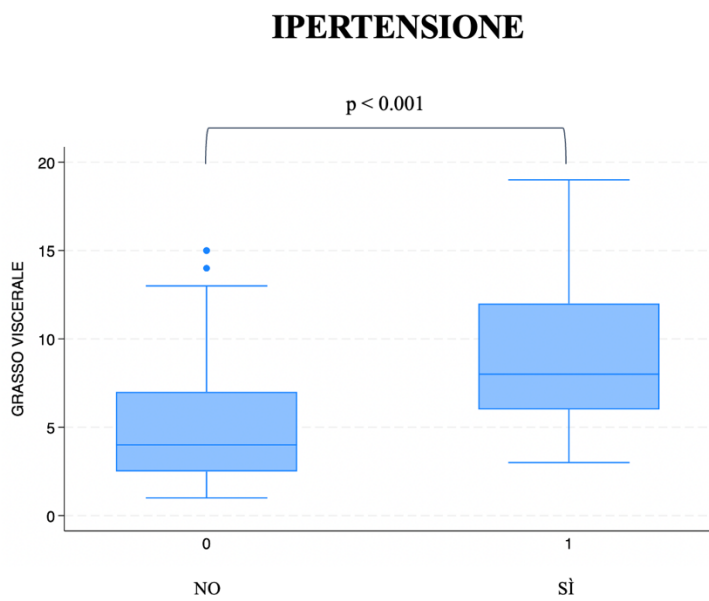


Figura 11: Distribuzione dei livelli di grasso viscerale nei pazienti con DM1 stratificati per presenza o assenza di ipertensione arteriosa e retinopatia diabetica. Le distribuzioni sono espresse come mediana e intervallo interquartile.

4.3 CARATTERISTICHE CLINICHE E METABOLICHE DEI PAZIENTI CON ECCESSO DI MASSA GRASSA

Complessivamente, 27 pazienti su 137 (19.7%) presentavano un eccesso di massa grassa in base ai criteri di classificazione adottati, senza differenze significative tra uomini e donne ($p = 0.550$). Non vi erano inoltre differenze significative nella prevalenza di eccesso di massa grassa in base alla pratica del conteggio dei carboidrati (12.5% vs 22.7%, $p = 0.173$), al tipo di terapia insulinica (MDI 20.0% vs CSII 19.2%, $p = 0.913$) né alla modalità di monitoraggio glicemico ($p = 0.562$).

Confrontando pazienti con e senza eccesso di massa grassa, i soggetti con eccesso di adiposità mostravano livelli di trigliceridi significativamente più elevati ($p = 0.0019$), con un rapporto TG/HDL più alto ($p = 0.002$), un rapporto colesterolo totale/HDL superiore ($p = 0.032$) e valori più elevati di GGT ($p = 0.0423$). Si osservava inoltre una differenza al limite della significatività per livelli più bassi di HDL ($p = 0.088$) ed eGFR ($p = 0.060$). Non sono state rilevate differenze significative per HbA1c ($p = 0.539$), LDL ($p = 0.982$), colesterolo totale ($p = 0.856$), TIR ($p = 0.891$), TAR ($p = 0.723$), TBR ($p = 0.797$), coefficiente di variazione glicemica ($p = 0.663$), GMI ($p = 0.972$), AST ($p = 0.929$), ALT ($p = 0.449$) e indice TyG ($p = 0.246$). I pazienti con maggiore adiposità mostravano però dosi giornaliere di insulina significativamente più elevate ($p = 0.012$) (*Tabella 7*).

Per quanto riguarda le complicanze, i soggetti con maggiore adiposità presentavano inoltre una prevalenza più elevata di microalbuminuria (18.5% vs 1.8%, $p < 0.001$) e di insufficienza renale (7.4% vs 0%, $p = 0.004$). Si osservava inoltre una differenza al limite della significatività per una maggiore prevalenza di ipertensione (51.9% vs 33.6%, $p = 0.080$) e neuropatia (18.5% vs 7.3%, $p = 0.074$), mentre non sono emerse differenze significative per retinopatia, cardiopatia ischemica o vasculopatia periferica.

VARIABILE	NO ECCESSO FM (N= 110) Mediana (Q1–Q3)	ECCESSO FM (N = 27) Mediana (Q1–Q3)	p value
FBG (mg/dL)	137.5 (102–194)	124 (95–145)	0.099
HbA1c (%)	7.1 (6.5–7.8)	7.5 (6.8–7.9)	0.539
Trigliceridi (mg/dL)	62.5 (50–75)	78 (64–113)	0.002
HDL (mg/dL)	59 (51–73)	56 (43–66)	0.088
LDL (mg/dL)	81.8 (68.6–99)	88.6 (63.2–104.2)	0.982
Colesterolo Totale /HDL	2.591 (2.259–2.941)	2.919 (2.344–3.459)	0.032
TG/HDL	1.018 (0.816–1.396)	1.393 (1.032–2.485)	0.002
Insulina totale (U)	41 (31–54)	49.95 (40–70)	0.012
TIR (%)	61 (51–72)	59 (52–73)	0.891
TAR (%)	34 (23–46)	34 (22–43)	0.723
TBR (%)	2 (1–5)	2 (1–6)	0.797
CV (%)	35.7 (31.8–39.5)	34.5 (32.35–38.55)	0.663
GMI (%)	7.2 (6.9–7.6)	7.2 (6.7–7.7)	0.972
AST (U/L)	22 (17–27)	21 (17–28)	0.929
ALT (U/L)	20 (13–29)	23 (14–26)	0.449
GGT (U/L)	16 (10–22)	20 (17–28)	0.042
eGFR (mL/min/1.73 m²)	104 (92.7–116.8)	102.75 (79.5–107.2)	0.060
TyG	4.512 (4.307–4.715)	4.602 (4.378–4.844)	0.246

Tabella 7: Confronto dei parametri clinico-metabolici tra pazienti con e senza eccesso di massa grassa. I dati sono espressi come mediana (Q1-Q3). Il confronto tra gruppi è stato effettuato mediante test di Mann-Whitney per campioni indipendenti. FBG = glicemia a digiuno; HbA1c = emoglobina glicata; HDL = lipoproteine ad alta densità; LDL = lipoproteine a bassa densità;

TG = trigliceridi; TIR = tempo nell'intervallo glicemico target; TAR = tempo al di sopra dell'intervallo glicemico target; TBR = tempo al di sotto dell'intervallo glicemico target; CV = coefficiente di variazione glicemica; GMI = indicatore di gestione glicemica; AST = aspartato aminotransferasi; ALT = alanina aminotransferasi; GGT = gamma-glutamyl transferasi; eGFR = velocità di filtrazione glomerulare stimata; TyG index = indice trigliceridi-glicemia.

4.4 ADERENZA ALLA DIETA MEDITERRANEA NELLA POPOLAZIONE IN STUDIO

Il questionario PREDIMED era disponibile per 96 dei 137 pazienti arruolati (70.1%); le analisi relative all'aderenza alla dieta mediterranea sono state pertanto effettuate su tale sottogruppo. Il punteggio totale medio del PREDIMED è risultato pari a 8.0 ± 2.0 , indicando complessivamente un livello di aderenza prevalentemente intermedio. In particolare, 66 pazienti (68.7%) presentavano un grado di aderenza moderato (punteggio tra 6 e 9), mentre 20 (20.8%) mostravano un'aderenza elevata (punteggio ≥ 10) e 10 (10.4%) rientravano nella categoria di bassa aderenza (punteggio ≤ 5) (*Figura 9*).

La distribuzione delle risposte analizzate per i singoli item del questionario PREDIMED è riportata in *Tabella 8*, espressa come numero di pazienti e percentuale di risposte positive ("1") e negative ("0"). Non sono emerse differenze significative nel punteggio totale PREDIMED tra uomini e donne ($p = 0.91$). Tuttavia, analizzando i singoli componenti del questionario, le donne mostravano una maggiore aderenza per quanto riguarda il consumo adeguato di verdura (77.8% vs 56.9%, $p = 0.030$) e la preferenza per carne bianca rispetto alla carne rossa (86.7% vs 64.7%, $p = 0.013$), mentre il consumo di vino risultava più frequente nei maschi (29.4% vs 8.9%, $p = 0.012$). Non sono emerse differenze significative per gli altri item.

Considerando l'età di esordio della malattia, non si osservavano differenze nel punteggio totale PREDIMED ($p = 0.12$). Tuttavia, i pazienti con esordio in età di transizione mostravano un minore consumo di verdura (45.8% vs 75.8% nell'esordio pediatrico e 71.8% nell'esordio adulto, $p = 0.041$) e legumi (20.8% vs 57.6% e 41.0%, rispettivamente, $p = 0.021$), con una tendenza verso un minore consumo di frutta (6.7% vs 42.4% e 43.6%, $p = 0.066$). Non sono state rilevate differenze significative per gli altri componenti della dieta.

L'aderenza alla dieta mediterranea differiva significativamente in base al livello di istruzione ($p = 0.030$). In particolare, i soggetti con titolo universitario presentavano punteggi PREDIMED più elevati rispetto a quelli con basso livello di istruzione (8.8 ± 1.7 vs 7.0 ± 1.8 , $p = 0.008$). Analizzando i singoli item, i soggetti con livello di istruzione più elevato mostravano un consumo maggiore di pesce (52.9% vs 15.0% e 37.2% nei livelli basso e intermedio, $p = 0.049$) e frutta secca (52.9% vs 10.0% e 41.9%, $p = 0.014$).

Si osservava inoltre una tendenza verso un maggiore consumo di verdura (88.2% vs 55.0% e 72.1%, $p = 0.083$) e un minore consumo di carne rossa (82.4% vs 45.0% e 67.4%, $p = 0.086$).

Non sono emerse differenze nel punteggio totale PREDIMED tra soggetti che praticavano o meno il conteggio dei carboidrati ($p = 0.570$). Analizzando i singoli item, l'unica differenza significativa riguardava il consumo di frutta, risultato inferiore nei pazienti che praticavano CHO counting (15.4% vs 44.3%, $p = 0.009$). Non sono state osservate differenze per gli altri componenti.

Considerando la presenza di eccesso di massa grassa, i pazienti con maggiore adiposità mostravano una minore aderenza al criterio PREDIMED relativo al consumo più di burro o margarina (44.4% vs 76.9%, $p = 0.006$) e di bevande zuccherate e/o gassate (38.9% vs 64.1%, $p = 0.045$) rispetto ai soggetti senza eccesso di adiposità, indicando un consumo più frequente di tali alimenti.

Non vi erano differenze significative per gli altri componenti della dieta mediterranea. La distribuzione delle classi di aderenza alla dieta mediterranea non differiva in base al sesso, all'età di esordio o alla pratica del conteggio dei carboidrati, mentre mostrava un trend in relazione al livello di istruzione ($p = 0.064$).

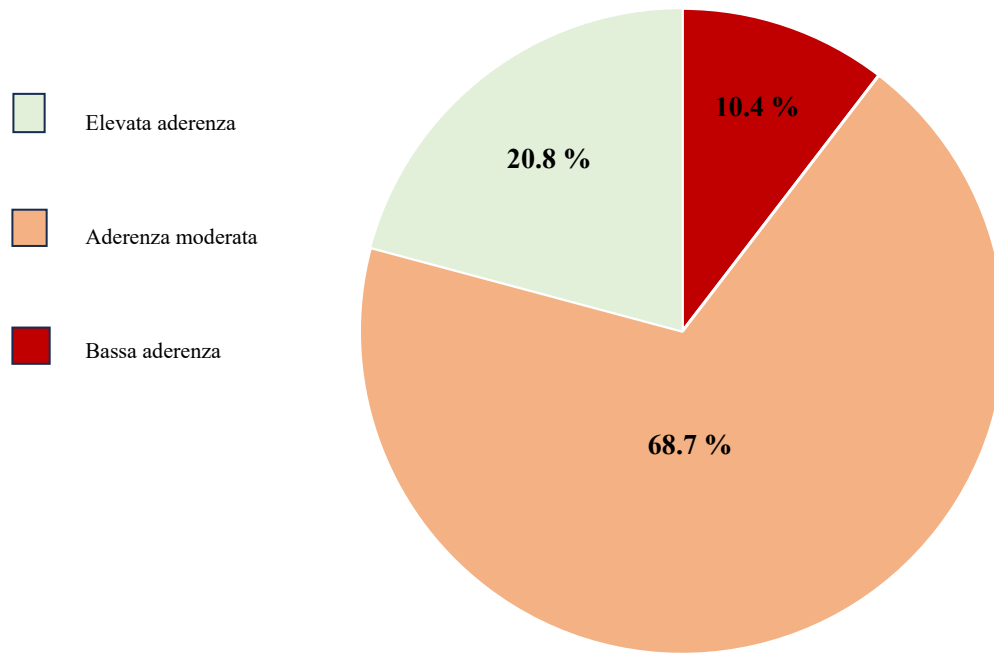


Figura 9: Distribuzione dei livelli di aderenza alla dieta mediterranea nei pazienti con questionario PREDIMED (N = 96). I colori rappresentano: rosso = bassa aderenza (≤ 5 punti), arancione = aderenza moderata (6-9 punti), verde = elevata aderenza (≥ 10 punti)

QUESTIONARIO PREDIMED	RISPOSTA 1 (SÌ), N (%)	RISPOSTA 0 (NO), N (%)
Utilizzo Olio EVO come fonte principale di grassi	92 (95.8)	4 (4.2)
≥4 cucchiaini/die di olio extravergine di oliva	50 (52.1)	46 (47.9)
≥2 porzioni/die di verdura	64 (66.7)	32 (33.3)
≥3 porzioni/die di frutta	34 (35.4)	62 (64.6)
Carne rossa o insaccati <1 volta/die	71 (74.0)	25 (26.0)
Burro/margarina/grassi animali <1 volta/die	69 (71.9)	27 (28.1)
Bevande zuccherate <1 volta/die	58 (60.4)	38 (39.6)
≥7 bicchieri/settimana di vino	18 (18.8)	78 (81.2)
≥3 porzioni/settimana di legumi	39 (40.6)	57 (59.4)
≥3 porzioni/settimana di pesce	28 (29.2)	68 (70.8)
Dolci industriali <3 volte/settimana	58 (60.4)	38 (39.6)

≥3 porzioni/settimana di frutta secca	35 (36.5)	61 (63.5)
Preferenza per carne bianca rispetto alla carne rossa	73 (76.0)	23 (24.0)
≥2 porzioni/settimana di piatti conditi con soffritto	81 (84.4)	15 (15.6)

Tabella 8: Distribuzione delle risposte agli item del questionario PREDIMED nei pazienti con questionario disponibile (N = 96).

4.5 ANALISI DELL'ADERENZA ALLA DIETA MEDITERRANEA IN RELAZIONE A COMPOSIZIONE CORPOREA E PARAMETRI METABOLICI

Non sono state osservate differenze significative nei valori di BMI tra le diverse classi di aderenza alla dieta mediterranea ($p > 0.05$). Tuttavia, la prevalenza di pazienti con eccesso di massa grassa differiva significativamente tra le classi di aderenza PREDIMED ($p = 0.022$), risultando più elevata nei soggetti con bassa aderenza rispetto a quelli con aderenza intermedia ed elevata. Inoltre, i pazienti con bassa aderenza presentavano valori più elevati di grasso viscerale rispetto a quelli con aderenza moderata ($p = 0.008$) ed elevata ($p = 0.042$) (*Figura 10*).

Altri parametri di composizione corporea, tra cui percentuale di massa grassa, massa magra totale, massa muscolare e metabolismo basale, non mostravano differenze rilevanti tra le classi PREDIMED (tutti $p > 0.05$).

In relazione ai parametri biochimici, non sono emerse differenze significative nei principali parametri metabolici tra le classi di aderenza alla dieta mediterranea: HbA1c ($p = 0.223$), glicemia a digiuno ($p = 0.716$), colesterolo totale ($p = 0.952$), HDL ($p = 0.972$), LDL ($p = 0.952$), trigliceridi ($p = 0.147$), rapporto TG/HDL ($p = 0.366$) e TyG index ($p = 0.293$), AST ($p = 0.873$), ALT ($p = 0.724$) e GGT ($p = 0.661$). Analogamente, non sono emerse differenze

significative nelle principali metriche di controllo glicemico tra le classi (TIR, TAR, TBR, GMI, tutti $p > 0.05$).

CLASSI PREDIMED

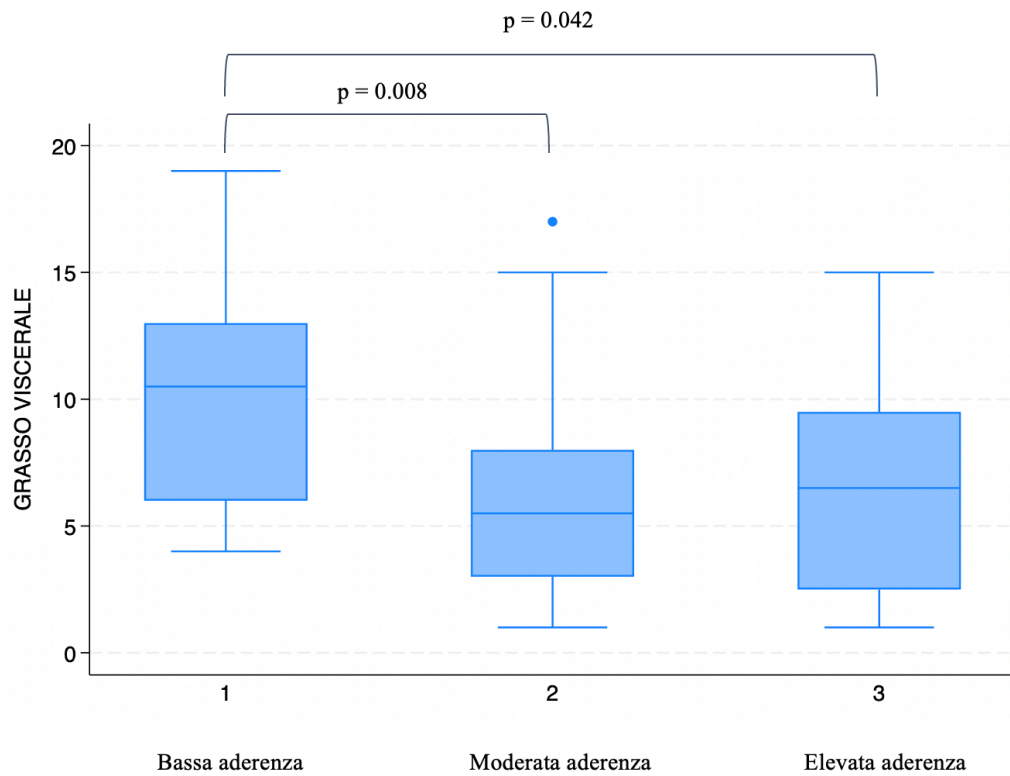


Figura 10: Distribuzione dei livelli di grasso viscerale nelle tre classi di aderenza alla dieta mediterranea (PREDIMED: bassa, moderata, elevata) nei pazienti con questionario disponibile (N = 96). I grafici rappresentano la mediana e l'intervallo interquartile; i p-value indicano i confronti tra i gruppi

4.6 ANALISI DI CORRELAZIONE

L'analisi di correlazione ha evidenziato associazioni significative tra la durata del DM1, i parametri di composizione corporea e diversi indicatori clinico-metabolici.

In particolare, la durata del DM1 mostrava una correlazione negativa con la massa muscolare scheletrica espressa in percentuale (SMM%) ($\rho = -0.22$, $p = 0.008$) e una correlazione positiva con i livelli di adiposità viscerale ($\rho = 0.31$, $p < 0.001$) (*Figura 14*).

DURATA DELLA MALATTIA E COMPOSIZIONE CORPOREA

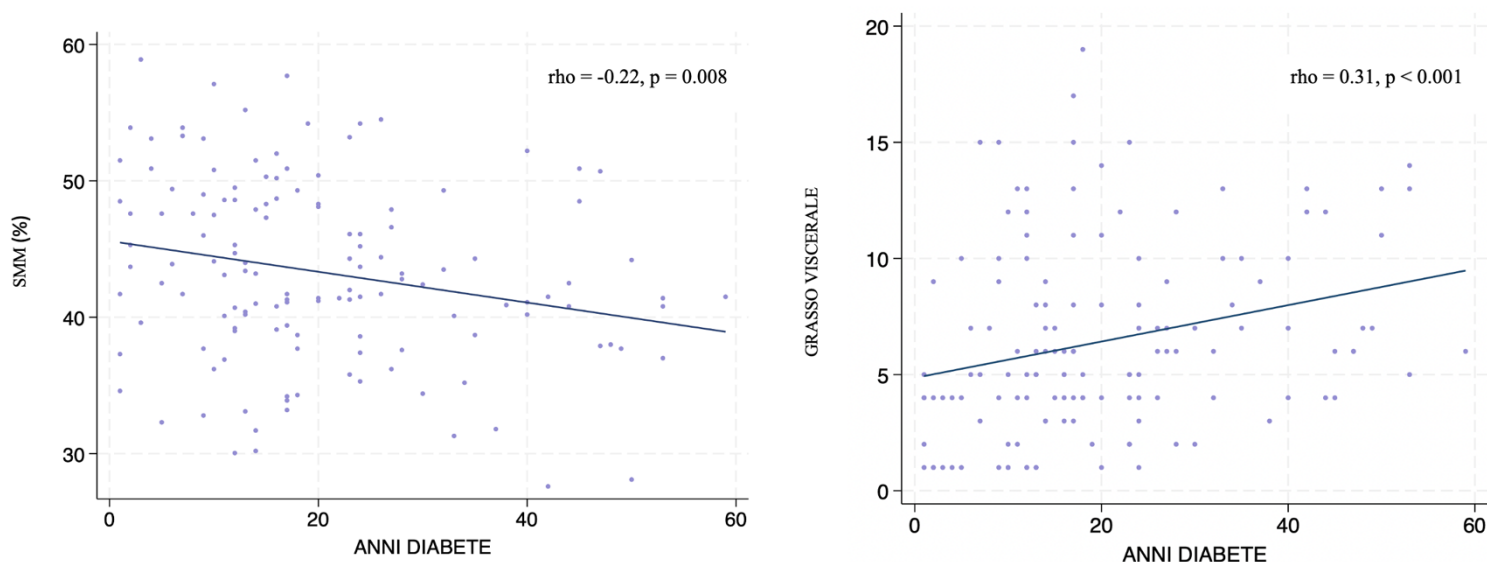


Figura 14: Correlazione tra durata del DM1 e parametri di composizione corporea. A sinistra, associazione inversa tra durata del DM1 e massa muscolare scheletrica percentuale (SMM%); a destra, associazione positiva tra durata del DM1 e livello di adiposità.

Il grasso viscerale risultava inoltre positivamente correlato con l'età anagrafica ($\rho = 0.65$, $p < 0.001$), con la durata del DM1 ($\rho = 0.31$, $p < 0.001$) e con la dose totale giornaliera di insulina ($\rho = 0.38$, $p < 0.001$). Ulteriori correlazioni significative emergevano tra adiposità viscerale e rapporto TG/HDL ($\rho = 0.20$, $p = 0.02$), nonché con gli enzimi epatici ($\rho = 0.40$, $p < 0.001$), mentre si osservava una correlazione inversa con la funzione renale espressa come eGFR ($\rho = -0.48$, $p < 0.001$) (*Figura 15*).

CORRELAZIONI CON IL GRASSO VISCERALE

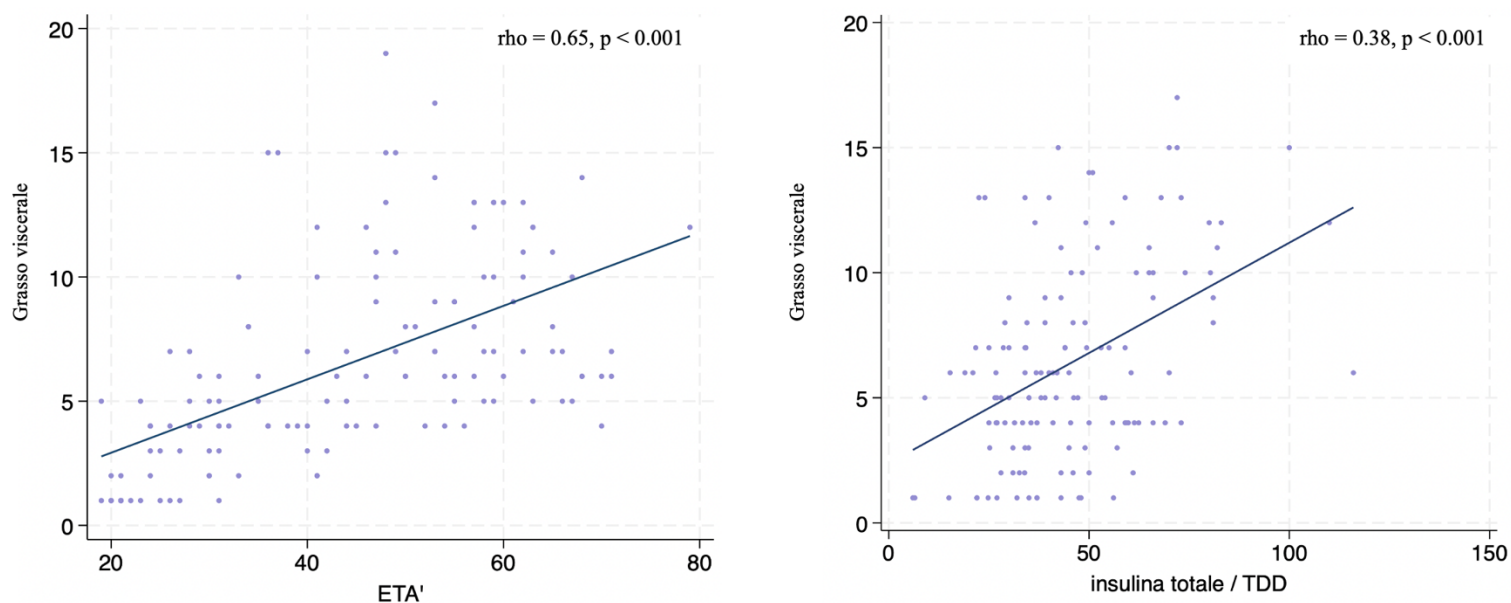


Figura 15: Correlazione tra adiposità viscerale e variabili cliniche. A sinistra, associazione positiva tra grasso viscerale ed età anagrafica; a destra, associazione positiva tra grasso viscerale e dose giornaliera di insulina.

Per quanto riguarda i compartimenti magri, la massa magra totale (FFM) e la massa muscolare scheletrica (SMM), espresse in valori assoluti, risultavano positivamente correlate con il fabbisogno insulinico, in particolare con le dosi prandiali e con la dose totale giornaliera (tutti $p < 0.05$).

Relativamente ai parametri di idratazione corporea, la percentuale di acqua intracellulare (ICW%) risultava inversamente correlata con l'età ($\rho = -0.26$, $p = 0.003$) e con la durata del DM1 ($\rho = -0.28$, $p < 0.001$), mentre il rapporto ECW/ICW mostrava una correlazione positiva con l'età ($\rho = 0.48$, $p < 0.001$) e con la durata della malattia ($\rho = 0.28$, $p = 0.001$). Coerentemente, l'angolo di fase risultava negativamente correlato con l'età ($\rho = -0.232$, $p = 0.007$) e con la durata del DM1 ($\rho = -0.175$, $p = 0.041$).

L'analisi non ha evidenziato associazioni significative tra il punteggio totale PREDIMED e i principali parametri metabolici e biochimici: HbA1c ($\rho = -0.016$, $p = 0.880$), colesterolo totale ($\rho = 0.048$, $p = 0.639$), LDL ($\rho = -0.028$, $p = 0.788$), HDL ($\rho = 0.033$, $p = 0.746$), trigliceridi ($\rho = 0.045$, $p = 0.662$), rapporto colesterolo totale/HDL ($\rho = -0.069$, $p = 0.504$), rapporto TG/HDL ($\rho = 0.028$, $p = 0.783$), dose totale di insulina ($\rho = -0.021$, $p = 0.840$), indice TyG ($\rho = 0.138$, $p = 0.180$), AST ($\rho = 0.067$, $p = 0.544$), ALT ($\rho = 0.029$, $p = 0.781$), GGT ($\rho = 0.085$, $p = 0.473$) ed eGFR ($\rho = -0.035$, $p = 0.740$).

Non sono emerse correlazioni significative tra il punteggio PREDIMED e i parametri di composizione corporea, inclusi grasso viscerale ($\rho = -0.037$, $p = 0.719$), massa grassa ($\rho = -0.148$, $p = 0.149$), massa magra ($\rho = 0.152$, $p = 0.141$) e massa muscolare scheletrica ($\rho = 0.108$, $p = 0.293$). Si osservava una differenza al limite della significatività per l'angolo di fase ($\rho = 0.179$, $p = 0.081$).

5. DISCUSSIONE

Il presente studio osservazionale ha caratterizzato, in una coorte di adulti con DM1, la composizione corporea, il grado di aderenza alla dieta mediterranea e il profilo cardiometabolico, analizzandone le interazioni reciproche e le associazioni con complicanze croniche e fattori clinici e sociodemografici. L'integrazione della valutazione dietetica con parametri di composizione corporea ottenuti mediante bioimpedenziometria nella popolazione adulta con DM1 rappresenta un ambito ancora relativamente poco esplorato, soprattutto rispetto alla più ampia letteratura disponibile in età pediatrica. Inoltre, l'attenzione rivolta all'adiposità, soprattutto viscerale, e ai parametri qualitativi della massa cellulare consente una lettura più approfondita del fenotipo corporeo nel DM1 adulto, oltre alla tradizionale valutazione basata sui soli parametri antropometrici quali il BMI.

Nel confronto tra i generi, sono emerse alcune differenze rilevanti nella composizione corporea tra uomini e donne. In particolare, le donne presentavano una maggiore massa grassa totale e percentuale, mentre gli uomini mostravano livelli più elevati di grasso viscerale, massa magra, massa muscolare e angolo di fase. Non sono tuttavia emerse differenze significative nella percentuale di pazienti con eccesso di massa grassa tra i due sessi. Inoltre, gli uomini presentavano valori relativamente più sfavorevoli per alcuni indici cardiometabolici, quali il rapporto colesterolo totale/HDL e il rapporto TG/HDL.

Differenze di genere nella composizione corporea sono ben documentate in pazienti con DM1, soprattutto in popolazioni pediatriche e adolescenziali. In particolare, è stato riportato come ragazze con DM1 presentino una maggior percentuale di massa grassa, maggiore prevalenza di sovrappeso/obesità e un rapporto muscolo/grasso inferiore rispetto ai maschi. Tali alterazioni sono state inoltre associate a un rischio cardiovascolare più elevato, a un peggior profilo lipidico (valori più elevati di LDL, trigliceridi e rapporto TG/HDL) e a una maggiore variabilità dei valori di HbA1c rispetto ai ragazzi (Brener et al., 2023; Calella et al., 2020; Mosso et al., 2015; Tas et al., 2025; Zaitoon et al., 2025).

Nel nostro studio, condotto in una popolazione adulta, il quadro appare in parte differente, a suggerire come, con il progredire dell'età, le differenze di composizione corporea osservate nelle fasi più precoci della vita potrebbero modificarsi, con una diversa distribuzione dell'adiposità e un differente profilo di rischio metabolico tra uomini e donne. Infatti, sebbene alcuni lavori suggeriscano che le differenze di genere osservate in pazienti con DM1 in età

pediatrica e adolescenziale possano persistere nel tempo, sono ancora limitati gli studi condotti specificamente nella popolazione adulta con DM1. Alcuni autori non hanno riscontrato differenze sostanziali nella prevalenza di obesità e nei principali fattori di rischio cardiovascolare tra uomini e donne con DM1, pur evidenziando nelle donne una maggiore percentuale di massa grassa e una maggiore prevalenza di obesità severa (Giandalia et al., 2023; Gómez et al., 2001). Mancano inoltre studi che abbiano valutato contestualmente composizione corporea e abitudini alimentari in questa popolazione. Sono pertanto necessari studi longitudinali per comprendere come le differenze di composizione corporea osservate nel DM1 in giovane età evolvano nel tempo e per definire l'impatto delle abitudini alimentari e di eventuali interventi mirati, anche in un'ottica di medicina di genere.

L'adiposità viscerale rappresenta il parametro con maggiore coerenza clinica nello studio. Essa è risultata significativamente più elevata nei pazienti con ipertensione arteriosa e retinopatia diabetica e positivamente correlata con età, durata di malattia e dose totale giornaliera di insulina. Inoltre, si associava a un profilo metabolico meno favorevole, con valori più elevati del rapporto TG/HDL, degli enzimi epatici e una riduzione della funzione renale stimata.

Evidenze crescenti da studi di composizione corporea nel DM1, principalmente condotti in bambini e adolescenti, riportano un aumento della massa grassa, in particolare del grasso viscerale, nei pazienti affetti rispetto ai controlli sani, con una prevalenza crescente di sovrappeso/obesità attribuibile sia alla terapia insulinica intensiva sia a stili di vita non ottimali (Calella et al., 2020; Elhabashy et al., 2025; Maffei et al., 2026).

L'aumento dell'adiposità, soprattutto a livello del comparto viscerale, è stato inoltre associato a un peggior compenso glicemico, maggiore insulino-resistenza, dislipidemia e aumentato rischio di complicanze microvascolari (Averbuch et al., 2024; Elhabashy et al., 2025; Maffei et al., 2026).

Nonostante l'assenza di differenze significative nel controllo glicometabolico tra pazienti con e senza eccesso di adiposità nella nostra popolazione, i pazienti con eccesso di massa grassa richiedevano dosi giornaliere totali di insulina significativamente più elevate, e il fabbisogno insulinico risultava positivamente correlato ai livelli di grasso viscerale. Questo dato può riflettere una relazione bidirezionale tra adiposità e terapia insulinica: da un lato, l'aumento del tessuto adiposo, in particolare viscerale, è associato a una maggiore insulino-resistenza e quindi a un incremento del fabbisogno insulinico; dall'altro, dosi più elevate di insulina, favorendo processi anabolici e lipogenetici, possono contribuire all'aumento della massa grassa.

Tali meccanismi possono pertanto alimentarsi reciprocamente nel tempo, configurando un circolo vizioso tra accumulo adiposo e intensificazione della terapia insulinica.

L'associazione osservata tra eccesso di adiposità e grasso viscerale con alcune complicanze di malattia, in particolare microvascolari, appare inoltre biologicamente plausibile alla luce del ruolo metabolico attivo del tessuto adiposo. È noto, infatti, come l'espansione del compartimento adiposo, soprattutto viscerale, si associ a un incremento di mediatori pro-infiammatori e a un'alterata funzione endoteliale, elementi riconosciuti come fattori chiave nella patogenesi delle complicanze croniche associate al diabete. Studi condotti nei pazienti con DM1 hanno riportato associazioni tra incremento del tessuto adiposo, aumento di marcatori di infiammazione sistemica e presenza di complicanze croniche (Zawada et al., 2021). In particolare, è stato osservato come l'espansione del compartimento adiposo si associ a un profilo infiammatorio sistemico più attivo e a un maggiore carico di complicanze, tra cui retinopatia diabetica, nefropatia diabetica e neuropatia periferica. Ulteriori evidenze hanno sottolineato come tali alterazioni infiammatorie possano essere rilevabili anche in fasi precoci della malattia (Van Heck et al., 2025).

Le alterazioni della composizione corporea osservate nel DM1 adulto potrebbero riflettere un processo progressivo legato alla durata della malattia. Nel nostro studio, infatti, una maggior durata del DM1 risultava associata a un incremento dell'adiposità viscerale, riduzione della massa muscolare scheletrica percentuale e peggioramento di parametri qualitativi quali angolo di fase e rapporto ECW/ICW, suggerendo una progressiva alterazione sia quantitativa sia qualitativa dei compartimenti corporei.

Tali risultati sono in parte in linea con studi recenti che hanno evidenziato come nei soggetti con DM1 con lunga durata di malattia (durata media 21.2 ± 9.3 anni), l'angolo di fase risulti significativamente ridotto rispetto a pazienti con controlli sani, indicando una compromissione dell'integrità e della funzionalità della massa cellulare (Fenner-Pena et al., 2024).

Un ulteriore elemento di interesse riguarda l'associazione tra adiposità viscerale e alcuni fattori clinici e sociodemografici. I pazienti con esordio di malattia in età adulta presentavano livelli più elevati di grasso viscerale rispetto a quelli con esordio in età pediatrica o adolescenziale.

Tale dato potrebbe riflettere differenze nello stile di vita, nel background metabolico o nell'interazione tra DM1 e fattori ambientali accumulati nel tempo. Analogamente, un livello di istruzione inferiore si associava a maggiore adiposità viscerale.

Sebbene la letteratura specifica nel DM1 adulto sia limitata, nelle popolazioni con DM2 e nella popolazione generale è documentato come un più basso livello di istruzione e uno stato socioeconomico più svantaggiato si associno a comportamenti di salute meno favorevoli, a una peggiore qualità della dieta e a una maggiore obesità centrale, con conseguente incremento del rischio cardiometabolico (Kim et al., 2018; Witkam et al., 2021). Tali evidenze suggeriscono che i determinanti sociali della salute possano contribuire anche nel DM1 alla modulazione del fenotipo corporeo e del rischio cardiometabolico.

Per quanto riguarda l'aderenza alla dieta mediterranea, essa è risultata prevalentemente intermedia nella coorte analizzata. La stratificazione per classi ha inoltre evidenziato che i pazienti con minore aderenza presentavano una maggiore prevalenza di eccesso di massa grassa e livelli più elevati di grasso viscerale, suggerendo un'associazione tra qualità del pattern alimentare ed entità e distribuzione dell'adiposità.

L'analisi dei singoli item del questionario PREDIMED ha poi evidenziato alcune specifiche differenze nelle abitudini alimentari tra i sottogruppi confrontati. In particolare, i pazienti con maggiore adiposità mostravano un più frequente consumo di alimenti associati a un profilo nutrizionale meno favorevole, quali burro/margarina e bevande zuccherate e/o gassate. Inoltre, nel confronto tra generi è emerso un consumo adeguato di verdura e una preferenza per carne bianca più frequente nelle donne, mentre il consumo di vino risultava più frequente nei maschi. Tali risultati trovano ampia conferma nella letteratura, dove diversi studi evidenziano differenze nei pattern alimentari tra uomini e donne: le donne tendono ad aderire maggiormente a modelli alimentari più salutari, caratterizzati da un maggiore consumo di verdura e alimenti di origine vegetale, mentre gli uomini mostrano una maggiore preferenza per alimenti meno salutari e a più elevata densità energetica (Feraco et al., 2024) e maggior consumo di alcolici (Rapporto Osservasalute, 2025). Queste differenze comportamentali potrebbero contribuire a spiegare le differenze di composizione corporea e il profilo cardiometabolico relativamente più favorevole osservati nella nostra popolazione femminile.

Studi interventistici condotti in giovani con DM1 hanno dimostrato come una maggiore aderenza alla dieta mediterranea si associ a una riduzione significativa di HbA1c e a un miglioramento di parametri lipidici quali HDL e trigliceridi (Güneş Kaya et al., 2024; Levran et al., 2023). Analogamente, studi osservazionali in età pediatrica hanno riportato associazioni favorevoli tra qualità della dieta, stabilità glicemica e controllo metabolico (Rebollo-Román et al., 2024).

Recenti revisioni sistematiche di studi randomizzati hanno confermato che nei pazienti con DM1 l'adozione della dieta mediterranea può associarsi a un miglioramento del controllo glicemico e di alcuni parametri metabolici, pur con una certa eterogeneità dei risultati e con effetti meno evidenti negli adulti rispetto alle popolazioni pediatriche (Zeng et al., 2025). Inoltre, dati recenti suggeriscono un possibile ruolo dell'aderenza alla dieta mediterranea nella modulazione dell'infiammazione sistemica e dell'equilibrio del microbiota intestinale in adulti con DM1, con potenziali implicazioni sul controllo glicemico (Abuqwider et al., 2023; Zeng et al., 2025).

Nel presente studio, non sono emerse differenze significative nei principali parametri metabolici tradizionali tra classi di aderenza, inclusi HbA1c, profilo lipidico, rapporto TG/HDL e indice TyG.

L'assenza di differenze significative nei parametri glico-metabolici tra le classi di aderenza alla dieta mediterranea, così come all'analisi di confronto tra pazienti con e senza eccesso di massa grassa, potrebbe essere spiegata da diversi fattori. In primis, la numerosità ridotta e sbilanciata dei gruppi a confronto potrebbe aver limitato la potenza statistica dell'analisi. Inoltre, nel DM1 il controllo glicemico è fortemente influenzato dalla terapia insulinica, con possibile attenuazione dell'impatto diretto della qualità della dieta sui parametri metabolici a breve termine. Infine, la natura trasversale dello studio e, per quanto concerne la valutazione dietetica, l'utilizzo di uno punteggio semiquantitativo potrebbero non cogliere pienamente l'effetto cumulativo delle abitudini alimentari nel tempo.

Non sono state osservate correlazioni significative tra punteggio totale PREDIMED e parametri di composizione corporea. Questo dato potrebbe indicare che le differenze emergano più chiaramente tra categorie estreme di aderenza piuttosto che lungo un gradiente continuo, oppure riflettere la limitata sensibilità del questionario nel rilevare variazioni quantitative più sottili nella popolazione adulta con DM1. La letteratura recente nel DM1 adulto evidenzia infatti una maggiore solidità delle evidenze relative all'impatto dei pattern alimentari di elevata qualità nutrizionale, in particolare della dieta mediterranea e di modelli alimentari a basso indice glicemico, sugli esiti del controllo glicemico, quali livelli di HbA1c, variabilità glicemica e tempo trascorso nell'intervallo glicemico target (TIR).

Al contrario, le evidenze relative ai parametri di composizione corporea risultano ancora limitate e meno consistenti, soprattutto nella popolazione adulta. (Zeng et al., 2025).

Per quanto riguarda nello specifico la relazione tra dieta mediterranea e composizione corporea nel DM1 adulto, gli studi disponibili risultano attualmente scarsi. La maggior parte delle evidenze si concentra su parametri glicemici o lipidici, mentre le associazioni con distribuzione dell'adiposità o compartimenti corporei sono state indagate in misura più limitata e prevalentemente in popolazioni pediatriche o in contesti interventistici di breve durata. In particolare, alcuni studi hanno riportato che una maggiore aderenza alla dieta mediterranea si associa a una minore adiposità e a un profilo di composizione corporea più favorevole, con una maggiore massa grassa osservata nei soggetti con bassa aderenza (Güneş Kaya et al., 2024), oltre che a un migliore controllo metabolico e a un profilo lipidico più favorevole (Levrán et al., 2023). Pertanto, i risultati del presente studio contribuiscono ad ampliare un ambito ancora poco esplorato nella popolazione adulta con DM1.

Tra i punti di forza del presente studio si annoverano la numerosità della coorte adulta con DM1 e l'approccio integrato clinico-metabolico-dietetico, con particolare attenzione sia all'aderenza al pattern mediterraneo sia ai parametri qualitativi bioimpedenziometrici, in un ambito ancora relativamente poco esplorato nel DM1 in età adulta. Tra i limiti principali figurano la natura trasversale dello studio, che non consente inferenze causali e l'assenza di un gruppo di controllo.

Dal punto di vista metodologico, sebbene la BIA rappresenti una metodica indiretta di valutazione della composizione corporea, meno precisa rispetto a DEXA, essa offre vantaggi rilevanti in termini di semplicità di esecuzione, non invasività e applicabilità in ambito ambulatoriale, rendendola particolarmente adatta a valutazioni ripetute nel follow-up clinico. L'inclusione di parametri quali angolo di fase e rapporto ECW/ICW consente una valutazione qualitativa più articolata del profilo corporeo, includendo aspetti qualitativi e di distribuzione dei compartimenti idrici, in linea con alcune recenti applicazioni nel DM1 adulto (Fenner-Pena et al., 2024; Giardinelli et al., 2025). Analogamente, pur non consentendo una quantificazione dettagliata delle porzioni e frequenze alimentari, il questionario PREDIMED permette una stima sintetica e clinicamente applicabile dell'aderenza a un pattern alimentare di tipo mediterraneo, risultando uno strumento facilmente integrabile nella pratica ambulatoriale.

Infine, è opportuno sottolineare che i dati presentati costituiscono un'analisi preliminare al T0 di uno studio tuttora in corso; pertanto, le associazioni osservate dovranno essere confermate in analisi longitudinali su campioni più ampi e con un periodo di osservazione prolungato.

Nel complesso, i risultati suggeriscono che nel DM1 adulto la valutazione della composizione corporea, in particolare dell'adiposità totale e viscerale, possa integrare la stratificazione del rischio, contribuendo all'identificazione di sottogruppi a maggiore rischio cardiometabolico e potenzialmente suscettibili a interventi mirati. Studi longitudinali saranno necessari per chiarire il ruolo causale dell'adiposità viscerale nello sviluppo di complicanze di malattia e valutare l'impatto di strategie nutrizionali e terapeutiche personalizzate (per esempio in relazione alle differenze di genere osservate) sulla modulazione del fenotipo corporeo in questa popolazione.

6. CONCLUSIONI

Nel presente studio condotto in una coorte di pazienti adulti con DM1, la valutazione della composizione corporea ha evidenziato come l'analisi dei compartimenti adiposi e in particolare dell'adiposità viscerale possa costituire un parametro centrale nella caratterizzazione del profilo cardiometabolico, risultando associata a indici indiretti di insulino-resistenza, comorbidità e complicanze di malattia. Tali associazioni si osservavano in assenza di differenze significative di BMI, confermando i limiti delle sole misure antropometriche tradizionali nella stratificazione del rischio.

La durata di malattia si associava a modificazioni della composizione corporea e a un peggioramento di parametri qualitativi bioimpedenziometrici, suggerendo una possibile evoluzione del fenotipo corporeo nel tempo nel DM1 adulto.

Per quanto riguarda l'aderenza alla dieta mediterranea, una minore qualità del pattern alimentare risultava associata a maggiore adiposità totale e viscerale, pur in assenza di correlazioni lineari significative lungo l'intero intervallo di punteggio PREDIMED.

Nel complesso, i risultati supportano l'utilità di un approccio integrato che includa la valutazione della composizione corporea e del pattern alimentare nella gestione clinica del DM1 adulto, al fine di identificare sottogruppi potenzialmente a maggiore rischio cardiometabolico. L'integrazione sistematica della valutazione della composizione corporea nella pratica clinica potrebbe contribuire a una stratificazione del rischio più accurata rispetto al solo BMI, aprendo la strada a strategie preventive e terapeutiche maggiormente personalizzate. Studi longitudinali saranno necessari per chiarire le relazioni causali osservate e per definire strategie di prevenzione e trattamento maggiormente personalizzate nel DM1.

7. BIBLIOGRAFIA

- Abuqwider, J., Corrado, A., Scidà, G., Lupoli, R., Costabile, G., Mauriello, G., & Bozzetto, L. (2023). Gut microbiome and blood glucose control in type 1 diabetes: a systematic review. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 14).
<https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1265696>
- Averbuch, S., Yackobovitch-Gavan, M., Ben Simon, A., Interator, H., Lopez, A., Borger, O., Laurian, I., Dorfman, A., Chorna, E., Oren, A., Eyal, O., Brener, A., & Lebenthal, Y. (2024). Muscle-to-fat ratio in children and adolescents with type 1 diabetes in predicting glycaemic control and partial clinical remission. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 40(2).
<https://doi.org/10.1002/dmrr.3767>
- Bansal, S., Burman, A., & Tripathi, A. K. (2023). Advanced glycation end products: Key mediator and therapeutic target of cardiovascular complications in diabetes. *World Journal of Diabetes*, 14(8). <https://doi.org/10.4239/wjd.v14.i8.1146>
- Barutta, F., Bellini, S., Canepa, S., Durazzo, M., & Gruden, G. (2021). Novel biomarkers of diabetic kidney disease: current status and potential clinical application. In *Acta Diabetologica* (Vol. 58, Number 7).
<https://doi.org/10.1007/s00592-020-01656-9>
- Battelino, T., Danne, T., Bergenstal, R. M., Amiel, S. A., Beck, R., Biester, T., Bosi, E., Buckingham, B. A., Cefalu, W. T., Close, K. L., Cobelli, C., Dassau, E., Hans DeVries, J., Donaghue, K. C., Dovc, K., Doyle, F. J., Garg, S., Grunberger, G., Heller, S., ... Phillip, M. (2019). Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care*, 42(8). <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>
- Bielka, W., Przekaz, A., Molęda, P., Pius-Sadowska, E., & Machaliński, B. (2024). Double diabetes—when type 1 diabetes meets type 2 diabetes: definition, pathogenesis and recognition. In *Cardiovascular Diabetology* (Vol. 23, Number 1).
<https://doi.org/10.1186/s12933-024-02145-x>
- Brener, A., Hamama, S., Interator, H., Ben Simon, A., Laurian, I., Dorfman, A., Chorna, E., Yackobovitch-Gavan, M., Oren, A., Eyal, O., & Lebenthal, Y. (2023). Sex differences in body composition in youth with type 1 diabetes and its predictive value in cardiovascular disease risk assessment. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 39(1). <https://doi.org/10.1002/dmrr.3584>
- Brunani, A., Perna, S., Soranna, D., Rondanelli, M., Zambon, A., Bertoli, S., Vinci, C., Capodaglio, P., Lukaski, H., & Canello, R. (2021). Body composition assessment using bioelectrical impedance analysis (BIA) in a wide cohort of patients affected with mild to severe obesity. *Clinical Nutrition*, 40(6).
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.04.033>

- Calella, P., Gallè, F., Fornelli, G., Liguori, G., & Valerio, G. (2020). Type 1 diabetes and body composition in youth: A systematic review. In *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* (Vol. 36, Number 1). <https://doi.org/10.1002/dmrr.3211>
- Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. (2021). In *Diabetes Care* (Vol. 44). <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>
- Dahl, A., Jenkins, S., Pittock, S. J., Mills, J., Foster, J., Mckeon, A., & Pittock, S. (2022). Comprehensive Diabetes Autoantibody Laboratory-Based Clinical Service Testing in 6044 Consecutive Patients: Analysis of Age and Sex Effects. *Journal of Applied Laboratory Medicine*, 7(5). <https://doi.org/10.1093/jalm/jfac037>
- Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes-2026. (2026). In *Diabetes care* (Vol. 49, Number 1). <https://doi.org/10.2337/dc26-S007>
- Dominguez-Riscart, J., Buero-Fernandez, N., Garcia-Zarzuela, A., Morales-Perez, C., Garcia-Ojanguren, A., & Lechuga-Sancho, A. M. (2022). Adherence to Mediterranean Diet Is Associated With Better Glycemic Control in Children With Type 1 Diabetes: A Cross-Sectional Study. *Frontiers in Nutrition*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.813989>
- Elendu, C., David, J. A., Udoyen, A.-O., Egbunu, E. O., Ogbuiyi-Chima, I. C., Unakalamba, L. O., Temitope, A. I., Ibhiedu, J. O., Ibhiedu, A. O., Nwosu, P. U., Koroyin, M. O., Eze, C., Boluwatife, A. I., Alabi, O., Okabekwa, O. S., Fatoye, J. O., & Ramon-Yusuf, H. I. (2023). Comprehensive review of diabetic ketoacidosis: an update. *Annals of Medicine & Surgery*, 85(6). <https://doi.org/10.1097/ms9.0000000000000894>
- Elhabashy, S. A., Abdelhaleem, B. A., Madkour, S. S., Kamal, C. M., & Salah, N. Y. (2025). Body Composition and Regional Adiposity in Adolescents With Type 1 Diabetes: Relation to Insulin Resistance, Glycaemic Control and Vascular Complications. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 41(4). <https://doi.org/10.1002/dmrr.70041>
- Elsayed, N. A., Aleppo, G., Aroda, V. R., Bannuru, R. R., Brown, F. M., Bruemmer, D., Collins, B. S., Cusi, K., Hilliard, M. E., Isaacs, D., Johnson, E. L., Kahan, S., Khunti, K., Leon, J., Lyons, S. K., Perry, M. Lou, Prahalad, P., Pratley, R. E., Seley, J. J., ... Gabbay, R. A. (2023). 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*, 46. <https://doi.org/10.2337/dc23-S004>
- Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvadó, J., Covas, M.-I., Corella, D., Arós, F., Gómez-Gracia, E., Ruiz-Gutiérrez, V., Fiol, M., Lapetra, J., Lamuela-Raventos, R. M., Serra-Majem, L., Pintó, X., Basora, J., Muñoz, M. A., Sorlí, J. V., Martínez, J. A., & Martínez-González, M. A. (2018). Retraction and Republication: Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* 2013; 368:1279-90. *New England Journal of Medicine*, 378(25). <https://doi.org/10.1056/nejmc1806491>
- Fenner-Pena, N., Fajardo, V. C., Froes, L., Carvalho, P. A. M., Comim, F. V., Sahade, V., Lauria, M. W., & Torres, H. O. da G. (2024). Phase angle and body

- composition in long-term type 1 diabetes in adults: a comparative study in a Brazilian public reference outpatient clinic. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s13098-024-01485-8>
- Feraco, A., Gorini, S., Camajani, E., Filardi, T., Karav, S., Cava, E., Strollo, R., Padua, E., Caprio, M., Armani, A., & Lombardo, M. (2024). Gender differences in dietary patterns and physical activity: an insight with principal component analysis (PCA). *Journal of Translational Medicine*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05965-3>
- Gesuita, R., Rabbone, I., Marconi, V., De Sanctis, L., Marino, M., Tiberi, V., Iannilli, A., Tinti, D., Favella, L., Giorda, C., Carle, F., & Cherubini, V. (2023). Trends and cyclic variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in two Italian regions over 33 years and during the COVID-19 pandemic. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 25(6). <https://doi.org/10.1111/dom.15024>
- Giandalia, A., Russo, G. T., Ruggeri, P., Giancaterini, A., Brun, E., Cristofaro, M., Bogazzi, A., Rossi, M. C., Lucisano, G., Rocca, A., Manicardi, V., Bartolo, P. Di, Cianni, G. Di, Giuliani, C., & Napoli, A. (2023). The Burden of Obesity in Type 1 Diabetic Subjects: A Sex-specific Analysis From the AMD Annals Initiative. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 108(11). <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad302>
- Giardinelli, S., Lambertini, A. G., Lumaca, A., Boschiero, D., Cavallin, F., Zucchini, S., Malaventura, C., & Suppiej, A. (2025). Bioelectrical impedance analysis of body composition in children and adolescents with type 1 diabetes: a prospective case–control study. *European Journal of Pediatrics*, 184(9). <https://doi.org/10.1007/s00431-025-06401-4>
- Gómez, J. M., Maravall, F. J., Soler, J., & Fernández-castañer, M. (2001). Body composition assessment in type 1 diabetes mellitus patients over 15 years old. *Hormone and Metabolic Research*, 33(11). <https://doi.org/10.1055/s-2001-18688>
- Gong, B., Yang, W., Xing, Y., Lai, Y., & Shan, Z. (2025). Global, regional, and national burden of type 1 diabetes in adolescents and young adults. *Pediatric Research*, 97(2). <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03107-5>
- Gregory, G. A., Robinson, T. I. G., Linklater, S. E., Wang, F., Colagiuri, S., de Beaufort, C., Donaghue, K. C., Magliano, D. J., Maniam, J., Orchard, T. J., Rai, P., & Ogle, G. D. (2022). Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 10(10). [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00218-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00218-2)
- Güneş Kaya, D., Arslan, N., Ayyıldız, F., Bayramoğlu, E., Turan, H., & Ercan, O. (2024). The potential of the Mediterranean diet to improve metabolic control and body composition in youths with Type 1 Diabetes Mellitus. *BMC Endocrine Disorders*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s12902-024-01593-6>
- Hollander, N. H. M. den, & Roep, B. O. (2022). From Disease and Patient Heterogeneity to Precision Medicine in Type 1 Diabetes. In *Frontiers in Medicine* (Vol. 9). <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.932086>

- Holt, R. I. G., Devries, J. H., Hess-Fischl, A., Hirsch, I. B., Kirkman, M. S., Klupa, T., Ludwig, B., Nørgaard, K., Pettus, J., Renard, E., Skyler, J. S., Snoek, F. J., Weinstock, R. S., & Peters, A. L. (2021). The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American diabetes association (ADA) and the European association for the study of diabetes (EASD). *Diabetes Care*, *44*(11). <https://doi.org/10.2337/dci21-0043>
- Ilonen, J., Lempainen, J., & Veijola, R. (2019). The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. In *Nature Reviews Endocrinology* (Vol. 15, Number 11). <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0254-y>
- International Diabetes Federation. (2019). IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium. In *Atlas de la Diabetes de la FID*.
- International Diabetes Federation. (2021). *IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021*. Available at https://Diabetesatlas.Org/Idfawp/Resource-Files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.Pdf.
- Ji, X., Zou, W., Fan, L., Zhou, Z., Zhu, X., & Li, X. (2024). Insulin resistance-related features are associated with cognitive decline: a cross-sectional study in adult patients with type 1 diabetes. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, *16*(1). <https://doi.org/10.1186/s13098-023-01249-w>
- Kahn, S. E., Cooper, M. E., & Del Prato, S. (2014). Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: Perspectives on the past, present, and future. In *The Lancet* (Vol. 383, Number 9922). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62154-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62154-6)
- Kaur, J., & Seaquist, E. R. (2023). Hypoglycaemia in type 1 diabetes mellitus: risks and practical prevention strategies. In *Nature Reviews Endocrinology* (Vol. 19, Number 3). <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00762-8>
- Kawasaki, E. (2023). Anti-Islet Autoantibodies in Type 1 Diabetes. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 24, Number 12). <https://doi.org/10.3390/ijms241210012>
- Khadilkar, A., Oza, C., & Mondkar, S. A. (2023). Insulin Resistance in Adolescents and Youth With Type 1 Diabetes: A Review of Problems and Solutions. In *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes* (Vol. 16). <https://doi.org/10.1177/11795514231206730>
- Kiani, A. K., Medori, M. C., Bonetti, G., Aquilanti, B., Velluti, V., Matera, G., Iaconelli, A., Stuppia, L., Connelly, S. T., Herbst, K. L., & Bertelli, M. (2022). Modern vision of the Mediterranean diet. In *Journal of Preventive Medicine and Hygiene* (Vol. 63, Number 2). <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2S3.2745>
- Kim, S. H., Lee, S. Y., Kim, C. W., Suh, Y. J., Hong, S., Ahn, S. H., Seo, D. H., Nam, M. S., Chon, S., Woo, J. T., Baik, S. H., Park, Y., Lee, K. W., & Kim, Y. S. (2018). Impact of socioeconomic status on health behaviors, metabolic control, and chronic complications in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes and Metabolism Journal*, *42*(5). <https://doi.org/10.4093/dmj.2017.0102>

- Lee, H., Sahin, G. S., Chen, C. W., Sonthalia, S., Cañas, S. M., Oktay, H. Z., Duckworth, A. T., Brawerman, G., Thompson, P. J., Hatzoglou, M., Eizirik, D. L., & Engin, F. (2023). Stress-induced β cell early senescence confers protection against type 1 diabetes. *Cell Metabolism*, 35(12). <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.10.014>
- Lemos, J. R. N., Hirani, K., & von Herrath, M. (2023). Immunological and virological triggers of type 1 diabetes: insights and implications. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 14). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1326711>
- Levrán, N., Levek, N., Sher, B., Mauda-Yitzhak, E., Gruber, N., Afek, A., Monsonego-Ornan, E., & Pinhas-Hamiel, O. (2023). The Mediterranean Diet for Adolescents with Type 1 Diabetes: A Prospective Interventional Study. *Nutrients*, 15(21). <https://doi.org/10.3390/nu15214577>
- Liu, Y., Chen, H., Li, H., Li, L., Wu, J., & Li, H. (2022). Effect and Safety of Adding Metformin to Insulin Therapy in Treating Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus: An Updated Meta-Analysis of 10 Randomized Controlled Trials. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 13). <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.878585>
- Longendyke, R., Grundman, J. B., & Majidi, S. (2024). Acute and Chronic Adverse Outcomes of Type 1 Diabetes. In *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* (Vol. 53, Number 1). <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2023.09.004>
- Maffeis, C., Fierri, I., Morotti, E. *et al.* Relationship between body adiposity and glycemic control in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Diabetol* (2026). <https://doi.org/10.1007/s00592-026-02643-2>
- Minniakhmetov, I., Yalaev, B., Khusainova, R., Bondarenko, E., Melnichenko, G., Dedov, I., & Mokrysheva, N. (2024). Genetic and Epigenetic Aspects of Type 1 Diabetes Mellitus: Modern View on the Problem. In *Biomedicines* (Vol. 12, Number 2). <https://doi.org/10.3390/biomedicines12020399>
- Mittal, R., Camick, N., Lemos, J. R. N., & Hirani, K. (2024). Gene-environment interaction in the pathophysiology of type 1 diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1335435>
- Morgan, N. G. (2024). Insulinitis in human type 1 diabetes: lessons from an enigmatic lesion. In *European Journal of Endocrinology* (Vol. 190, Number 1). <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvae002>
- Mosso, C., Halabi, V., Ortiz, T., & Hodgson, M. I. (2015). Dietary intake, body composition, and physical activity among young patients with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 28(7–8). <https://doi.org/10.1515/jpem-2014-0334>
- Nekoua, M. P., Alidjinou, E. K., & Hober, D. (2022). Persistent coxsackievirus B infection and pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. In *Nature Reviews Endocrinology* (Vol. 18, Number 8). <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00688-1>

- Noori, S., Mirzababaei, A., Abaj, F., Ghaffarian-Ensaf, R., & Mirzaei, K. (2022). Does the Mediterranean diet reduce the odds of diabetic nephropathy in women? A case-control study. *Frontiers in Nutrition*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.984622>
- Ogle, G. D., Gregory, G. A., Wang, F., Robinson, T. I., Maniam, J., Magliano, D. J., & Orchard, T. J. (2023). The T1D Index: Implications of Initial Results, Data Limitations, and Future Development. In *Current Diabetes Reports* (Vol. 23, Number 10). <https://doi.org/10.1007/s11892-023-01520-4>
- Olesen, S. S., Toledo, F. G. S., & Hart, P. A. (2022). The spectrum of diabetes in acute and chronic pancreatitis. In *Current Opinion in Gastroenterology* (Vol. 38, Number 5). <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000864>
- Ong, K. L., Stafford, L. K., McLaughlin, S. A., Boyko, E. J., Vollset, S. E., Smith, A. E., Dalton, B. E., Duprey, J., Cruz, J. A., Hagins, H., Lindstedt, P. A., Aali, A., Abate, Y. H., Abate, M. D., Abbasian, M., Abbasi-Kangevari, Z., Abbasi-Kangevari, M., ElHafeez, S. A., Abd-Rabu, R., ... Vos, T. (2023). Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*, 402(10397). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01301-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01301-6)
- Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane. Rapporto Osservasalute 2025. Roma: Università Cattolica del Sacro Cuore; <https://osservatoriosullasalute.it/osservasalute/rapporto-osservasalute-2025>
- Oza, C., Mondkar, S., Shah, N., More, C., Khadilkar, V., & Khadilkar, A. (2023). A pilot study to assess effect of metformin therapy on prevention of double diabetes in indian adolescents with type-1 diabetes. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 27(3). https://doi.org/10.4103/ijem.ijem_46_23
- Pathak, V., Mishra, I., Baliarsinha, A. K., & Choudhury, A. K. (2022). Prevalence of Insulin Resistance in Type 1 Diabetes Mellitus and Its Correlation with Metabolic Parameters: The Double Trouble. *Eurasian Journal of Medicine*, 54(2). <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2022.21039>
- Potter, A. W., Chin, G. C., Looney, D. P., & Friedl, K. E. (2025). Defining Overweight and Obesity by Percent Body Fat Instead of Body Mass Index. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 110(4). <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae341>
- Rebollo-Román, Á., Tabernero-Urbieta, M. C., Villaécija, J., & Luque-Salas, B. (2024). Mediterranean diet adherence and glycemic control in children and adolescents with type 1 diabetes. *European Journal of Pediatrics*, 183(1). <https://doi.org/10.1007/s00431-023-05325-1>
- Rubino, F., Cummings, D. E., Eckel, R. H., Cohen, R. V., Wilding, J. P. H., Brown, W. A., Stanford, F. C., Batterham, R. L., Farooqi, I. S., Farpour-Lambert, N. J., le Roux, C. W., Sattar, N., Baur, L. A., Morrison, K. M., Misra, A., Kadowaki, T., Tham, K. W., Sumithran, P., Garvey, W. T., ... Mingrone, G. (2025). Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. In *The Lancet Diabetes and Endocrinology* (Vol. 13, Number 3). [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00316-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00316-4)

- Sachdeva, M. M. (2021). Retinal Neurodegeneration in Diabetes: an Emerging Concept in Diabetic Retinopathy. In *Current Diabetes Reports* (Vol. 21, Number 12). <https://doi.org/10.1007/s11892-021-01428-x>
- Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., Colagiuri, S., Guariguata, L., Motala, A. A., Ogurtsova, K., Shaw, J. E., Bright, D., & Williams, R. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 157. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU). Piramide alimentare della dieta mediterranea <https://sinu.it>
- Società Italiana di Endocrinologia (SIE). Questionario PREDIMED per la valutazione dell'aderenza alla dieta mediterranea <https://www.societaitalianadiendocrinologia.it>
- Shankar, P. S., & V Jali, M. (2025). Standards of Care in Diabetes-2025. *RGUHS Journal of Medical Sciences*, 15(1). https://doi.org/10.26463/rjms.15_1_12
- Simental-Mendía, L. E., & Guerrero-Romero, F. (2020). The correct formula for the triglycerides and glucose index. In *European Journal of Pediatrics* (Vol. 179, Number 7). <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03644-1>
- Steenackers, N., Feldman, A. N., Mathieu, C., Rosen, J., Soderberg, J., Al-Ozairi, E., le Roux, C. W., & Van der Schueren, B. (2024). The double burden: Navigating type 1 diabetes and obesity. In *Clinical Obesity* (Vol. 14, Number 3). <https://doi.org/10.1111/cob.12645>
- Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B. B., Stein, C., Basit, A., Chan, J. C. N., Mbanya, J. C., Pavkov, M. E., Ramachandaran, A., Wild, S. H., James, S., Herman, W. H., Zhang, P., Bommer, C., Kuo, S., Boyko, E. J., & Magliano, D. J. (2022). IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 183. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- Tas, E., Movva, S., Muzumdar, U., & Libman, I. (2025). Sex-Based Differences in BMI and LDL-C Trajectories Following Type 1 Diabetes Diagnosis in Youth. *Pediatric Diabetes*, 2025(1). <https://doi.org/10.1155/pedi/7996152>
- Thompson, P. J., Pipella, J., Rutter, G. A., Gaisano, H. Y., & Santamaria, P. (2023). Islet autoimmunity in human type 1 diabetes: initiation and progression from the perspective of the beta cell. In *Diabetologia* (Vol. 66, Number 11). <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05970-z>
- Tsichlaki, S., Koumakis, L., & Tsiknakis, M. (2022). Type 1 Diabetes Hypoglycemia Prediction Algorithms: Systematic Review. *JMIR Diabetes*, 7(3). <https://doi.org/10.2196/34699>
- Van der Schueren, B., Ellis, D., Faradji, R. N., Al-Ozairi, E., Rosen, J., & Mathieu, C. (2021). Obesity in people living with type 1 diabetes. In *The Lancet Diabetes and*

Endocrinology (Vol. 9, Number 11). [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00246-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00246-1)

- Van Heck, J. I. P., Ajie, M., Joosten, L. A. B., Tack, C. J., & Stienstra, R. (2025). Circulating inflammatory proteins are elevated in type 1 and type 2 diabetes and associated to complications. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 27(2). <https://doi.org/10.1111/dom.16066>
- Vergès, B. (2024). Cardiovascular disease in type 1 diabetes, an underestimated danger: Epidemiological and pathophysiological data. In *Atherosclerosis* (Vol. 394). <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.005>
- Wentworth, J. M., Bediaga, N. G., Giles, L. C., Ehlers, M., Gitelman, S. E., Geyer, S., Evans-Molina, C., & Harrison, L. C. (2019). Beta cell function in type 1 diabetes determined from clinical and fasting biochemical variables. *Diabetologia*, 62(1). <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4722-z>
- WHO. (2025). *Obesity and overweight. WHO Fact Sheet*. WHO Fact Sheets.
- Witkam, R., Gwinnutt, J. M., Humphreys, J., Gandrup, J., Cooper, R., & Verstappen, S. M. M. (2021). Do associations between education and obesity vary depending on the measure of obesity used? A systematic literature review and meta-analysis. In *SSM - Population Health* (Vol. 15). <https://doi.org/10.1016/j.ssmph.2021.100884>
- Xie, Y., Shi, M., Ji, X., Huang, F., Fan, L., Li, X., & Zhou, Z. (2023). Insulin resistance is more frequent in type 1 diabetes patients with long disease duration. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 39(6). <https://doi.org/10.1002/dmrr.3640>
- Yang, X., Chai, M., & Lin, M. (2024). Proportion of vitamin D deficiency in children/adolescents with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatrics*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-024-04683-5>
- Zaitoon, H., Khalil, H., Cohen-Sela, E., Eyal, O., Interator, H., Oren, A., Laurian, I., Dorfman, A., Chorna, E., Lebenthal, Y., & Brenner, A. (2025). Seasonal Variations in HbA1c and Body Composition: A Sex-Specific Analysis in Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 41(4). <https://doi.org/10.1002/dmrr.70047>
- Zajec, A., Trebušak Podkrajšek, K., Tesovnik, T., Šket, R., Čugalj Kern, B., Jenko Bizjan, B., Šmigoc Schweiger, D., Battelino, T., & Kovač, J. (2022). Pathogenesis of Type 1 Diabetes: Established Facts and New Insights. In *Genes* (Vol. 13, Number 4). <https://doi.org/10.3390/genes13040706>
- Zawada, A., Naskręt, D., Matuszewska, E., Kokot, Z., Grzymisławski, M., Zozulińska-Ziółkiewicz, D., Dobrowolska, A., & Matysiak, J. (2021). Maldi-tof protein profiling reflects changes in type 1 diabetes patients depending on the increased amount of adipose tissue, poor control of diabetes and the presence of chronic complications. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(5). <https://doi.org/10.3390/ijerph18052263>

- Zeng, J., Beck, M., Barouti, A. A., Löfvenborg, J. E., Carlsson, S., & Lampousi, A. M. (2025). Effects of different dietary patterns on glucose management in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *EClinicalMedicine*, 83. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2025.103222>
- Zhang, H., Colclough, K., Gloyn, A. L., & Pollin, T. I. (2021). Monogenic diabetes: A gateway to precision medicine in diabetes. In *Journal of Clinical Investigation* (Vol. 131, Number 3). <https://doi.org/10.1172/JCI142244>
- Zhou, Z., Liu, Q., Zheng, M., Zuo, Z., Zhang, G., Shi, R., & Wu, T. (2024). Comparative study on the predictive value of TG/HDL-C, TyG and TyG-BMI indices for 5-year mortality in critically ill patients with chronic heart failure: a retrospective study. *Cardiovascular Diabetology*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02308-w>
- Zhu, H., Ding, G., Liu, X., & Huang, H. (2023). Developmental origins of diabetes mellitus: Environmental epigenomics and emerging patterns. In *Journal of Diabetes* (Vol. 15, Number 7). <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13403>
- Zierle-Ghosh, A., & Jan, A. (2022). Physiology, Body Mass Index - StatPearls - NCBI Bookshelf. In *NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health*.