

UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

Università degli Studi di Padova

Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino

Corso di dottorato di ricerca in Medicina dello sviluppo

e scienze della programmazione sanitaria

Curriculum: Oncoematologia, Genetica, Malattie rare e medicina predittiva

CICLO: XXXV

**Funzioni cognitive e controllo glicemico: evidenze dallo studio di pazienti  
pediatrici con diabete mellito tipo 1 e bambini prematuri**

**Cognitive function and glycemic control: Evidence from the study of pediatric  
patients with type 1 diabetes and preterm infants**

**Coordinatore:** Ch.mo Prof. Gianni Bisogno

**Supervisore:** Ch.mo Prof. Carlo Giaquinto

**Co-Supervisore:** Ch.ma Prof.ssa Sabrina Brigadoi

**Dottoranda:** Dott.ssa Maria Cusinato

Anno accademico: 2021/2022



*Ai pazienti,  
e alle loro domande  
che sanno aprire strade*



## Abstract

Premessa: Le funzioni esecutive sono funzioni cognitive di ordine superiore che includono le capacità di inibizione, memoria di lavoro e flessibilità cognitiva e rivestono un ruolo essenziale per la salute psicofisica dell'individuo. Lo sviluppo di queste funzioni è legato alla maturazione delle strutture corticali e sottocorticali che ne costituiscono substrato neurale. Il cervello attraversa nel corso dell'età - gestazionale prima ed evolutiva poi - il massimo della propria maturazione. Problemi di natura metabolica, come una mancata regolazione dell'omeostasi glucidica e livelli anormalmente alti di glucosio nel sangue, costituiscono fattori di rischio per il neurosviluppo. Due popolazioni cliniche in particolare sono esposte ad esiti sfavorevoli in termini di funzionamento cognitivo e neurosviluppo a causa di episodi di ipoglicemie e iperglicemie: il neonato prematuro e il paziente con diabete mellito tipo 1 in età pediatrica. L'uso delle recenti tecnologie di monitoraggio della glicemia in continuo (CGM) permette l'individuazione precoce di episodi di ipoglicemia e iperglicemia e si è dimostrato promettente al fine di migliorare l'andamento glicemico.

Se molto è stato visto e dimostrato per quanto riguarda gli esiti in termini di controllo glicometabolico, controversi sono gli esiti in termini di *outcome* di qualità di vita e modeste sono le evidenze circa gli *outcome* sul neurosviluppo e adattamento psicosociale dell'uso dei CGM. Sono stati pertanto condotti due studi su queste popolazioni cliniche.

Obiettivo: indagare la validità dell'utilizzo precoce dei sistemi di monitoraggio della glicemia in continuo CGM al fine di prevenire poveri *outcome* in termini di neurosviluppo e di funzioni esecutive nelle due popolazioni cliniche: bambini nati prematuri e bambini/ragazzi con Diabete Mellito Tipo 1 (DM1).

Risultati: Per quanto concerne la popolazione di neonati prematuri i risultati evidenziano *outcome* migliori in termini di comunicazione recettiva ed espressiva nei bambini con più

bassa variabilità glicemica nelle prime due settimane di vita ( $p=0.016$ ). Inoltre, una funzionalità migliore del sistema attentivo nei bambini con più alta percentuale di Time in Range (TIR) nelle prime settimane dopo la nascita ( $p=0.011$ ).

Per quanto concerne la popolazione di bambini e ragazzi con DM1, i dati del presente studio mostrano che pazienti preadolescenti e adolescenti con sistemi di monitoraggio della glicemia integrati con pompe di insulina a sistema ibrido chiuso mostrano una migliore flessibilità cognitiva e velocità di elaborazione ( $p=0.006$ ) rispetto ai pari in terapia multiniettiva, parimenti evidenziano livelli più elevati di TIR, più bassi di TAR e una più elevata Qualità di Vita.

Conclusioni: I risultati suggeriscono che un utilizzo precoce di sistemi di monitoraggio glicemico possano essere utili al fine di proteggere le funzioni esecutive e il neurosviluppo. Lo studio suggerisce la necessità di svolgere screening neuropsicologici e psicologici frequenti nelle due popolazioni analizzate al fine di intercettare precocemente eventuali problematiche a carico del sistema neuro-cognitivo ed affettivo e permettere un precoce intervento agendo positivamente nella traiettoria di sviluppo.

## **Abstract**

Background: Executive functions are higher-level cognitive skills, including inhibition, working memory and cognitive flexibility. They play an essential role in the psychophysical health of the individual. The development of these functions is linked to the maturation of the cortical and subcortical structures, that constitute their neural substrate. During the gestational age and developmental age, the brain reaches the maximum of its maturation. Metabolic problems, such as impaired regulation of glucose homeostasis and abnormally high blood glucose levels, represent risk factors for neurodevelopment. Two particular clinical populations are exposed to adverse outcomes

in terms of cognitive functioning and neurodevelopment, due to episodes of hypoglycemia and hyperglycemia: preterm infants and youths with type 1 diabetes. The use of recent continuous glucose monitoring (CGM) technologies allows early detection of hypoglycemia and hyperglycemia episodes and has shown promising results improving glycemic control.

The outcomes in terms of glycometabolic control appear to be clarified and demonstrated. On the contrary, the outcomes in terms of quality of life are still controversial as well as the evidence regarding the outcomes on neurodevelopment and psychosocial adaptation of the use of CGMs. Therefore, two studies were conducted in these clinical populations. Aim: investigate the validity of the early use of CGM, in order to prevent poor outcomes in terms of both neurodevelopment and executive functions development, in the two clinical populations: preterm infants and youths with type 1 diabetes.

Results: regarding preterm infants population, the results show better outcomes in terms of receptive and expressive communication in children with lower glycemic variability during the first two weeks of life ( $p=0.016$ ). Furthermore, a better function of the attentional system in children with higher percentage of Time in Range (TIR) during the two weeks after the birth ( $p=0.011$ ).

Concerning the population of children with type 1 diabetes, data from the present study show that preadolescent and adolescent patients with glucose monitoring systems integrated with hybrid closed-loop pump show improved cognitive flexibility and processing speed ( $p= 0.006$ ), compared to peers in multi daily injection therapy. In the same time, they show higher levels of TIR, lower TAR, and a higher quality of life.

Conclusions: The results suggest that early use of continuous glucose monitoring systems may positively affect executive functions and neurodevelopment. Moreover, the study suggests the need to perform frequent neuropsychological and psychological screenings in the two populations analyzed, in order to early detect possible neuro-cognitive and

affective problems, and to allow early intervention, with positive effects on the development trajectory.



## INDICE

INTRODUZIONE .....	13
CAPITOLO I Funzioni esecutive e monitoraggio glicemico.....	15
1.1 - Le funzioni esecutive .....	15
1.2 – Classificazione delle funzioni esecutive.....	17
1.3 - Correlati neurali delle funzioni esecutive .....	20
1.4 - I precursori delle funzioni esecutive .....	23
1.5 - Modello delle Funzioni Esecutive di Miyake et. Al. (2000).....	36
1.6 - Funzioni esecutive e variabili psicologiche .....	39
1.7 - Monitoraggio glicemico .....	41
1.8 - Sistemi di monitoraggio della glicemia.....	42
1.8.1 - Glicemia capillare (SMBG) .....	42
1.8.2 - Monitoraggio in continuo della glicemia (CGM) .....	43
1.9 - Glicemia e sviluppo cerebrale.....	47
1.10 - Prematurità: classificazione ed epidemiologia.....	50
1.10.1 - Conseguenze neurologiche della nascita pretermine .....	52
1.10.2 - Effetti della prematurità sullo sviluppo cognitivo, del linguaggio e motorio .....	54
1.10.3 - Impatto della glicemia nei bambini nati pretermine.....	57
1.11 - Diabete mellito: definizione e classificazione.....	60
1.11.1 - Epidemiologia del Diabete mellito di tipo 1 .....	61
1.11.2 - Eziopatogenesi .....	62
1.11.3 - Terapia del DMT1 .....	63

1.11.4 - Complicanze acute e croniche del DMT1 .....	65
1.11.5 - Impatto del diabete sullo sviluppo neurocognitivo .....	66
1.11.6 - Aspetti psicologici.....	69
1.11.7 - Aspetti psicologici della famiglia.....	73
<b>CAPITOLO II Babyglucolight study .....</b>	<b>75</b>
Introduzione.....	75
2.1 - Disegno di studio.....	77
2.2 - Ipotesi .....	78
2.3 - Partecipanti.....	80
2.4 - Materiali e Metodi.....	82
2.4.1 - Scale Bayley.....	82
2.4.2 - Paradigma “Gap-Overlap” .....	83
2.4.3 - Paradigma Simultaneous Stream Change Detection Task .....	86
2.4.4 - Codifica delle saccadi .....	88
2.5 - Analisi dei dati .....	91
2.6 - Risultati .....	92
2.7 - Discussione .....	95
<b>CAPITOLO III Funzioni esecutive e adattamento psicologico di bambini e adolescenti con DMT1 e dei loro genitori: impatto sul controllo glicometabolico.....</b>	<b>100</b>
Introduzione.....	100
3.1 - Disegno di studio.....	102
3.2 - Ipotesi e risultati attesi.....	103
3.3 - Procedura.....	105

3.4 - Partecipanti.....	106
3.5 – Materiali e metodi.....	107
3.5.1 - Strumenti .....	107
3.6 - Risultati .....	117
3.7 - DISCUSSIONE.....	126
CAPITOLO IV Considerazioni finali.....	135
4.1 - Tecnologie di monitoraggio glicemico: sviluppo e orizzonti.....	135
4.2 - Limiti.....	138
4.3 - Direzioni future .....	140
4.4 - Conclusioni .....	141
Bibliografia.....	143
Appendice.....	183
Ringraziamenti .....	193



## INTRODUZIONE

Le funzioni esecutive (FE) sono meccanismi di controllo dominio generali preposti alla modulazione di molteplici sottoprocessi cognitivi implicati nella regolazione delle dinamiche sottese alla cognizione umana (Miyake et al., 2000a). Queste abilità rivestono un ruolo essenziale per la nostra salute psicofisica e costituiscono le fondamenta per un corretto sviluppo cognitivo, sociale e psicologico.

Lo sviluppo delle funzioni esecutive è strettamente relato alla maturazione delle strutture corticali e sottocorticali che si suppone costituiscano il loro substrato neurale. Il cervello attraversa nel corso della età - gestazionale prima ed evolutiva poi - il massimo della propria maturazione.

I problemi di natura metabolica, come una mancata regolazione dell'omeostasi glucidica e livelli anormalmente alti di glucosio nel sangue, si delineano essere importanti fattori di rischio per il neurosviluppo.

Due popolazioni cliniche in particolare sono esposte ad esiti sfavorevoli in termini di funzionamento cognitivo e neurosviluppo a causa di anormali livelli di glucosio nel sangue: il neonato prematuro e il paziente con diabete mellito tipo 1 in età pediatrica.

Il recente sviluppo di tecnologie di monitoraggio della glicemia in continuo (sensori CGM) ha da una parte facilitato l'accesso al dato glicemico, dall'altra favorito il perseguimento di maggiore tempo trascorso nel range euglicemico e dato la possibilità di intercettare precocemente episodi di ipoglicemia e iperglicemia al fine di trattarli prontamente in diverse popolazioni cliniche.

Da queste considerazioni nasce il presente lavoro di tesi che mira ad osservare l'effetto dell'utilizzo delle tecnologie di monitoraggio della glicemia sugli esiti del neurosviluppo con particolare focus sulle funzioni cognitive attentive ed esecutive mediante un approccio *life span*.

Nel primo capitolo vengono descritte le funzioni esecutive intese come funzioni cognitive superiori. Nello specifico viene posto l'accento sul loro sviluppo nell'arco della vita, in particolare nel corso dell'età evolutiva. Successivamente viene descritto il controllo glicometabolico e i sistemi di monitoraggio della glicemia, nonché le implicazioni delle glicemie sullo sviluppo cerebrale. In ultima analisi vengono introdotte le due popolazioni di studio nelle loro caratteristiche epidemiologiche, cliniche e psicologiche. Segnatamente viene prima illustrato il fenomeno della prematurità e dello sviluppo cerebrale, cognitivo, del linguaggio e motorio del neonato prematuro; ed in secondo luogo viene descritto il Diabete mellito tipo 1 nelle sue caratteristiche di cronicità, impatto neurologico e psicologico per il bambino che ne è affetto con attenzione alle implicazioni di questa malattia sul nucleo familiare.

Il secondo capitolo è dedicato alla ricerca "Babyglucolight", studio randomizzato controllato svolto presso la Terapia Intensiva Neonatale dell'Azienda Ospedale Università di Padova. Viene descritta la procedura ed il disegno di studio nonché vengono esposti i risultati preliminari del primo follow-up neuropsicologico avvenuto a 12 mesi di età corretta.

Il terzo capitolo è dedicato alla ricerca sulle funzioni esecutive nel bambino e adolescente con Diabete Mellito Tipo 1, svolto presso la UOSD Diabetologia Pediatrica e Malattie Metaboliche dell'Età Evolutiva dell'Azienda Ospedale Università di Padova e la SOD Diabetologia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria delle Marche, Presidio Salesi Ancona. Dopo averne descritto procedura e disegno di studio, vengono descritti i risultati emersi dalla raccolta dati sinora svolta.

Il quarto capitolo mira ad osservare le implicazioni sulla salute derivanti dall'utilizzo delle tecnologie come il monitoraggio della glicemia in continuo.

# CAPITOLO I

## Funzioni esecutive e monitoraggio glicemico

### 1.1 - LE FUNZIONI ESECUTIVE

Con il termine “funzioni esecutive” (FE), introdotto da Muriel Lezack nel 1983, ci riferiamo a un “concetto ombrello” atto a descrivere un insieme di abilità cognitive e comportamentali interconnesse tra loro responsabili di attività intenzionali, finalizzate e adattive (V. A. Anderson et al., 2002). Esse rappresentano il livello più elevato del funzionamento cognitivo umano nelle sue funzioni di intelletto, pensiero, autocontrollo e interazione sociale.

In particolare, le funzioni esecutive sono responsabili della coordinazione delle azioni volte al perseguimento di uno scopo -dalla selezione dell’obiettivo, alla pianificazione, all’avvio dell’attività- e dell’autoregolazione comportamentale ed emotiva, passando per la focalizzazione dell’attenzione fino all’utilizzo di feedback di risposta.

Rappresentano un gruppo di funzioni cognitive *top-down*, definite come processi cognitivi di ordine superiore che supportano la risoluzione di situazioni complesse (Jurado & Rosselli, 2007) mediante processi cognitivi sottostanti, tra cui la soppressione di risposte automatiche e dominanti, la formazione di una rappresentazione interna degli stimoli coadiuvata dalla codifica e ritenzione in memoria delle informazioni rilevanti e infine la pianificazione strategica e flessibile di sequenze comportamentali in vista dello scopo da raggiungere (Vicari, S., et al., 2017)..

Costituiscono dunque abilità indispensabili per affrontare situazioni nuove e mettere in atto nuove sequenze di comportamento in risposta a richieste contestuali e ambientali; inoltre permettono all’uomo di rielaborare il passato, manipolare informazioni presenti ed esercitare un controllo sulle attività future (Marzocchi, G.M., Valagussa, S., 2011).

La ricerca sulle F.E. affonda le radici negli studi di neuropsicologia di pazienti con danni a carico del lobo frontale. È infatti noto come i pazienti con danni neurologici di origine traumatica, vascolare o neurodegenerativa a carico del lobo frontale, evidenzino gravi problemi nel controllo e nella regolazione del comportamento, nonché in alcune aree del funzionamento della vita quotidiana. Tra gli studi di caso singolo di maggior risonanza, si annovera la nota vicenda di Phineas Gage (Lebanon, 08.07.1823 – San Francisco, 21.05.1860), operaio ferroviario statunitense, che fu vittima di un incidente sul lavoro in occasione del quale a seguito di un'esplosione accidentale di polvere da sparo, il ferro di pigiatura che egli stava utilizzando venne proiettato in aria trafiggendogli la parte anteriore del cranio. Nonostante la distruzione di gran parte del lobo frontale sinistro, l'incidente, sebbene non costò la vita a Gage, ebbe rilevanti effetti sulla sua personalità e sul suo comportamento.

Ad ogni modo, benché alcuni dei pazienti con danni neurologici di tale natura presentino buone prestazioni in relazione a diversi compiti cognitivi, come nelle scale di valutazione del QI (Damasio, 2006), essi presentano cadute specifiche in alcuni compiti esecutivi complessi, quali la flessibilità cognitiva, indagata mediante Wisconsin Card Sorting Test (WCST), e la pianificazione, indagata mediante la Torre di Londra (Miyake et al., 2000b).

Negli ultimi anni, lo studio sullo sviluppo delle F.E. ha suscitato un crescente interesse scientifico, determinando – anche al tempo in cui si scrive – un sempre maggiore grado di espansione e perfezionamento nel campo delle neuroscienze cognitive per quanto concerne linee di ricerca e risultati empirici in questa direzione. Tale rinnovata attenzione per lo sviluppo delle F.E. ha incontrato nuovo interesse scientifico (Poletti, 2009) grazie ai promettenti studi di neuroimmagine, che hanno disvelato i cambiamenti che avvengono nello sviluppo cerebrale durante l'infanzia e l'adolescenza.

Per molto tempo, lo studio delle F.E. si era invero focalizzato sulla popolazione adulta, in ossequio alle diffuse, quanto radicate, teorie secondo cui i danni frontali in età evolutiva



potessero mostrare le loro conseguenze solo in età adulta (Marzocchi & Schweiger, 2008).

Distaccandosi dalla tendenza passata, attualmente lo studio delle F.E., ha posto un focus particolare verso i soggetti in età evolutiva, evidenziando il favore e richiamando l'attenzione della comunità scientifica, alla luce del ruolo di marcata intenzionalità che oggi si attribuisce al bambino quale individuo inserito all'interno del proprio ambiente relazionale.

## **1.2 – CLASSIFICAZIONE DELLE FUNZIONI ESECUTIVE**

La letteratura è ormai concorde nel ritenere che siano tre le FE centrali ossia la memoria di lavoro (*working memory* WM), la flessibilità cognitiva (chiamata anche *set shifting*, flessibilità mentale o *mental set shifting*) e l'inibizione, definita anche controllo inibitorio, che al suo interno include autocontrollo (inibizione comportamentale) e controllo delle interferenze (attenzione selettiva) (Miyake et al., 2000b).

Occorre chiarire che differenti autori identificano e includono all'interno del costrutto delle F.E. anche altre funzioni ed abilità. Tra i processi cognitivi più frequentemente categorizzati come tali si possono annoverare i seguenti 6 domini: la *working memory*, l'inibizione, la pianificazione, la flessibilità, la supervisione e l'autoregolazione.

Difatti, gli studiosi nel corso degli anni hanno proposto differenti modelli per spiegare questo costrutto, partendo da modelli unitari e modulari che intendono le FE come un'unica struttura gerarchica *top-down* che presiede ad alcune sotto abilità interrelate tra loro, sino ai modelli multi-componenziali, in cui le FE sono definite come un insieme di diversi sottocomponenti dissociabili, che presentano traiettorie evolutive differenti (Diamond 2012).

Baddley e Shallice (1998) hanno proposto un modello unitario secondo il quale vi sarebbe un unico sistema esecutivo centrale della memoria di lavoro o un sistema supervisore attentivo localizzato nei lobi frontali, che governa i diversi sottoprocessi coinvolti.

Altri autori, come Posner e Rothbart, riprendendo questo modello, hanno studiato il cambiamento che avviene durante lo sviluppo delle FE dai due ai sei anni, individuando una sovrapposizione tra il sistema attentivo centrale e le FE. In particolare, nei loro studi hanno riscontrato che tra i 2 e i 5 anni si osserva un miglioramento nella capacità di risolvere conflitti e tale abilità migliora ulteriormente entro i 7 anni, età nella quale i bambini ottengono un livello di prestazione pari a quello degli adulti in un compito di risoluzione di conflitto nel quale sono implicati processi di allerta, orientamento e capacità esecutiva (*Attention Network Test*).

Ulteriori studi condotti su bambini hanno dimostrato che le FE risultino indifferenziate a 3 anni, mentre intorno ai 5 anni cominciano a differenziarsi (Wiebe et al., 2011; Miller et al., 2012; Lee, Bull e Ho, 2013), in linea con quanto asserisce Karmiloff-Smith (1995) nella sua teoria neuro-costruttivista della modularizzazione progressiva delle funzioni cognitive, secondo cui attraverso un processo di epigenesi probabilistica le funzioni cognitive, in un primo momento generali e indifferenziate, progressivamente si specializzano secondo processi filogenetici (*experience expectant*) e ontogenetici (*experience dependent*). Studi anatomico-funzionali e di neuroimaging confermano che nel funzionamento delle FE non sono coinvolti solo i lobi frontali, bensì anche altre regioni corticali, sottocorticali ed il tronco encefalico (Alvarez & Emory, 2006).

Per quanto concerne i modelli multi-componenziali, Adele Diamond ha proposto una classificazione delle FE sulla base del tipo di elaborazione in cui sono coinvolte, distinguendole in *cold functions*, implicate nei processi di pianificazione meramente cognitivi di pianificazione e organizzazione di sequenze di azioni e comportamenti e *hot functions*, maggiormente coinvolte nell'elaborazione di aspetti sociali, morali ed affettivi.

In particolare, dai suoi studi emerge un differente pattern di attivazione dei circuiti cerebrali a seconda del tipo di elaborazione che siamo chiamati ad effettuare: nelle situazioni che richiedono l'elaborazione, inibizione o giudizio di stati emotivi, affettivi e sociali si attivano aree prefrontali mesiali, più interne, mentre nell'elaborazione di compiti cognitivi vi è un'attivazione dei lobi frontali che si parcellizza e diversifica a seconda della tipologia di informazione da elaborare.

Tali prospettive e classificazioni sono state messe a confronto nel tentativo di pervenire ad un modello integrato che riuscisse a spiegare l'eterogeneità dei risultati ottenuti in letteratura.

Il modello attualmente più accreditato, che è riuscito in questo tentativo e ha trovato maggiore consenso in letteratura, è quello proposto da Miyake e colleghi (2012), i quali, attraverso un'analisi fattoriale condotta sugli studi da loro effettuati, hanno evidenziato la presenza di un meccanismo comune generale, dissociabile in maniera parziale in tre variabili indipendenti (inibizione, memoria di lavoro e *set-shifting*) che non dipendono dal tipo di compito (numerico, verbale, ecc.) ma che contemporaneamente sono in lieve misura correlate tra loro.

In conclusione, le evidenze più recenti sostengono che le FE sono fortemente interrelate, ma contemporaneamente raggiungono una maggiore indipendenza nei loro sottodomini se si escludono le variabili latenti comuni (Duncan et al., 1997; Friedman e Miyake, 2017; Teuber, 1972), sono ereditabili (Friedman et al., 2011) e attivano circuiti neurali sia generali che specifici, con pattern di connettività differenti a seconda delle differenze individuali (Niendam et al., 2012; Nee et al., 2013)

### 1.3 - CORRELATI NEURALI DELLE FUNZIONI ESECUTIVE

Breve digressione merita la struttura fisiologica all'interno della quale traggono origine le reti neurali enucleabili quali funzioni esecutive.

L'area cerebrale deputata ai compiti esecutivi, ovvero ad esercitare le funzioni cognitive di ordine superiore, è costituita dal lobo frontale del cervello, che rappresenta la parte encefalica maggiormente sviluppata nell'uomo rispetto ad altri primati.

Pertanto, per garantire il pieno e corretto funzionamento dei compiti esecutivi, presupposto necessario ed essenziale è l'integrità del lobo frontale, così come dei circuiti corticali e sottocorticali ad esso correlati.

Si consideri a tal proposito, come la corteccia prefrontale assolve ai processi cognitivi, motivazionali ed emotivi mediante tre circuiti (Fig.1):

- Il circuito dorso-laterale (Area 8, 9 e 46 di Brodmann);
- Il circuito ventro-mediale (Area 44, 45, 47 di Brodmann);
- Il circuito orbito-frontale (Area 10, 11 di Brodmann).

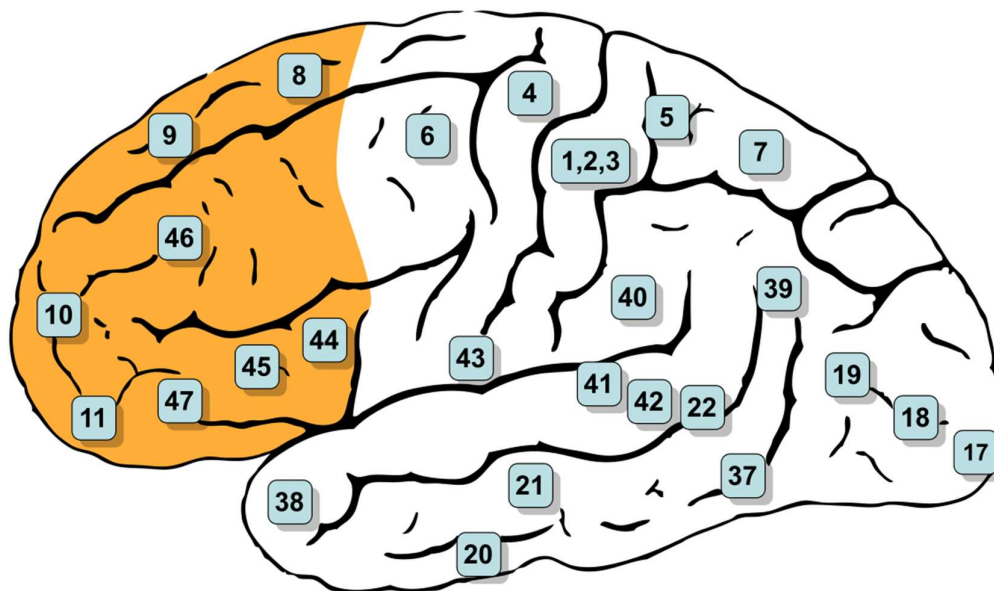


Figura 1. Aree anatomo-funzionali sottese alle FE: circuito dorso-laterale (Aree 8,9 e 46 di Brodmann), circuito ventro-mediale (Aree 44,45 e 47 di Brodmann) e circuito orbito-frontale (Aree 10 e 11 di Brodmann).

Il primo circuito, dorso-laterale, rappresenta il substrato neurale cruciale nella declinazione della maggior parte dei compiti esecutivi, ossia i compiti di pianificazione, memoria di lavoro, flessibilità cognitiva ed inibizione.

Corrisponde alla corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) e dal punto di vista cito-architettonico comprende le aree 8, nota anche come *frontal eye field (FEF)*, che riveste un ruolo importante nel controllo dell'attenzione visiva e dei movimenti saccadici, 9, e 46 di Brodmann che occupa un terzo della circonvoluzione frontale media, localizzate rispettivamente nel giro frontale superiore e nel giro frontale medio della corteccia dorsolaterale (Petrides & Pandya, 2002).

Studi fMRI hanno osservato che ad esempio l'area 9 di Brodman si attiva in compiti di memoria a breve termine, nell'automatismo delle risposte, attenzione uditiva verbale, nella capacità di comprendere le intenzioni degli altri, nei compiti di attenzione uditiva e di comprensione visuo-spaziale, nonché nella capacità di rilevare gli errori (Babiloni, et al. 2005, Knauff, et al, 2002; Kübler et al., 2006; Nakai et al., 2005).

Tale circuito, dunque, è deputato alla gestione e all'organizzazione dal punto di vista temporale, delle esperienze immagazzinate in memoria: definisce cioè l'ordine e la frequenza degli eventi passati e stima la possibilità che gli stessi possano accadere nuovamente in futuro. Il circuito assolve a tale funzione secondo un meccanismo di lateralizzazione per il quale il materiale verbale viene maggiormente codificato ed elaborato dal lobo sinistro ed il materiale figurativo o spaziale viene codificato ed elaborato dall'emisfero destro. Similmente per quanto concerne l'attività mnestica, tale circuito rappresenta il substrato neurale della Memoria di Lavoro, o *Working Memory*, ossia la capacità di conservare temporaneamente le informazioni acquisite e manipolarle. In secondo luogo, il circuito frontale dorso-laterale è coinvolto nel processo di apprendimento, attraverso cui viene veicolata l'acquisizione e l'interiorizzazione di

strategie cognitive atte a gestire situazioni ambientali, finalizzate all'adattamento del comportamento in modo strategico.

In terzo luogo, tale circuito è implicato nella flessibilità cognitiva, che si sostanzia nella capacità di modificare la propria strategia, la propria azione o il proprio compito in risposta a diverse situazioni o richieste ambientali. In ultima analisi, il medesimo circuito viene chiamato in causa nelle competenze di giudizio e critica, nonché nelle competenze di pianificazione e organizzazione e di inibizione e autocontrollo.

Diversamente, il circuito frontale ventro-mediale è stato associato alla sfera delle mozioni, della motivazione e della risoluzione dei conflitti.

Esso corrisponde alla corteccia ventro-laterale (VMPFC) localizzata nel giro frontale inferiore e dal punto di vista cito-architettonico comprende le aree 44, nota anche come *pars opercularis*, 45 detta *pars triangularis* afferente alla circonvoluzione frontale inferiore e 47, che corrisponde alla parte orbitale del giro frontale inferiore (Petrides & Pandya, 2002).

In particolare, in uno studio neuroscientifico condotto per osservare i cambiamenti neuro-evolutivi dall'infanzia all'età adulta è emerso che durante l'adolescenza le reti neuronali della VMPFC si sviluppano rapidamente, supportando i processi di regolazione emotiva mediante l'amigdala (Decety e Michalska, 2010). Per quanto concerne, in ultimo, il circuito orbito-frontale, che corrisponde alle aree 10 e 11 di Brodmann, poste nell'area più anteriore della corteccia, esso appare cruciale al fine di ottenere una buona integrazione tra cognizione ed emozione.

In particolare, alcuni studi hanno messo in luce il ruolo che detiene nel promuovere la messa in atto di comportamenti socialmente consoni, al pari di comportamenti finalizzati all'acquisizione di *feedback* di rinforzo e gratificazione (Plumer & Stoner, 2005).

In ulteriore analisi, il presente circuito, in sintonia con il circuito dorso-laterale sembra trovare attivazione anche nel controllo inibitorio, e segnatamente nell'inibizione della tendenza a reiterare la scelta verso stimoli familiari.

#### **1.4 - I PRECURSORI DELLE FUNZIONI ESECUTIVE**

Lo sviluppo delle funzioni esecutive attraversa integralmente il *life-span*, e la loro maturazione è strettamente legata ai cambiamenti delle strutture cerebrali corticali e sottocorticali, che costituiscono il substrato neurale delle funzioni esecutive stesse.

Come accennato in precedenza, pianificazione, esecuzione, valutazione e controllo dei comportamenti motori e dei processi cognitivi sono controllati dai lobi frontali, in sintonia con il sistema limbico.

Le regioni della corteccia prefrontale sono le ultime aree a maturare nel cervello dell'essere umano ed in particolare le vie cerebrali frontotemporali richiedono molto tempo per una completa maturazione (C. R. Reynolds & Horton, 2008).

In letteratura sono stati condotti molteplici studi volti ad individuare quali siano i precursori delle FE e come queste si sviluppino lungo tutto l'arco di vita.

Tra i precursori del controllo inibitorio è stato individuato il controllo attentivo endogeno, che compare già intorno ai 4 mesi di vita (Johnson, 1994).

Adattando compiti di "*overt orienting*" per bambini di età inferiore ad 1 anno è stato possibile osservare come gli infanti di 4 mesi riescano ad inibire un comportamento automatico, ovvero lo spostamento riflesso dello sguardo dopo che uno stimolo viene presentato lateralmente. Tali risultati hanno evidenziato l'emersione precoce dell'orientamento visuo-spaziale nel bambino. Negli anni '90 Mark Johnson, un pioniere nello studio dei meccanismi neurali sottostanti all'orientamento attentivo nei confronti degli stimoli sociali, ha proposto assieme ai suoi collaboratori l'uso di compiti marcatori (marker task) atti ad enucleare il coinvolgimento delle strutture corticali in compiti di

orientamento attentivo entro primo anno di vita del bambino (Johnson & Morton, 1991). In particolare, Johnson è stato tra i primi ricercatori ad unire gli aspetti dello sviluppo funzionale da un punto di vista neurale e gli aspetti comportamentali relati ai processi attentivi. Egli ha dimostrato che sin dalle primissime ore dopo la nascita i bambini prestano maggiore attenzione mediante i movimenti del capo e degli occhi, misurati osservando la direzione dello sguardo e i tempi di fissazione, verso oggetti che raffigurano volti, o stimoli che sono socialmente salienti, rispetto a quelli che non presentano caratteristiche sociali.

L'orientamento visivo si manifesta dunque molto precocemente, in particolare si osserva sin dalla nascita nell'orientamento visuo-spaziale un controllo esogeno. Johnson a tal proposito utilizza il termine alerting per indicare la capacità di seguire gli stimoli in movimento attraverso movimenti saccadici e di spostamenti detti pursuing, ossia "a scatto", nei confronti di stimoli salienti, che posseggono delle caratteristiche intrinseche che li rendono tali, come i rumori forti, i volti, il movimento biologico, o oggetti particolarmente rilevanti dal punto di vista percettivo. Da ciò nasce l'ipotesi che vi siano alcuni meccanismi neurali deputati a catturare l'attenzione e a coordinare aspetti comportamentali, tra cui il movimento degli occhi e del capo in maniera automatica. In particolare, a partire dal primo mese osserviamo nel bambino un'attenzione obbligata, nota in letteratura come sticky fixation, che consiste in una difficoltà a disancorare l'attenzione da uno stimolo, il quale viene fissato per un tempo molto prolungato. A partire dai 4 mesi osserviamo che l'attenzione da esogena diviene progressivamente endogena, passando da una forma di controllo attentivo che era automatico e gestito da alcune strutture del sistema visivo sottocorticali, come il collicolo superiore, ad un tipo di controllo top-down, gerarchicamente superiore, mediato da alcune aree corticali. In particolare, si osserva la comparsa della capacità di sopprimere informazioni distraenti in compiti di orientamento visuo-spaziale volontario. Tale funzione durante il primo anno



di vita non è inferibile mediante un'osservazione meramente comportamentale all'interno di un ambiente ecologico; pertanto, al fine di studiare questa forma di controllo attentivo legato a processi endogeni, occorre sottoporre i bambini ad esperimenti rigorosamente controllati. A tal proposito Johnson e collaboratori hanno adattato un compito molto utilizzato sugli adulti per studiare l'attenzione endogena, per bambini di pochi mesi. Si tratta del compito anti-saccadico (AS), nel quale viene presentato uno stimolo lateralizzato rispetto ad uno stimolo centrale, che attira l'attenzione del bambino al centro dello schermo. Il bambino spontaneamente sposta lo sguardo verso lo stimolo saliente in quel preciso momento, mostrando un orientamento automatico, che è guidato dalla posizione in cui compare lo stimolo e che è difficile da inibire, soprattutto all'inizio a causa della preferenza per la novità. Johnson ha modificato il compito creando una situazione di abituazione nel seguente modo: dopo la comparsa di un pallino al centro, durante il compito, lateralmente, in maniera specularmente opposta, compariva uno stimolo più saliente per il bambino.

A seguito dell'apprendimento di questa situazione i bambini mostravano una capacità di inibire lo spostamento dello sguardo verso il pallino (stimolo meno saliente) e di anticipare e spostare lo sguardo dall'altra parte dello schermo, perché avevano appreso che lì sarebbe apparsa un'immagine più saliente per loro. Attraverso l'adattamento di questo compito Johnson è riuscito a dimostrare che già a partire dai 4 mesi di età i bambini possiedono la capacità di spostare l'attenzione sulla base di un controllo endogeno, seppure in maniera molto rudimentale, inibendo a livello oculomotorio un'azione che altresì sarebbe automatica e guidata dalle caratteristiche dell'ambiente. Un altro aspetto importante che il gruppo di ricerca di Johnson ha rilevato è che i tempi di spostamento dello sguardo e dunque di latenza saccadica, tendono a diminuire nel corso del tempo durante l'esperimento, dimostrando una capacità di apprendimento implicito dell'associazione temporale tra la comparsa degli stimoli. Si desume che i meccanismi di

orientamento attentivo e controllo esecutivo associabili a questo meccanismo di controllo endogeno, seguano traiettorie evolutive definite etero-croniche, ossia dissociate tra loro. In particolare, possiamo osservare che mentre il network ed i meccanismi di orientamento visuo-spaziale siano presenti sin dai primi mesi di vita e restano stabili in età prescolare senza subire notevoli cambiamenti, al contrario i meccanismi di controllo, che si manifestano in forma rudimentale nella capacità di inibizione di un movimento spontaneo saccadico verso un oggetto che compare nell'ambiente, si sviluppano più tardivamente, per cui c'è una dissociazione tra questi due meccanismi attentivi.

Secondo Johnson studi sul controllo oculo-motore sembrano in parte corroborare l'ipotesi maturazionale, la quale sostiene che lo sviluppo di determinate regioni cerebrali rappresenti il substrato che consente lo sviluppo di determinate funzioni. Ad esempio, la maturazione del collicolo superiore è fondamentale per la presenza di un meccanismo attentivo chiamato inibizione di ritorno, così come lo sviluppo di strutture delle aree temporali è relato all'orientamento oculo-motore sulla base del movimento coerente degli oggetti. Questo presuppone che al maturare di una determinata struttura corrisponda lo sviluppo di una determinata funzione. Tuttavia, lo stesso Johnson precisa come anche il modello della specializzazione interattiva si presti molto bene a spiegare lo sviluppo delle funzioni attentive, perché solo con l'interazione tra queste diverse regioni è possibile mettere in atto comportamenti attentivi complessi. Ad esempio, nel momento in cui occorre inibire una saccade, ossia un movimento oculare che spontaneamente tenderebbe ad essere orientato verso una parte dello spazio, è necessario integrare il funzionamento di diverse regioni, in particolare la regione frontal eye fields, che è deputata a coordinare il movimento oculare. Dunque, se non ci fosse un collegamento funzionale tra le diverse regioni sarebbe impensabile che certi comportamenti complessi possano essere messi in atto. Pertanto, entrambi i modelli non sono mutualmente escludentisi e spiegano in parte l'emergere di tali competenze cognitive. Altri studi, tuttavia, sostengono che esistono

aspetti evolutivi che non sono spiegabili mediante l'ipotesi maturazionale e della specializzazione interattiva. Utilizzando l'HD-EEG, ossia l'elettroencefalogramma ad alta densità, con 128 elettrodi sullo scalpo, a parità di comportamento nel compito anti-saccadico, si osserva una differenza nella localizzazione delle aree cerebrali attivate tra adulti e bambini. Generalmente nell'adulto, prima che vi sia lo spostamento dello sguardo verso l'oggetto nella parte lateralizzata dello schermo, si osserva un potenziale evocato che anticipa lo spostamento dello sguardo, chiamato potenziale pre-saccadico, localizzato nella regione parietale. A 12 mesi si osserva un inizio di tale attività pre-saccadica, mentre a 6 mesi non si osserva attività pre-saccadica nei lobi parietali. In uno studio di Reynolds e Richard (2009) andando ad identificare l'origine dei potenziali evocati attraverso una tecnica chiamata analisi delle sorgenti, nei bambini di 6 mesi si osserva un'attivazione dei lobi prefrontali durante la preparazione del movimento delle saccadi. Ricostruendo l'origine dell'attività pre-saccadica con il potenziale evocato e plottando quell'attività in una immagine di risonanza magnetica strutturale si osserva che lo stesso comportamento attentivo, ossia l'inibizione dello spostamento automatico delle saccadi, è supportato dall'attivazione dei lobi parietali nell'adulto e dai lobi prefrontali nel bambino a 6 mesi. Pertanto, sebbene a livello comportamentale tale capacità sia presente sia a 4 mesi che nell'adulto, essa è supportata da meccanismi neuro-funzionali differenti.

Questo dato apparentemente è in contraddizione col modello teorico maturazionale e della specializzazione interattiva, dal momento che come sostenuto dall'ipotesi maturazionale i lobi prefrontali sono gli ultimi a maturare in termini anatomici, a mielinizzare, a gestire le connessioni distali e ad essere integrati dal punto di vista strutturale nel sistema nervoso centrale. Quindi l'ipotesi maturazionale non è in grado di spiegare e supportare questi dati. Analogamente l'ipotesi di specializzazione interattiva non spiega questi dati, dal momento che l'area prefrontale non svolge tale funzione nell'adulto. Un modello neuro-funzionale che potrebbe spiegare meglio questi dati è

quello dell'implicit skill learning, secondo cui i lobi frontali sono coinvolti nei processi di apprendimento di regole, di interazioni tra diversi stimoli sensoriali o caratteristiche ambientali, per trasferire successivamente tali apprendimenti in altre regioni cerebrali dominio-specifiche, suggerendo dunque l'ipotesi che il controllo endogeno dell'attenzione visuo-spaziale sia in un primo momento, a 6 mesi, gestito dai lobi prefrontali e, dopo il primo anno di vita, trasferito alle regioni parietali.

Dunque, si osserva già così precocemente la comparsa della capacità di inibire una risposta esogena, elicitata dall'ambiente, per mettere in atto una risposta endogena.

Tale capacità presuppone l'utilizzo di un importante aspetto comportamentale da osservare, ossia il movimento saccadico.

In particolare, Mark Johnson ha effettuato degli studi per misurare il comportamento anti-saccadico, osservando il coinvolgimento dei lobi frontali nel controllo dei movimenti oculari.

L'interesse verso questa variabile nasce dall'osservazione in letteratura di una parziale sovrapposizione tra funzionamento del sistema visivo e del sistema attentivo visivo, dal momento che i movimenti saccadici sono necessari per costruire una rappresentazione rapida e accurata di stimoli visivi, rendendo così la selezione delle informazioni un vero e proprio processo attivo ed esplicito (Findlay & Gilchrist, 2003).

Sin dalla nascita il neonato compie movimenti saccadici rapidi e movimenti lenti ed imprecisati verso la fonte degli stimoli, mediante un determinato sistema sottocorticale (FEF-LIP) nel quale è coinvolto il collicolo superiore, una struttura importantissima per l'integrazione sensomotoria.

Già nelle prime settimane di vita si osserva un orientamento selettivo nel neonato, che nei primi 3 mesi sviluppa la capacità di orientamento visuo-spaziale, fino a riuscire intorno ai 4-5 mesi a percepire la profondità, riuscendo così a programmare azioni e movimenti

oculomotori e del capo, per raggiungere l'oggetto desiderato (Atkinson & Braddick, 2007).

Come accennato, studi di neuroimaging hanno individuato il circuito Frontal-Eye-Field (FEF) e l'Area Intraparietale Laterale (LIP) quale substrato corticale sotteso al funzionamento dei movimenti saccadici, implicati nei processi di attenzione visiva e di elaborazione delle informazioni visuo-spaziali e numeriche.

Per quanto concerne lo sviluppo delle funzioni mnestiche, la letteratura ha messo in evidenza che una discreta varietà di misure di elaborazione delle informazioni da parte di bambini molto piccoli, come la memoria di riconoscimento visivo, siano altamente correlate alla cognizione successiva, nelle sue funzioni di linguaggio, memoria e intelligenza (Courage & Howe, 2004) (Bornstein, 1986; Fagan, 2007; Courage, 2004). Infatti, già a partire dalla dodicesima settimana (Diamond, 2009), si è osservato come il bambino acquisisca la capacità di conservare in memoria il ricordo di un evento che lo ha visto per protagonista, e di utilizzarlo in un secondo momento in situazioni analoghe (Marzocchi, G.M., Valagussa, S., 2011, "Le Funzioni Esecutive in età Evolutiva").

Successivamente, a partire dai 7-8 mesi emergono come visibili i primi indicatori della *working memory* e del controllo inibitorio (Blair et al., 2005) (Beck, 2011).

A tal proposito, oggi giorno, gran parte del sapere acquisito sullo sviluppo iniziale di attenzione visiva e *working memory*, è frutto di un ampio *corpus* di ricerche sulla memoria di riconoscimento nell'infanzia.

Caratteristica peculiare e distintiva della memoria di riconoscimento è la reattività differenziale a stimoli nuovi rispetto a stimoli familiari o visti in precedenza (Rose et al., 2004).

La dinamica di un simile meccanismo cognitivo muove dal presupposto di fondo che i bambini continueranno a guardare uno stimolo fino a quando il medesimo non sia completamente codificato. Solo a quel punto l'attenzione sarà spostata verso nuovi input

o informazioni derivanti dall'ambiente circostante. Per tali ragioni, la durata dello sguardo – dunque il *timing* della fissazione dello stimolo – infantile è stata diffusamente assunta quale misura comportamentale in grado di indicare rilevanti parametri dell'attenzione, oltre che a fornire informazioni sulla memoria nelle prime fasi dello sviluppo (G. D. Reynolds & Romano, 2016).

I risultati dei citati studi indicano che i bambini di età maggiore abbisognano di minor tempo di familiarizzazione per dimostrare preferenza per stimoli nuovi rispetto ai bambini in più piccoli. Inoltre, è stato dimostrato che bambini più grandi riescono a riconoscere stimoli familiari dopo un gap temporale più lungo, rispetto ai bambini più piccoli. Infatti, bambini di quattro mesi si dimostrano in grado di riconoscere uno stesso stimolo con un ritardo fino a 10 secondi tra la fase di familiarizzazione ed il test; mentre nei bambini di sei mesi il già menzionato ritardo arriva fino ad 1 minuto e nei bambini di 9 mesi fino a 10 minuti (Diamond 1990).

Questi risultati indicano che con l'aumentare dell'età, il bambino sia in grado di elaborare gli stimoli visivi in modo più efficiente, conservando l'informazione raccolta più a lungo, e successivamente di riconoscere quegli stimoli dopo un più elevato lasso di tempo (G. D. Reynolds & Romano, 2016).

Similmente alle ricerche sulla memoria di riconoscimento visivo, la ricerca sullo sviluppo precoce della memoria di lavoro si è servita di misure comportamentali utilizzando compiti paradigmatici come il compito piagetiano A-non B durante il quale si chiede al bambino di trovare un oggetto nascosto che ha trovato più volte in una stessa posizione, facendo osservare apertamente al bambino lo spostamento visibile. Ciò che si è osservato è che il bambino fino a 6 mesi fallisce in questo compito ed è stato ipotizzato che le prestazioni nel compito A-non-B possano essere influenzate da un controllo inibitorio immaturo o da un deficit di memoria di lavoro (Hofstadter & Reznick, 1996).

La letteratura più recente ha trovato prove dell'esistenza di una transizione evolutiva intorno 6 mesi di età che comporta una migliore memoria di lavoro e una buona prestazione al compito A non B (Reznick et al., 2004).

Si è osservato pertanto uno sviluppo significativo della working memory dai 5 ai 12 mesi di età: con l'aumentare dell'età, i bambini mostrano prestazioni migliori e riescono a tollerare più a lungo ritardi tra la presentazione dello stimolo ed il compito (Cuevas & Bell, 2014; Pelphrey et al., 2004).

Per quanto concerne la memoria esplicita, ossia la capacità di ricordare informazioni apprese nel passato, le ricerche mettono in evidenza che essa emerge nella seconda metà del primo anno di vita del bambino per migliorare successivamente nel secondo anno (Carver & Bauer, 2001) (Bauer, 2010).

In particolare, uno studio longitudinale ha testato le capacità di memoria nei neonati tra i 9 e i 16 mesi di età mediante il paradigma di imitazione differita. I risultati suggeriscono che a 9 mesi di età i neonati sono in grado di memorizzare e recuperare rappresentazioni con fino a 4 settimane dopo e che i bambini di 10 mesi hanno a disposizione un sistema che consente la codifica e il recupero delle rappresentazioni degli eventi fino a 6 mesi dopo (Carver, 2001, Bouyeure A 2020).

La memoria esplicita è lungamente supportata dall'attività cerebrale dell'ippocampo che favorisce la formazione dei ricordi precoci nei neonati, ma che risulta immatura sia in termini strutturali che per le sue caratteristiche funzionali (Alberini e Travaglia 2017).

Si osserva un aumento importante della dimensione dell'ippocampo durante i primi due anni di vita fino a raggiungere la sua massima dimensione a 3 anni (Canada et al., 2019; I. R. Olson & Newcombe, 2013; Riggins, 2014).

Dai 3 ai 7 anni, poi, si osservano cambiamenti strutturali e funzionali all'ippocampo che sono stati associati al rapido aumento delle capacità nella memoria episodica durante la prima infanzia (Canada et al., 2019; I. R. Olson & Newcombe, 2013; Riggins, 2014).

La letteratura più recente ha messo in evidenza una associazione tra le prestazioni di memoria episodica e sviluppo della sostanza bianca cerebrale durante l'età evolutiva (Bouyeure et al., 2022).

Durante l'età prescolare, si osserva una maturazione delle funzioni mnestiche, tuttavia l'acquisizione più significativa in questo arco di vita è rappresentata dall'evoluzione delle abilità di controllo inibitorio e dalla migliorata gestione delle interferenze.

Infatti, l'età compresa tra i 3 e i 5 anni è considerata cruciale nei compiti di inibizione e dilazione della ricompensa con un picco di sviluppo e prestazioni associate riscontrabile a 3 anni (Carlson & Moses, 2001).

Parallelamente a ciò si osserva la comparsa del controllo attentivo tra i 4 e i 5 anni che consente di resistere alle interferenze e compiere manipolazioni mentali sui contenuti della memoria di lavoro con prestazioni fluide e regolate (Espy & Bull, 2005). In questo senso, emergono prestazioni migliori circa la memoria di lavoro.

L'incremento, pertanto, delle capacità inibitorie e delle competenze mnestiche permettono l'affioramento e lo sviluppo di FE cool quali per esempio la pianificazione e l'emersione di comportamenti finalizzati all'ottenimento di propri progressi obiettivi (Brocki et al., 2007), nonché la comparsa della flessibilità cognitiva nel medesimo *span* temporale (3-5 anni).

Successivamente, nel periodo scolastico si osserva il raggiungimento della maturità di alcune FE associato a migliori livelli di performance nei compiti utilizzati per la loro misurazione.

È questo il caso della flessibilità cognitiva, che raggiunge livelli adulti tra gli 8 e i 10 anni (Luciana & Nelson, 2002).

Inoltre, si assiste ad un ulteriore miglioramento del controllo inibitorio tra gli 8 e gli 11 anni che, associato al miglioramento attentivo, in particolare dell'attenzione sostenuta, con un effetto positivo nelle performance a livello di memoria di lavoro (Carlson, 2005).



A 12 anni, pertanto, si assiste ad un netto miglioramento nelle performance di memoria di lavoro grazie al perfezionamento del controllo delle interferenze interne ed esterne. Inoltre, si assiste ad uno sviluppo positivo delle abilità di pianificazione che consentono al ragazzo di perseguire comportamenti finalizzati e di modulare questi stessi comportamenti sulla base dei feedback esterni (Luciana & Nelson, 2002).

L'adolescenza, infine, costituisce un periodo cruciale al fine di strutturare la tolleranza della frustrazione e la dilazione della ricompensa (Siegel, 2012).

Diversi studi comportamentali e di neuroimaging hanno esaminato l'evoluzione delle funzioni esecutive in questa fascia d'età. In particolare, si osserva un aumento nel controllo attenzionale, nella velocità di processamento, nel controllo inibitorio, nella memoria di lavoro e nel *problem solving* in ragazzi a partire dai 15 anni. Questi studi dimostrano che l'adolescenza è un periodo di progressi significativi nel controllo esecutivo, sebbene al contempo sia caratterizzato da vulnerabilità emotiva al contesto sociale e affettivo.

Studi di neuroimaging funzionale hanno dimostrato che l'età adolescenziale è caratterizzata da un punto di vista cerebrale da una corteccia prefrontale immatura (importante per controllo cognitivo) e un'importante attività del sistema limbico (responsabile delle risposte emotive), suggerendo come si possa osservare un'intensificazione dell'esperienza emotiva soggettiva e una immatura regolazione emotiva (Crone, 2009) (Hare et al., 2008, Crone 2009) nei ragazzi adolescenti. Tali suggerimenti provenienti dalle neuroscienze possono in parte spiegare la tendenza dei ragazzi adolescenti a ricercare esperienze affettive intense, incedere in comportamenti impulsivi e far fatica ad accedere ad un controllo comportamentale ed emotivo. Infatti, si osserva uno sviluppo pressoché completo della corteccia prefrontale intorno ai 25 anni.

Oltre agli aspetti meramente cognitivi, gli studiosi si sono interessati anche allo studio dei meccanismi emotivi e sociali osservabili sin dalle prime fasi dello sviluppo e che rappresentano i precursori di abilità molto sofisticate, come la teoria della mente (TOM). È ormai noto dalla letteratura come sin dalla nascita il bambino sia un organismo attivo all'interno del proprio contesto ambientale, all'interno del quale si adatta in maniera attiva, apprende (Piaget, 1964) ed esercita quella che in psicologia viene chiamata agentività, ossia la capacità di agire autodeterminandosi e di generare modificazioni all'interno del proprio ambiente (Abebe, 2019).

In questo senso, l'*Infant Research* ha dato un contributo fondamentale nell'osservazione e concettualizzazione del bambino come organismo attivo dotato di cognizione sensoriale ed elaborazione cognitiva, permettendogli di costruire pattern stabili di sperimentazione, adattamento e attaccamento in un *continuum* inscindibile tra processi affettivi e cognitivi (Ainsworth, 1978).

Le ricerche hanno infatti evidenziato come bambini molto piccoli evidenzino da subito capacità discriminative osservabili nel distinguere la propria madre dalle altre persone e nel discernere la differenza tra schemi spaziali propri di un movimento umano rispetto ad uno meccanico (Simion et al., 2008).

Inoltre, i neonati sanno distinguere a sei mesi le emozioni di base e dimostrano una preferenza per le emozioni positive suggerite ed intercettate dal tono della voce (Beebe & Lachmann, 2013). All'interno della relazione madre-bambino e all'interno delle interazioni con i *caregiver* primari il bambino apprende la capacità "di adattare il controllo soggettivo (del proprio comportamento) alla soggettività dell'altro, per poter comunicare", definita da Trevarthen intersoggettività (Trevarthen, 1979; Trevarthen & Aitken, 2001). Infatti, all'interno della relazione con le persone significative, il bambino sviluppa l'intenzionalità comunicativa, volta a orientare l'altro ad uno scopo, poter condividere stati mentali e stati interni, prendere parte ad interazioni sociali di routine che

si esplicano in interazioni sempre più complesse, regolando il proprio stato interno attraverso l'altro (Sander, 2002). Il bambino ha dunque una innata capacità di internalizzare lo stato mentale altrui, tuttavia per poter permettere l'emersione di questa capacità necessita di un *caregiver* che, mediante interazioni coerenti e prevedibili, lo rispecchi in modo da favorire la costruzione della “funzione riflessiva”, ossia la capacità di comprendere i propri stati mentali e quelli degli altri (Fonagy et al., 2018).

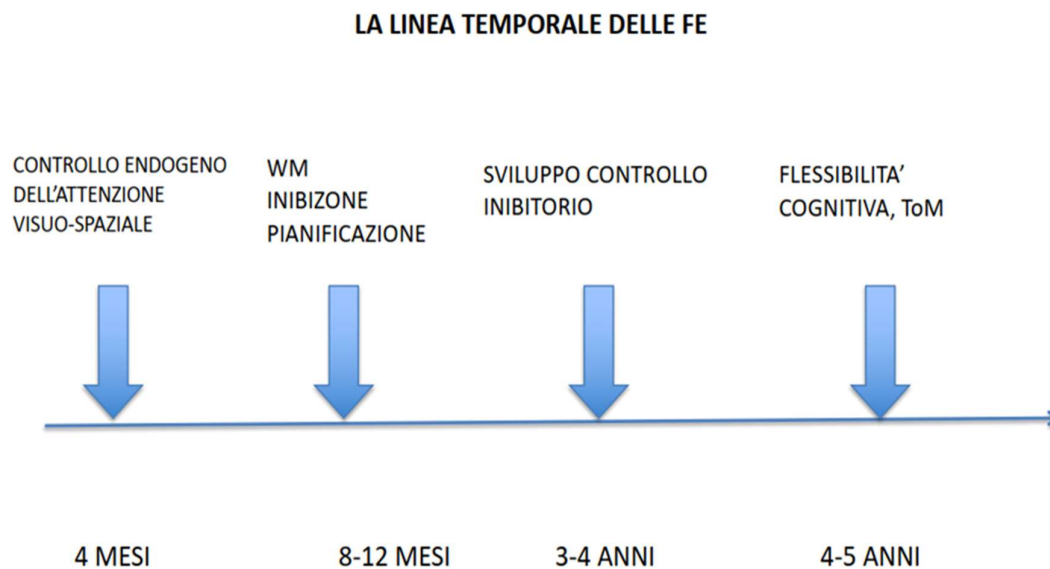
Tali esperienze di intersoggettività sono influenzate da fattori di tipo neurologico e, a loro volta, favoriscono lo sviluppo di aree cerebrali specifiche (Schore, 2021).

A partire dai 6 mesi di vita si osserva dunque il passaggio dalla comunicazione pre-intenzionale alla comunicazione intenzionale, ossia dotata di intento comunicativo, con la comparsa di episodi di attenzione condivisa mediante i quali il bambino inizia a guardare alternativamente l'adulto e un oggetto esterno ponendo inizio ad un'interazione triadica.

Il bambino per dirigere l'attenzione dell'adulto utilizza vocalizzi o gesti, come il *pointing*, ossia indica nella direzione ove desidera orientare l'attenzione dell'altro (D'Odorico, 2005; Levorato, 2002). Tra i 12 e i 18 mesi aumenta in modo importante la numerosità di sguardi uniti a gesti con funzione dichiarativa (D'odorico, 2005), individuati in letteratura come precursori della teoria della mente (Camaioni, 2001). Sempre in età prescolare la letteratura ha evidenziato nel corso dello sviluppo emergono FE hot più specifiche. Infatti, i bambini tra i 3 e i 5 anni riescono maggiormente a prendere delle decisioni per sé, tenendo in considerazione punizioni e rinforzi/gratificazioni. Parallelamente si osservano miglioramenti circa la Teoria della mente. Sembra infatti che bambini in età prescolare riescano a formulare ipotesi circa gli stati mentali degli altri. Difatti, è proprio in questa fase che iniziano a formarsi credenze circa le intenzioni degli altri differenziate dalle priorie: tale aspetto si osserva nel successo che ottengono ai test sulle false credenze in bambini di 5 anni.

La gestione completa della capacità di concepire l'esistenza di stati mentali conflittuali, invece, non si raggiunge prima dei 7 anni (Hongwanishkul et al., 2005).

In conclusione, la letteratura è concorde nel ritenere che sin dalle primissime fasi dello sviluppo emergano aspetti cognitivi ed emotivi, inizialmente generali ed indifferenziati che progressivamente divengono sempre più specifici nel corso delle tappe evolutive, e rappresentano i rudimenti di capacità che diverranno via via più complesse e sofisticate (FE).



### **1.5 - MODELLO DELLE FUNZIONI ESECUTIVE DI MIYAKE ET. AL. (2000)**

Attualmente il modello esplicativo ed interpretativo più accreditato circa le funzioni esecutive risulta essere quello di Miyake e colleghi (2000). Essi definiscono le funzioni esecutive come “meccanismi di controllo dominio generali deputati alla modulazione di molteplici subprocessi cognitivi e, di conseguenza, alla regolazione delle dinamiche alla base della cognizione umana”. Basandosi su un'ampia revisione della letteratura hanno

dunque proposto un modello unitario teso a spiegare le funzioni cognitive di ordine superiore. Miyake e collaboratori hanno infatti focalizzato lo studio su tre funzioni maggiormente indagate in letteratura con studi empirici ossia:

- Flessibilità cognitiva o shifting
- Working Memory o Memoria di Lavoro o Updating
- Inibizione delle interferenze

Con il termine “flessibilità cognitiva”, noto anche come “attention shifting” o “task shifting”, si intende l’abilità di passare flessibilmente tra compiti cognitivi e comportamentali differenti e set mentali differenziati (Friedman & Miyake, 2017; Miyake et al., 2000b; Miyake & Friedman, 2012). Tale funzione implica il disancoraggio dell’attenzione da una richiesta ambientale o compito divenuto successivamente irrilevante per lasciare spazio ad un nuovo ancoraggio nei confronti di un differente compito o comportamento. I compiti per indagare questa funzione sono svariati e tendenzialmente il costo dello shifting viene calcolato come differenza tra i tempi di reazione medi registrati nei trial che richiedono un passaggio tra un compito e un altro e i trial che non richiedono alcun cambiamento comportamentale. Si osservano pertanto prestazioni scadenti in questo dominio quando è necessario molto tempo per passare da un compito ad un altro fino all’osservazione di danni a questa funzione quando si osserva una perseverazione, ossia quando il soggetto ripropone costantemente la stessa risposta nonostante il cambiamento di consegna.

La seconda funzione descritta dal modello è definita come Memoria di Lavoro o “Updating”. Tale funzione fa riferimento alla capacità di monitorare e codificare le informazioni in entrata sulla base della loro salienza per il compito e aggiornare gli elementi contenuti in memoria in modo che le informazioni non più rilevanti vengano sostituite con informazioni nuove e funzionali al compito. La funzione di updating permette di manipolare attivamente le informazioni presenti in memoria, in questo senso

rappresenta una funzione superiore rispetto alla semplice ritenzione del materiale mnestico. Studi di neuroimaging hanno messo in evidenza una differenza nelle aree cerebrali coinvolte nell'immagazzinamento dell'informazione, implementato dalle aree premotorie e dal lobo parietale, e la manipolazione attiva delle informazioni, la quale richiede il coinvolgimento attivo della corteccia prefrontale, in particolare della porzione dorso-laterale.

La terza funzione individuata dagli autori è l'inibizione ossia la capacità del soggetto di sopprimere in modo volontario risposte dominanti o automatiche e di inibire le risposte non più rilevanti per il compito. La prova nota per antonomasia per la valutazione dell'inibizione è il test di Stroop (Stroop, 1935), in cui si presentano al soggetto nomi di colori per iscritto che possono essere coincidenti nel loro colore e contenuto di parola, per esempio BLU scritto in blu —(condizione congruente)— o essere scritti in un colore diverso, ad esempio GIALLO scritto in rosso —(condizione incongruente o sperimentale). Ai partecipanti viene richiesto di denominare il colore con cui sono colorati gli stimoli anziché procedere con la lettura della parola. Tale azione richiede l'inibizione della risposta dominante.

Il modello di Miyake e collaboratori ha individuato le funzioni sopraccitate perché esse sembrano essere le FE inferiori strettamente legate alle altre funzioni che risultano maggiormente composite, come il caso della pianificazione. Inoltre queste funzioni risultano essere più facilmente circoscrivibili e dunque maggiormente operazionalizzabili nonché si prestano a compiti empirici specifici. E' risultato infatti dirimente per gli Autori individuare delle funzioni che presentassero una buona validità di fronte alla verifica empirica mediante compiti, task, specifici. Infatti la difficoltà nella misurazione delle FE risiede nel fatto che i compiti utilizzati per la loro misurazione implicano inevitabilmente il coinvolgimento di altre funzioni cognitive non direttamente oggetto di studio nella valutazione. Ciò impedisce di ottenere una misura "pulita" di quanto si desidera

osservare, pertanto della varianza stessa delle FE (Miyake & Friedman, 2012). Questa problematica è stata definita “task-impurity problem” ed è suffragata dal fatto che la valutazione di compiti esecutivi complessi mostra bassa attendibilità interna e bassa attendibilità test-retest. Per queste ragioni Miyake e collaboratori hanno valutato la relazione tra variabili latenti all’interno del dominio delle FE e hanno osservato che le tre variabili sopraccitate- flessibilità cognitiva, memoria di lavoro e inibizione- sono da una parte chiaramente distinguibili tra loro e dall’altra si delineano ben esplicitare la varianza delle FE del soggetto.

## **1.6 - FUNZIONI ESECUTIVE E VARIABILI PSICOLOGICHE**

Le F.E., come già si è accennato più sopra, sono fondamentali per il ragionamento, per la risoluzione di problemi e per la pianificazione di attività della vita quotidiana.

Per tali ragioni, rappresentano competenze necessarie ed imprescindibili per il mantenimento di una buona salute fisica e psichica.

Nei casi specifici di malattia organica, infatti, le F.E. si dimostrano essenziali per il mantenimento di una buona *compliance* terapeutica ed una significativa aderenza ai trattamenti, nonché per garantire la capacità di mantenere nella mente del soggetto i propri scopi a lungo termine circa buoni *outcome* in termini di salute (Shillerstrom, 2005).

Inoltre, sotto altro profilo, le F.E. si delineano essere centrali nel perseguimento di un buon profitto scolastico ed un armonico sviluppo cognitivo, sociale ed emotivo.

La Letteratura ha sottolineato molteplici relazioni tra le F.E. ed il funzionamento in altri domini importanti, come quello comportamentale ed emotivo.

È noto come deficit delle F.E., segnatamente a carico del controllo inibitorio siano associati a più elevati problemi esternalizzanti in bambini e adolescenti (Schoemaker et al., 2013).

È stato altresì osservato come precoci deficit delle F.E. siano predittivi di sintomi esternalizzanti ed internalizzanti a lungo termine.

In particolare, bambini con un funzionamento esecutivo più elevato hanno evidenziato nel tempo minori problemi di iperattività e disattenzione, minori problemi della condotta, minore disturbo oppositivo provocatorio e disturbo da uso di sostanze, nonché minori problemi internalizzanti come ansia e depressione.

In questo senso, un buon funzionamento esecutivo risultava essere fattore protettivo e dunque importante target di trattamento al fine di prevenire psicopatologie a lungo termine (Yang et al. 2022).

Inoltre, sono state individuate associazioni tra le F.E. e la “teoria della mente” (Devine et al., n.d.), ovvero la capacità di comprendere ed attribuire a sé e agli altri intenzioni, conoscenze, emozioni, credenze e desideri: in questo senso, le F.E. sono cruciali al fine di sviluppare una buona competenza sociale.

La Letteratura ha inoltre messo in evidenza il ruolo importante rivestito dall’ambiente nello sviluppo delle F.E., con particolare riguardo all’ambiente relazionale, inteso come insieme di relazioni con i *caregivers* primari.

Infatti, è stato sottolineato come una buona relazione di attaccamento si associ ad un buono sviluppo delle F.E. (Bernier et al., 2015).

Al contrario, l’esposizione a una scarsa gamma di stimoli, derivanti da problemi di depressione riscontrati nella madre (Hughes & Graham, n.d.), caos familiare (Brown et al., 2013), o ipotesi di maltrattamenti (Belsky & De Haan, 2011), sono associati ad *outcome* negativi nei diversi domini delle F.E. Infatti, ambienti familiari inadeguati, caratterizzata elevata affettività negativa, trovano correlazione con una ridotta flessibilità cognitiva dei bambini, unitamente ad un maggiore stress auto-riferito (WH, 2016).



Infine, si riscontra un numero crescente di ricerche che mettono in evidenza come i bambini esposti ad un ambiente con basso livello socioeconomico, nonché bambini provenienti da famiglie con basso *income*, appalesino più frequentemente deficit nell'area delle F.E. oltre ad evidenziare una differenza nella struttura neurale cerebrale e funzionale, rispetto a bambini provenienti da famiglie con più alto *income* (Mackey et al., 2015; Maguire & Schneider, 2019).

## **1.7 - MONITORAGGIO GLICEMICO**

Con il termine “glicemia” si intende il valore di concentrazione di glucosio nel sangue. Quest'ultimo viene acquisito tramite gli alimenti che vengono ingeriti o può essere sintetizzato a partire da protidi e lipidi del nostro stesso organismo.

Il glucosio rappresenta la moneta di scambio energetico del nostro corpo e compone la base del nostro metabolismo. Infatti, costituisce la fonte energetica preferenziale per la maggior parte delle cellule, in particolare per quanto concerne le cellule del cervello. Infatti, queste ultime, ossia i neuroni non sono in grado di trarre energia da altri substrati energetici, come grassi ed amminoacidi, pertanto, il glucosio presente nel circolo sanguigno risulta essere determinante per il nutrimento del cervello stesso.

Il glucosio può essere immagazzinato in quantità limitate come glicogeno nel fegato, aspetto fondamentale per assicurare l'omeostasi glucidica.

Il nostro corpo possiede un sistema di regolazione intrinseco deputato a controllare che i livelli di glicemia rimangano più o meno stabili e costanti durante la giornata. Il sistema di regolazione della glicemia è mediato principalmente dall'azione di due ormoni: l'insulina ed il glucagone.

L'insulina è un ormone ipoglicemizzante perché promuove l'abbassamento della glicemia, mentre il glucagone ha effetti contrari, ossia funge da iperglicemizzante.

Oltre alla regolazione interna, la concentrazione di glucosio nel sangue è determinata da tre principali fattori esterni al corpo: la quantità di carboidrati assorbiti a livello intestinale, la captazione o il rilascio da parte del fegato mediante processo di gluconeogenesi e glicogenolisi, e l'utilizzazione di glucosio a livello periferico. Tale concentrazione dipende dai livelli circolanti di insulina e del grado di insulino resistenza dei tessuti periferici.

Quando la corretta omeostasi glucidica fallisce si possono registrare valori troppo bassi di glucosio nel sangue- definita ipoglicemia- o valori troppo alti- definita iperglicemia. Tali episodi possono essere potenzialmente pericolosi per l'organismo e, se protratti per lunghi periodi, possono portare a conseguenze gravi. Per esempio, si osservano segni di sofferenza cerebrale già a valori glicemici inferiori a 60 mg/dl.

## **1.8 - SISTEMI DI MONITORAGGIO DELLA GLICEMIA**

Attualmente sono principalmente tre i sistemi disponibili per il monitoraggio glicemico giornaliero che possono essere utilizzati dall'età pediatrica all'età adulta:

- glicemia capillare (SMBG, *Self Monitoring Blood Glucose*);
- sensori glicemici con monitoraggio su richiesta (FGM, *Flash Glucose Monitoring*), denominati anche sensori glicemici in continuo a scansione intermittente (isCGM, *intermittently scanned Continuous Glucose Monitoring*);
- sensori glicemici in continuo in tempo reale (rtCGM, *real time Continuous Glucose Monitoring*).

### **1.8.1 - Glicemia capillare (SMBG)**

Il metodo più tradizionalmente usato per la rilevazione della glicemia, sia a fini di automonitoraggio che a fini clinici di rilevazione dei livelli di glucosio nel sangue in corso

di ospedalizzazione, si basa sulla rilevazione della glicemia capillare mediante l'uso di uno strumento chiamato refllettometro o glucometro.

Il refllettometro rileva la glicemia mediante una goccia di sangue capillare, prelevata dai polpastrelli delle dita delle mani, per pazienti dall'età pediatrica all'età adulta, e dal tallone, per neonati.

A seconda del modello dello strumento, la goccia di sangue va versata sulla striscia reattiva oppure avvicinata alla sua estremità e richiede pochi secondi per essere processato e fornire il feedback numerico sullo schermo dello strumento stesso.

I glucometri attuali si basano su saggi elettrochimici che accoppiano l'ossidazione del glucosio alla produzione di una corrente elettrica proporzionale alla sua concentrazione, a sua volta trasformabile in una misura quantitativa precisa. Una volta effettuata la misurazione, questa rappresenta una fotografia del valore glicemico del momento, tenendo però conto di un margine d'errore che nei dispositivi ad elevato *standard* industriale, si configura dell'ordine del 10-15% (FDA Statement, 2018).

### **1.8.2 - Monitoraggio in continuo della glicemia (CGM)**

I sistemi di monitoraggio in continuo della glicemia (CGM), invece, consistono in dispositivi minimamente invasivi in grado di misurare i livelli di glucosio dei fluidi interstiziali sottocutanei ogni 1-5 minuti tramite l'utilizzo di elettrodi rivestiti di enzima oppure tramite tecnologie di fluorescenza. Mentre il primo dispositivo commerciale CGM risale al 1999 e costituiva un elemento di nicchia, attualmente questi dispositivi presentano un utilizzo sempre più diffuso. Il più immediato beneficio dei sensori CGM consiste nella possibilità di valutare la glicemia senza ricorrere a punture dei polpastrelli per ottenere campioni di sangue capillare; da tale facilitazione deriva dunque una maggior frequenza della valutazione del dato stesso. I più moderni tra questi sensori non solo presentano un'accuratezza nettamente superiore rispetto ai loro predecessori, ma

forniscono inoltre la possibilità di definire valori glicemici di soglia per le iperglicemie e le ipoglicemie ai quali associare specifici allarmi. In tal modo, il dispositivo è in grado di allertare l'utilizzatore in caso di raggiungimento o di previsione di raggiungimento del valore soglia, in base all'andamento temporale mostrato dal profilo glicemico (Haviland et al., 2016; Sparacino et al., 2007).

Un limite legato a tali dispositivi di monitoraggio deriva direttamente dalla sede ove avviene la misura dei livelli di glucosio: eseguendo tale misurazione a livello interstiziale e non direttamente nel sangue, si rende necessario considerare sia la differenza intrinseca tra le due misurazioni sia la latenza nelle variazioni tissutali secondarie alle variazioni plasmatiche, dovuta alla tempistica necessaria perché avvengano i processi di diffusione tramite la barriera capillare. Da ciò deriva un ritardo di corrispondenza di circa 5-10 minuti tra il valore disponibile per l'utilizzatore ed il vero valore glicemico. Tale limite è stato tuttavia in parte superato tramite l'integrazione di algoritmi di predizione dell'andamento glicemico, che si basano sull'andamento della glicemia negli ultimi 20-60 minuti e che viene comunicata al paziente tramite una rappresentazione grafica costituita dalle cosiddette "frece di tendenza". Tali frecce comunicano sia il verso di variazione glicemica (in aumento oppure in calo) sia l'entità della stessa al minuto (stimata in mg/dl/min) (T. Bailey et al., 2015; Krakauer et al., 2021; Kulcu et al., 2003). Inoltre, analogamente al margine di errore presentato dai glucometri classici, anche i sensori CGM presentano un parametro di variabilità della misura definito MARD (*Mean Average Relative Difference*), il quale raggiunge valori inferiori al 10% nei sensori odierni (T. S. Bailey et al., 2015). Mentre i dispositivi più moderni possono essere adoperati in sostituzione dei controlli glicemici capillari (e sono approvati a tale scopo), quelli delle precedenti generazioni potevano presentare un utilizzo esclusivamente additivo al controllo capillare (DiMeglio et al., 2018).

L'utilizzo dei CGM si è dimostrato in grado di determinare un miglioramento dei parametri di controllo glicometabolico cronico rispetto al solo controllo glicemico capillare, *in primis* l'emoglobina glicata. Tale miglioramento è tuttavia strettamente correlato sia all'effettiva adozione degli allarmi di prevenzione sia alla percentuale di tempo di utilizzo dei dispositivi stessi (Deiss et al., 2006; Haviland et al., 2016; Tamborlane et al., 2008).

Il valore derivante dell'aver a disposizione tali misure glicemiche (sia nel caso del SMBG sia dei sensori CGM) consiste tanto nella possibilità di modulare in tempo reale le dosi insuliniche somministrate in base alla glicemia del soggetto, quanto di essere revisionate dal personale medico (e dal paziente stesso), previo scarico dei dati, per modulare lo schema insulinico di fondo (Chiang et al., 2014; Deiss et al., 2006; Haviland et al., 2016; Tamborlane et al., 2008; Ziegler et al., 2011).

I dispositivi CGM a disposizione appartengono a due diverse categorie: isCGM (o FGM; rispettivamente, *intermittently scanned Continuous Glucose Monitoring* e *Flash Glucose Monitoring*) e rtCGM (*real time* CGM). Per comodità terminologica, nel presente elaborato verrà adottata la dicitura FGM al posto di isCGM (termini tra di loro equivalenti), mentre la dicitura CGM, qualora non specificato altrimenti, farà riferimento ai rtCGM.

I sensori CGM (ovvero i rtCGM) presentano come vantaggio la possibilità di comunicare in tempo reale i valori glicemici misurati ad un dispositivo che funge da ricevitore (eventualmente costituito dallo *smartphone* del soggetto) tramite tecnologia *Bluetooth*. Tali dispositivi possono inoltre avere la capacità di condividere il dato a distanza tramite un "*cloud*" in modo da garantire il monitoraggio da remoto da parte dei genitori o delle figure di supporto del paziente (*caregivers*) (Cengiz, 2013).

I dispositivi FGM, invece, misurano i valori in continuo ma li forniscono al paziente solo "su richiesta" in seguito ad un'azione di "scansione" del sensore eseguita con il ricevitore

(denominato lettore). Tale differenza si basa sull'adozione di tecnologia nei sensori FGM a minor costo (quale la NFC, *Near Field Communication*), il che determina un minor costo sia di produzione sia commerciale, facilitandone la diffusione su ampia scala. Da questo fatto derivano tuttavia due conseguenze estremamente rilevanti nella pratica clinica: l'incapacità fino al 2022 da parte dei dispositivi FGM di fornire degli allarmi di raggiungimento soglia per le iper- e le ipoglicemie e la stretta correlazione tra il numero di misurazioni glicemiche (o scansioni) ed i benefici ottenuti dal disporre di tale tecnologia.

Gli attuali limiti dei dispositivi CGM nel loro insieme, in particolare rtCGM, includono le barriere economiche e comportamentali alla loro diffusione, così come la non completa accuratezza e la potenzialmente difficile portabilità degli stessi. Dal punto di vista economico, tali dispositivi potrebbero non essere coperti dalle assicurazioni o sistemi sanitari nazionali o, addirittura, non essere disponibili in certe regioni. Dal punto di vista clinico, inoltre, si possono riscontrare ulteriori limiti secondari all'applicazione dei dispositivi, come reazioni da contatto alle colle di fissazione oppure problemi psicologici, quali l'ansia nei soggetti non abituati alla consapevolezza delle notevoli escursioni glicemiche intra- ed intergiornaliere della loro malattia.

Nonostante i CGM e FGM abbiano dimostrato la loro efficacia anche nei pazienti che ricevono la terapia insulinica sotto forma di terapia multi-iniettiva, i risultati maggiori sono stati documentati coi CGM nei pazienti che usufruiscono anche dei microinfusori insulinici, dispositivi che verranno illustrati in seguito (Slover et al., 2012). Tale affermazione è particolarmente appropriata qualora i soggetti affetti da DMT1 adoperino microinfusori dotati di algoritmi di modulazione automatica della somministrazione insulinica in base ai dati recepiti dal CGM (Perkins et al., 2015).

## 1.9 - GLICEMIA E SVILUPPO CEREBRALE

Come sottolineato in precedenza l'andamento glicemico ed in particolare i livelli di glucosio nel sangue risultano dirimenti per il nutrimento del cervello, e garantendo la possibilità a quest'organo di operare secondo un buon funzionamento.

Il cervello umano rappresenta il tessuto che richiede maggiore dispendio dal punto di vista metabolico rispetto a tutti gli organi del corpo; difatti, il glucosio rappresenta simbolicamente il combustibile utilizzato in tutte le specie animali, inclusi gli umani (Caravas & Wildman, 2014).

Il cervello di un adulto consuma circa il 20-25% della quantità totale di glucosio utilizzato dal corpo, mentre il cervello in crescita ne consuma una quantità ancora maggiore (Goyal & Raichle, 2018), stimata intorno al 40%.

Come evidenziato in precedenza, l'infanzia e l'adolescenza sono i periodi nei quali si osservano i più importanti avanzamenti nello sviluppo neurologico (Luna & Sweeney, 2001).

Alterazioni nel metabolismo del glucosio durante queste fasi possono avere un impatto a lungo termine sullo sviluppo cerebrale e sulle funzioni cognitive.

La ricerca mette in evidenza che sia l'ipoglicemia che l'iperglicemia, a seconda dell'età del soggetto, della severità e frequenza dell'evento, possono alterare le strutture cerebrali e le funzioni cognitive (Björngaas, 2012; Blasetti et al., 2011; Malone et al., 2006). Infatti, studi *in vitro* hanno dimostrato che livelli stabili di glucosio sono fondamentali per la funzionalità e l'attività neuronale (Russo et al., 2012; Tomlinson & Gardiner, 2008). Episodi e periodi nei quali insorgono livelli anormalmente elevati o bassi di glucosio impattano negativamente sull'attività neuronale; in particolare, le rapide fluttuazioni del glucosio possono causare lesioni a livello dei neuroni (Cameron et al., 2014).

L'assorbimento del glucosio è dipeso dalla sua concentrazione a livello extracellulare; pertanto, l'esposizione ad episodi o periodi di iperglicemia costituisce un potenziale

danno alla sostanza grigia del cervello (Arbelaez et al., 2013). L'incremento dei livelli di glucosio inoltre induce un aumento della permeabilità di sangue nella barriera encefalica, consentendo l'ingresso di glucosio e altre sostanze in grado di danneggiare il sistema nervoso centrale (Cameron et al., 2019a).

Pertanto, risulta estremamente importante in età evolutiva che il cervello venga adeguatamente nutrito, in quanto in questo stesso arco di vita osserviamo l'evoluzione più consistente di quest'organo.

Già nei paragrafi precedenti, infatti, si sottolineava che le differenti funzioni cognitive emergono conformemente alle strutture corticali e sottocorticali che vanno sviluppandosi a seconda del periodo di vita che il bambino attraversa.

Ricorrenti episodi di ipoglicemia, o singoli episodi di ipoglicemia grave interferiscono con uno sviluppo cerebrale armonico a seconda dell'età dello sviluppo.

L'interazione tra controllo glicemico e gli *outcome* neurologici è critica e complessa. L'iperglicemia, infatti, è considerata sia causa che esito di gravi lesioni cerebrali.

Dall'altra parte ricorrenti episodi ipoglicemici così come singoli episodi di ipoglicemia grave sono associati a danni cerebrali a lungo termine. In particolare, studi su popolazione generale, hanno messo in luce che l'iperglicemia è associata ad un aumentato rischio di mortalità, aumento della durata delle degenze ospedaliere e aumento del rischio di infezioni (Abid Khan et al., 2015). Pertanto, il verificarsi di ipoglicemie e iperglicemie aumenta il rischio di morbilità e mortalità nella popolazione generale nonché va ad interferire con un armonico sviluppo del cervello in fase evolutiva.

La patologia che in particolar modo determina alterazioni nell'omeostasi del glucosio nella popolazione pediatrica è il Diabete Mellito Tipo 1 (Foland-Ross et al., 2019).

La letteratura ha messo infatti in evidenza alterazioni strutturali e volumetriche nel cervello dei bambini con DM1 (Nevo-Shenker & Shalitin, 2021).



Le principali sequele neuropsicologiche si osservano in bambini con insorgenza di diabete tra i primi 5-7 anni di vita, con deficit cognitivi e strutturali osservati poco dopo la diagnosi (Cato et al., 2014; Northam et al., 1998).

Infatti, la fase che precede la diagnosi di diabete è caratterizzata da un lungo periodo di iperglicemia incontrollata che conduce a conseguente neurotossicità, rappresentando un momento cruciale nel danno al cervello (Ryan, 2008).

Un'altra popolazione particolarmente esposta al rischio di anormali livelli di glucosio nel sangue per mancanza di raggiungimento dell'omeostasi glucidica è la popolazione dei neonati prematuri.

L'ipoglicemia, infatti, è uno dei disturbi più comuni nei neonati e si stima che si verifichi nel 19% dei bambini circa (de Angelis et al., 2021).

In particolare, i neonati pretermine o Small for Gestational Age possono accedere con difficoltà alle fonti alternative di energia, come i corpi chetonici o il lattato, durante gli episodi di ipoglicemia (Montassir et al., 2009).

Le sequele a lungo termine possono verificarsi in un'ampia gamma di condizioni, e anche transitori episodi di ipoglicemia o iperglicemia possono causare danni neurologici (Stomnaroska et al., 2017).

La letteratura ha messo in evidenza risultati spesso discrepanti in queste popolazioni sottolineando la necessità di ulteriori indagini per disvelare i meccanismi sottostanti i cambiamenti del cervello e le performance cognitive a fronte dell'esposizione a livelli di glucosio nel sangue anormalmente elevati o bassi.

Possiamo supporre che uno stretto controllo glicemico e l'adeguamento conseguente della terapia in queste popolazioni possano apportare importanti miglioramenti in termini neurologici e di sviluppo delle funzioni cognitive.

Pertanto, prenderemo ora in esame singolarmente tali popolazioni per entrare nel vivo dell'analisi delle specifiche interazioni che si osservano tra l'andamento glicemico e lo sviluppo delle funzioni cognitive in queste peculiari popolazioni.

### **1.10 - PREMATURITÀ: CLASSIFICAZIONE ED EPIDEMIOLOGIA**

La nascita pretermine è definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come la nascita avvenuta prima delle 37 settimane di età gestazionale (GA), (280 giorni nell'utero). È la principale causa di morte in età neonatale e rappresenta una causa significativa di morbidità e disabilità a lungo termine (Boardman, 2008).

L'incidenza della nascita pretermine in Europa varia tra il 5 e il 9%, mentre negli Stati Uniti e in Africa varia tra il 10 e il 12% ed il fenomeno sembra in crescita (Sansavini et al., 2011).

L'aumento del fenomeno osservato negli ultimi 20 anni è stato in parte spiegato alla luce dell'aumento dell'età della madre in gravidanza, che sottintende maggiori problematiche come il diabete e l'ipertensione, nonché al maggior ricorso a tecniche di procreazione medicalmente assistita, che determinano un incremento delle gravidanze gemellari.

I recenti progressi tecnologici e farmacologici nell'ambito della terapia intensiva neonatale hanno sensibilmente migliorato i tassi di sopravvivenza, che attualmente si attestano intorno al 70-80%, anche nel caso di neonati estremamente pretermine (Saigal & Doyle, 2008).

Tradizionalmente, la classificazione dei neonati pretermine era basata sul peso alla nascita (Birth Weight BW), identificando le seguenti categorie: basso peso alla nascita (Low Birth Weight, LBW, <2.000 g), peso alla nascita molto basso (Very Low Birth Weight, VLBW, <1.500 g) e peso alla nascita estremamente basso (Extremely Low Birth Weight ELBW, <1.000 grammi).

Infine, si parla di neonato di peso incredibilmente basso (ILBW, Incredibly Low Birth Weight) per identificare neonati con peso inferiore a 750 grammi e al contempo sottolineare l'elevata mortalità in questo caso.

Sebbene il peso alla nascita sia un importante parametro clinico, da solo non rappresenta un parametro dirimente per la classificazione della prematurità, in quanto esso non tiene conto del livello di maturazione fisica e neurologica del nascituro (Robinson, 1966).

Negli ultimi 15 anni, pertanto, è stata prestata maggiore attenzione all'età gestazionale perché la crescita intrauterina è strettamente correlata allo sviluppo cerebrale e questo parametro sembra riflettere lo sviluppo fisico e cerebrale in maniera più accurata.

Infatti, il cervello neonatale a 30 settimane di gestazione ha raggiunto a malapena il 50% circa del peso del cervello di un bambino nato a termine (37 settimane).

Per questa ragione, attualmente i neonati pretermine sono stati classificati in: lievemente pretermine o noti come "Late Preterm" (60% tra 34 e 36 settimane GA e 20% tra 32 e 33 settimane GA), moderatamente pretermine o noti come "Early Preterm" (EG tra 32 settimane complete e 33 settimane complete + 6giorni) molto pretermine o "Very Preterm" (15%, tra 28 e 31 settimane GA) ed estremamente pretermine o "Extremely preterm" (5%, <28 settimane GA) (Goldenberg et al., 2008).

Per età gestazionale si intende la stima espressa in settimane della permanenza del feto nell'utero e si ottiene calcolando il tempo trascorso tra il primo giorno dell'ultimo ciclo mestruale della madre ed il momento del parto, oppure considerando l'intervallo di tempo intercorso tra i 14 giorni che precedono la presunta data del concepimento e la data di nascita del bambino (Stavis, 2019).

L'eziologia della prematurità è molto eterogenea e i fattori di rischio non sono stati ancora chiaramente identificati. Tuttavia, le ricerche suggeriscono che una costellazione di fattori concernenti lo stile di vita influiscano positivamente sugli esiti positivi della gravidanza, come una dieta equilibrata, l'attività fisica regolare e l'astensione da droghe e tabacco

nelle donne incinte. Infatti, la letteratura evidenzia che abitudini di vita favorevoli e un maggior grado di consapevolezza della propria salute sono fattori associati a un ridotto rischio di parto pretermine. Al contrario, alcuni fattori psicosociali come eventi sfavorevoli della vita durante la gravidanza, lo stress cronico, il basso status socioeconomico, l'ansia materna e la mancanza di supporto costituiscono potenziali fattori di rischio per la nascita pretermine (Berhman, 2007).

### **1.10.1 - Conseguenze neurologiche della nascita pretermine**

I progressi nell'assistenza perinatale e neonatale hanno permesso un sostanziale aumento della sopravvivenza dei neonati estremamente pretermine (EP) (<28 settimane di gestazione), che è passato dal 25% alla fine degli anni '70 a oltre il 50% all'inizio degli anni '90, registrando successivamente un costante aumento da allora fino ai giorni nostri (Cheong et al., 2020). Parallelamente all'aumento dei tassi di sopravvivenza è aumentata la preoccupazione circa il fatto che le innovazioni nell'assistenza possano precorrere o accompagnare un aumento della disabilità concernente lo sviluppo neurologico dei bambini estremamente prematuri. Pertanto, una maggiore sopravvivenza senza parimenti miglioramenti nel campo del neurosviluppo può tradursi in bambini con disabilità o comorbilità a lungo termine che necessitano di maggiori interventi e cure continuativi (Cheong, Olsen, et al., 2020).

La letteratura, infatti, mette in evidenza che la prematurità si associa a danni neurologici che si traducono in deficit nello sviluppo motorio, percettivo e cognitivo (Saigal & Doyle, 2008) e che spesso si osserva un peggioramento negli *outcome* di neurosviluppo in età scolare (Burnett et al., 2018; Spittle et al., 2018). Ciò è dovuto al fatto che parte della maturazione cerebrale del bambino pretermine deve avvenire in un ambiente differente da quello fisiologico, ossia l'utero materno, e che i cambiamenti evolutivi nella

cognizione e nell'acquisizione delle tappe del neurosviluppo sono il risultato della sottostante maturazione cerebrale strutturale e funzionale (M. H. Johnson, 2011).

La ricerca ha evidenziato differenze a carico della struttura cerebrale tra i bambini nati a termine e i pretermine evidenziando volume e superficie cerebrali differenti tra i due gruppi, oltre che alterazioni nell'organizzazione strutturale soprattutto a carico della sostanza bianca ed anomalie nella connettività cerebrale (Murray et al., 2016; C. E. Rogers et al., 2018).

I progressi nelle tecniche di neuroimaging fetale hanno consentito di effettuare confronti diretti tra il cervello fetale di bambini nati a termine e bambini nati pretermine e sebbene si sia osservata una crescita cerebrale rapida tra la 25a e la 40a settimana di gestazione, la traiettoria di crescita del cervello dei bambini prematuri risulta più lenta rispetto ai feti nati a termine (Bouyssi-Kobar et al., 2016). A parità, dunque, di età gestazionale il volume cerebrale e la superficie corticale risultano ridotte nei neonati pretermine rispetto ai controlli sani, aspetti che possono contribuire alla base neurale del successivo esito avverso dello sviluppo neurologico di questi bambini (Boardman & Counsell, 2020; Inder et al., 2005; Kapellou et al., 2006). In particolare, il terzo trimestre di gravidanza rappresenta una fase sensibile per la plasticità cerebrale infantile, perché in questa fascia temporale assistiamo a processi cruciali come la sinaptogenesi, la migrazione neuronale e la mielinizzazione nonché lo sviluppo di alcuni circuiti neurali (Tau & Peterson, 2010). Un bambino nato prematuro, prima pertanto delle 30 settimane gestazionali, completerà lo sviluppo encefalico in ambiente extra-uterino sottoposto a procedure invasive che implicano stress e stimolazioni ambientali differenti da quelle fisiologiche che vanno a delinearsi come fattori di vulnerabilità per lo sviluppo cerebrale e psicopatologia futura (Lammertink et al., 2021). Più specificamente e a guisa di esempio, il neonato prematuro viene prematuramente allontanato dalle ritmiche stimolazioni uditive che contraddistinguono l'ambiente intra-uterino, rappresentate dal battito cardiaco e dalla

voce della madre (Sansavini & Guarini, 2017), che- mediante la plasticità cerebrale (Webb, et al., 2015) - predispongono all'elaborazione dell'apprendimento di suoni e stimoli tipici della propria lingua (Luna, Lagercrantz & Kuhl, 2013). Al contrario, invece, nel contesto della Terapia Intensiva Neonatale i bambini vengono precocemente esposti ad eccessive stimolazioni uditive che sono state associate a ridotta saturazione di ossigeno, aumento della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna oltre che alterazioni dello stato di sonno-veglia (Wachman & Lahav, 2011). Inoltre, i comuni interventi infermieristici possono suscitare risposte stressogene simili alle procedure invasive innalzando i livelli di cortisolo salivare, pianto, frequenza cardiaca (Mörelus et al., 2006; Peng et al., 2009). Pertanto, incentivare e promuovere un *parenting* positivo e potenziare la salute mentale della madre e del padre presentano vantaggi a lungo termine nello sviluppo ed evoluzione del neonato (Cheong, Burnett, et al., 2020).

La letteratura è sempre più concorde nel ritenere che è complesso l'insieme delle variabili che concorrono nella declinazione della traiettoria di sviluppo e nell'esacerbazione di *deficit* a carico dei domini cognitivo, motorio e del linguaggio. Tali variabili includono l'età gestazionale, il peso alla nascita ma anche variabili ambientali prossimali, come il livello di istruzione e livello socioeconomico della famiglia, e variabili distali, come la stimolazione nel corso dell'ospedalizzazione e nel periodo post-natale (Cheong, Burnett, et al., 2020; Linsell et al., 2015).

### **1.10.2 - Effetti della prematurità sullo sviluppo cognitivo, del linguaggio e motorio**

Come evidenziato nel paragrafo precedente, la letteratura ha ampiamente messo in evidenza *outcome* neurocognitivi più fragili in bambini nati prematuri se confrontati con controlli nati a termine. Metanalisi e revisioni sistematiche della letteratura hanno infatti evidenziato una differenza nel punteggio di Quoziente Intellettivo generale- che si discosta di circa 10 punti standard tra i due gruppi- (Bhutta et al., 2002) capacità di

apprendimento (Aarnoudse-Moens et al., 2009), attenzione, memoria e funzioni esecutive (Mento & Bisiacchi, 2012). Come esplicitato in precedenza, le differenze nelle abilità cognitive sono più pronunciate nei bambini con età gestazionale estremamente bassa e più attenuate nei prematuri da moderati a tardivi (de Jong et al., 2012; Sansavini et al., 2011a) con pronunciate differenze individuali all'interno dei diversi gruppi data la complessa interazione-descritta precedentemente- tra variabili biologiche e ambientali che caratterizzano la traiettoria di sviluppo e la possibilità di esacerbare difficoltà (Sansavini et al., 2011a).

Per quanto concerne le funzioni cognitive dei bambini prematuri, la ricerca ha evidenziato che nel primo anno di vita sono significativamente compromessi, se confrontati con neonati nati a termine, l'elaborazione delle informazioni visive (Rose, 1983), la velocità di elaborazione (Rose et al., 2002), l'attenzione visiva e la memoria di riconoscimento (Rose et al., 2001a).

In particolare, i neonati pretermine hanno richiesto circa il 20% di prove in più e il 30% di tempo aggiuntivo rispetto ai bambini nati a termine per svolgere gli stessi compiti con un risultato simile.

Inoltre, i neonati pretermine manifestavano un tempo di fissazione dello sguardo più lungo, tassi di spostamento dello sguardo inferiori e maggiore emissione di comportamenti fuori dal compito; tale pattern di performance inoltre era indipendente dal tipo di stimolo (facce o schemi).

Nel tempo si è osservato che tra i bambini con peso alla nascita estremamente basso al follow up a 6-10 anni, il 17% aveva una compromissione maggiore (paralisi cerebrale, QI di sviluppo inferiore a 70, cecità o epilessia intrattabile), il 42% presentava un danno minore (anomalie a livello neuromotorio, quozienti intellettuali o di sviluppo di 70-84, problemi socio-emotivi, o linguaggio, motori grossolani, deficit motori, visivi, uditivi o

dell'attenzione), e il 41% era rientrato nel range di normalità comparabile ai bambini nati a termine (Voss et al., 2007).

Tra i fattori di rischio individuati per un povero *outcome* neurocognitivo in bambini di età inferiore ai 5 anni sono stati intercettati: il sesso maschile, la razza/etnia non bianca, il basso livello di istruzione dei genitori e il basso peso alla nascita. Nei bambini più grandi è stata sostenuta solo l'influenza dell'educazione dei genitori (Linsell et al., 2015).

Per quanto concerne il dominio della comunicazione e del linguaggio la letteratura ha evidenziato essere uno dei domini più comunemente impattati in questa popolazione (Sansavini et al., 2011b). In particolare, una meta-analisi ha evidenziato punteggi nel lessico recettivo ed espressivo di bambini molto prematuri al di sotto di quelli dei campioni di controllo di 0,38- 0,77 deviazioni standard (Barre et al., 2011). Inoltre, è stato osservato che tra bambini molto prematuri (media GA 30 2 settimane) il tasso di compromissione del linguaggio si conserva in un terzo di questi bambini fino ai 3,5 anni di cui il predittore maggiore era rappresentato dalla precedente storia di disturbo della comunicazione riportato a 2,5 anni (Sansavini et al., 2010). Similmente, la ricerca ha evidenziato che nei primi due anni di vita, al netto del l'età corretta, i bambini molto pretermine evidenziano punteggi inferiori rispetto ai bambini a termine nelle misure di vocabolario; pertanto, essi presentano lessico espressivo e recettivo inferiore rispetto ai pari (Ortiz-Mantilla et al., 2008). E' parallelamente da evidenziare che sovente bambini estremamente pretermine che presentano difficoltà a carico del dominio linguistico presentano altre fragilità a carico per esempio dei domini cognitivi di memoria di lavoro e velocità di elaborazione nonché difficoltà nelle prassie fine e grosso motorie, evidenziando come bambini pretermine mostrino in minor misura anche comportamenti comunicativi spontanei (es. pointing) (Benassi et al., 2016; de Kieviet et al., 2009). Esiti migliori si riscontrano in bambini moderatamente pretermine i quali evidenziano punteggi migliori nel dominio del linguaggio rispetto a quanto osservato nei bambini estremamente



prematuri, pur mantenendo comunque punteggi inferiori rispetto ai controlli sani, tenuta conto dell'età corretta (Putnick et al., 2017). Similmente al dominio cognitivo, anche nel caso del dominio del linguaggio il sesso maschile si è dimostrato predittivo di compromissione di tale dominio nella prima infanzia ma non nella seconda infanzia (Linsell et al., 2015).

In terza analisi, il dominio motorio appare particolarmente vulnerabile nei bambini nati pretermine, anch'essi per complessa interazione tra fattori biologici e ambientali. E' stato stimato che i bambini molto prematuri evidenziano in media punteggi al dominio motorio che si discostano tra 0,57 e 0,88 ai punteggi dei coetanei, comparati per età corretta (de Kieviet et al., 2009).

Studi longitudinali hanno dimostrato che deficit motori specifici persistono nel tempo nei bambini estremamente prematuri, senza paralisi cerebrale, sino ai 6- 8 anni di età se comparati con bambini nati a termine (Marlow et al., 2007; Spittle et al., 2018). In particolare uno studio ha evidenziato che a 6.5 anni di età il 37,1% dei bambini pretermine manifestava un disturbo della coordinazione, a fronte del 5,5% nel gruppo di controllo. Gli autori parimenti hanno evidenziato un aumentato rischio di problemi comportamentali, deficit nel dominio esecutivo e altre menomazioni delle abilità (Bolk et al., 2018).

Queste menomazioni nei domini citati possono manifestarsi come scarso rendimento scolastico o problemi comportamentali nei bambini in età scolare (Chung et al., 2020; Woythaler, 2019; You et al., 2019).

### **1.10.3 - Impatto della glicemia nei bambini nati pretermine**

I bambini nati pretermine, come descritto precedentemente, sono esposti ad un rischio maggiore di problematiche metaboliche come episodi di ipoglicemia e iperglicemia. Ciò è dovuto al fatto che l'acquisizione dell'omeostasi glucidica viene acquisita nel terzo

trimestre di gravidanza e che pertanto questi bambini devono sviluppare questa funzione al di fuori dell'ambiente fisiologico dell'utero.

La letteratura ha esplorato l'impatto delle fluttuazioni di glucosio nello sviluppo del sistema nervoso e nelle performance dei bambini prematuri. L'effetto dell'ipo e l'iperglicemia sugli esiti dello sviluppo neurologico rimane controversa e la pratica clinica attuale si basa in gran parte su soglie operative per la gestione del glucosio che non tengono conto dell'effetto immediato della glicemia sulla funzione cerebrale.

Innanzitutto, è ad oggi ancora controverso in letteratura il threshold clinico entro il quale intervenire in caso di ipo o iperglicemia in età neonatale e rimane dibattuta la severità e durata degli episodi di livelli anormali di glucosio entro i quali intervenire. Tendenzialmente si colloca l'ipoglicemia severa nel caso di livelli di glucosio nel sangue inferiori a 47 mg/dL (2,6 mmol/L), l'iperglicemia severa a livelli di glucosio nel sangue superiori a 180 mg/dL ( $\geq 10$  mmol/L), mentre si colloca l'iperglicemia a livelli superiori ai 140 mg/dL ( $> 8$  mmol/L) (Pinchefsky et al., 2021; Rath et al., 2022).

I risultati della ricerca circa lo sviluppo neurologico a fronte dell'esposizione a livelli elevati di glicemia, mostra che entrambi i valori sopraccitati – iperglicemia ( $> 8$  mmol/L) e iperglicemia severa ( $>10$  mmol/L) -sono associati a un'influenza negativa nei domini del neuro-sviluppo. In particolare, è stato evidenziato che un'esposizione a questi livelli di glicemia per 3 giorni consecutivi provocano ricadute importanti in termini di esiti neurologici (Zamir et al., 2021). Risultati simili hanno riscontrato un impatto negativo sul neuro-sviluppo per esposizione a iperglicemia ( $>8,2$  mmol/L) per un periodo di 5 giorni che non si verificavano se il periodo era stato inferiore ai 5 giorni (Gonzalez Villamizar et al., 2020). Questi risultati, pur nella loro eterogeneità, mettono in luce che non solo l'esposizione a livelli elevati di glicemia ma anche la durata degli stessi episodi si delineino essere variabili intervenienti parimenti importanti al fine di determinare menomazioni nei domini del neurosviluppo. Per quanto concerne l'impatto a lungo

termine dell'esposizione all'iperglicemia, uno studio su una coorte di 852 neonati ha messo in evidenza una maggiore incidenza di problematiche neurocomportamentali tra i neonati prematuri esposti all'iperglicemia, valutati a 2 anni dalla nascita (van der Lugt et al., 2010). Una recente revisione della letteratura evidenzia che la ricerca risulta controversa su questo punto, infatti alcuni studi mettono in evidenza un'associazione tra l'esposizione precoce dei neonati ad iperglicemia e implicazioni sullo sviluppo neurologico successivo e altri studi non hanno evidenziato differenze a carico del neurosviluppo tra bambini esposti ad iperglicemia e bambini non esposti ad iperglicemia (Paulsen et al., 2021) si sottolinea pertanto la necessità di condurre ulteriori studi per osservare gli esiti a lungo termine dell'esposizione precoce all'iperglicemia.

Dall'altra parte, per quanto concerne i livelli bassi di glucosio nel sangue, ossia episodi di ipoglicemia, la letteratura è similmente controversa. Alcune ricerche evidenziano come tali episodi non siano associati ad esiti negativi sul neurosviluppo (Tottman et al., 2017). Altri studi hanno suggerito una possibile associazione dose-dipendente tra l'esposizione all'ipoglicemia e un impatto negativo sul funzionamento esecutivo del bambino in età prescolare che potrebbero influenzare le capacità di apprendimento del bambino (McKinlay, Alsweller, et al., 2017). Questa stessa coorte di bambini, però, non aveva evidenziato tali esiti avversi all'età di 2 anni (McKinlay et al., 2015) disvelando come solo nel lungo periodo alcune fragilità neurocognitive possano essere intercettate. Un recente studio su ampia coorte ha esaminato l'eventuale associazione tra ipoglicemia neonatale e lo scarso rendimento scolastico non evidenziando risultati statisticamente significativi in questa direzione (Shah et al. 2022).

Alla luce dell'eterogeneità dei risultati (Guiducci 2022) circa la possibile influenza tra sviluppo neurologico ed esposizione precoce a ipo e iperglicemie sono necessari ulteriori studi per indagare la traiettoria di neurosviluppo dei bambini esposti a queste condizioni.

Attualmente, nella routinaria pratica clinica, il monitoraggio del glucosio avviene mediante controlli del sangue capillare prelevati dal tallone del neonato. I nuovi sistemi di monitoraggio della glicemia in continuo, precedentemente descritti (CGM) offrono la possibilità di regolare il trattamento in tempo reale alla luce delle esigenze metaboliche del bambino e permettono contemporaneamente di ridurre il numero di misurazioni della glicemia (McKinlay, Chase, et al., 2017; Uetwiller et al., 2015) . In particolare, uno studio pilota ha messo in evidenza che l'aggiustamento della somministrazione di glucosio sulla base dei dati derivanti dal monitoraggio continuo della glicemia si delinea essere più efficace al fine di mantenere in range euglicemico la concentrazione di glucosio nel sangue, se comparato con le procedure standard (Galderisi et al., 2017). I dati del monitoraggio della glicemia, associati ad un algoritmo di controllo avanzato, hanno pertanto permesso di diminuire la variabilità glicemica e trattare prontamente episodi di ipo o iper glicemia durante la prima settimana di vita di neonati prematuri.

Pertanto, l'utilizzo della tecnologia e dunque l'utilizzo di un monitoraggio continuo della glicemia sembra rappresentare uno strumento promettente al fine di ridurre la variabilità glicemica, promuovere il mantenimento dell'omeostasi glucidica e prevenire outcome avversi nel neurosviluppo nei nati pretermine.

### **1.11 - DIABETE MELLITO: DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE**

Con termine "diabete mellito" (DM) ci si riferisce ad un gruppo di disordini metabolici accomunati da livelli persistentemente elevati di glucosio nel sangue (definito iperglicemia), secondari ad un'inadeguata secrezione insulinica e/o ad una ridotta sensibilità insulinica (Papa, Giunti e Gruden, 2021).

L'attualmente si classifica il diabete mellito nei seguenti sottogruppi:

- Diabete mellito di tipo 1 (DMT1): costituisce l'endocrinopatia più diffusa in età pediatrica, caratterizzata da deficit grave o completo della secrezione insulinica

conseguente alla parziale o totale distruzione delle  $\beta$ -cellule delle isole pancreatiche. Per quanto concerne il trattamento essa richiede terapia esogena sostitutiva quotidiana mediante iniezioni sottocutanee di insulina. Dal punto di vista epidemiologico, rappresenta il 3-6% di tutte le diagnosi di diabete mellito.

- Diabete mellito di tipo 2 (DMT2): rappresenta la forma più nota e diffusa di DM (90% delle diagnosi), è più comunemente riscontrato nell'adulto. E' caratterizzato da insulino-resistenza con possibile deficit associato di produzione insulinica, spesso si associa ad obesità esogena. Il trattamento prevede generalmente ipoglicemizzanti orali e solo in alcuni casi si associa l'insulina.

- diabete mellito gestazionale (GDM): caratterizzato da glicemie anormalmente elevate durante il periodo di gravidanza, solitamente è transitorio e non costituisce pericolo per il feto;

- altre forme specifiche di DM (es. difetti genetici della funzione  $\beta$ -cellulare, forme secondarie a patologie pancreatiche o endocrine, diabete indotto da farmaci o sostanze chimiche iperglicemizzanti) (Papa et al., 2021; OPBG, 2019; Mayer-Davis et al., 2018).

### **1.11.1 - Epidemiologia del Diabete mellito di tipo 1**

Il DMT1 esordisce generalmente prima dei 30 anni, con epidemiologia differenziata a seconda delle fasce d'età, registrando in particolare picchi di incidenza tra i 5-7 anni e i 10-14 anni (Papa et al., 2021). Esso rappresenta l'endocrinopatia più diffusa dell'infanzia e dell'adolescenza, con un'incidenza globale attualmente in crescita (Mayer-Davis et al., 2017), si stima infatti che ogni anno 98.200 bambini si ammalino di diabete nella fascia 0-15 anni (0-20 anni) (Patterson et al., 2019). In Italia si registra un'ampia variabilità nell'incidenza e nella prevalenza di DMT1 a seconda della posizione geografica: si registrano tassi superiori al Nord e picchi di incidenza in Sardegna che rappresenta la

regione con la seconda più elevata incidenza al mondo (45/100.000 soggetti per anno, seconda solo all'incidenza della Finlandia).

La Regione Veneto si colloca fra le aree ad alto rischio di comparsa di DMT1 in età pediatrica e registra una prevalenza di 152.5/100.000 e un'incidenza di 19.7/100.000 soggetti per anno, rispetto a quanto registrato nel quinquennio 2015-2020 (Maffeis et al., 2021).

### **1.11.2 - Eziopatogenesi**

Il DMT1 è dovuto alla distruzione parziale o totale su base autoimmunitaria delle  $\beta$ -cellule del pancreas deputate alla secrezione di insulina. All'esordio clinico della malattia concorrono fattori genetici e fattori ambientali, ancora oggi in fase di individuazione.

Infatti, sebbene diversi fattori ambientali siano stati associati all'esordio di DMT1, come l'esposizione ad agenti infettivi virali, ad oggi non sono stati identificati in modo incontrovertibile le variabili associate alla sua patogenesi.

L'esordio clinico, e dunque l'arrivo all'attenzione dell'equipe sanitaria, rappresenta l'approdo finale di un lungo processo di distruzione delle cellule di durata variabile.

Nel periodo preclinico il bambino o ragazzo infatti appare asintomatico e registra euglicemie o glicemie trascurabilmente fuori dall'intervallo di euglicemia in momenti particolari. Solo quando la massa  $\beta$ -cellulare residua diviene insufficiente al mantenimento dell'euglicemia, il diabete si manifesta clinicamente. I sintomi più comunemente riscontrati all'esordio sono poliuria, polidipsia, calo ponderale e valori glicemici alterati. A seguito dell'esordio si può verificare una fase di remissione transitoria, definita "luna di miele" o "honey moon period", caratterizzata da ridotto o assente fabbisogno insulinico in seguito al miglioramento della funzionalità della massa  $\beta$ -cellulare residua con l'introduzione di terapia ipoglicemizzante (Chiang et al., 2018; Couper et al., 2018).

### **1.11.3 - Terapia del DMT1**

Nel paziente con DMT1, il mantenimento di livelli di glicemia in target richiede l'adesione ad un regime terapeutico intensivo che include multiple iniezioni di insulina, monitoraggio dei livelli di glucosio ematico, conteggio dei carboidrati e attività fisica regolare.

Oltre al raggiungimento della stabilità glicemica, la terapia del DMT1 intende prevenire le complicanze a breve e lungo termine, garantire un normale sviluppo psicofisico e la miglior qualità di vita per il paziente.

#### 1.11.3.a - Terapia insulinica

La terapia insulinica esogena per via sottocutanea rappresenta la terapia d'elezione e necessaria per il mantenimento di livelli di glicemia buoni (70 mg/dL - 180 mg/Dl), adeguatamente calcolata sulla base del fabbisogno del bambino e sulla base dei carboidrati che la persona si appresta ad assumere ad ogni pasto. Tale terapia va adeguatamente calcolata partendo dalla misurazione del glucosio ematico e richiede un monitoraggio ripetuto nel tempo dei livelli di glicemia, nonché l'adozione di uno stile di alimentazione vario ed equilibrato così come l'adozione di regolare attività fisica.

mg/dL). Lo schema insulinico basal-bolus(D. G. Rogers, 1994) prevede la somministrazione di insulina a lunga durata d'azione una volta al giorno e iniezioni di analogo rapido prima dei pasti, tenuta conto la glicemia monitorata e i grammi di carboidrati che si vanno ad assumere.

La somministrazione di insulina è possibile mediante penne pre-riempite dotate di aghi monouso ed in questo caso è definita "terapia multi-iniettiva" (Multiple Daily Injections: MDI) oppure mediante l'infusione continua sottocutanea attraverso una pompa, microinfusore, (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion: CSII) in grado di infondere

quantità di insulina, definite dal paziente o calcolate tramite un algoritmo nei modelli più avanzati (AHCL), attraverso un'agocannula inserita nel sottocute.

#### 1.11.3.b - HCL (Hybrid Closed Loop) o AID (Automated Insulin Delivery)

Il sistema Ibrido ad ansa chiusa rappresenta oggi il più avanzato livello di interazione tecnologica tra il sensore CGM ed il microinfusore. Esso si basa sullo sviluppo di algoritmi predittivi dell'andamento glicemico e sulla base di questi stessi modula l'erogazione d'infusione insulinica. Tali dispositivi ad ansa chiusa sono altresì noti con il termine di "pancreas artificiali" dato l'alto grado di simulazione dell'attività del pancreas da parte di queste pompe. Infatti, sulla base dei dati ricevuti dal CGM in real time modulano prontamente la velocità di infusione andando, da una parte a prevenire gli eventi ipoglicemici, dall'altra a somministrare boli aggiuntivi di insulina a fronte di una tendenza osservata verso l'iperglicemia.

I dispositivi attualmente in commercio sono solo parzialmente automatizzati, infatti necessitando di ricevere l'indicazione del pasto assunto dal paziente sia in termini di carboidrati sia in termini di unità di bolo da svolgere in occasione dei pasti. Diversi sono gli algoritmi attualmente esistenti che si applicano a diversi modelli di pompe attualmente in commercio. (Pinsker et al., 2016; Steil et al., 2006; Weinzimer et al., 2008).

L'infusione continua sottocutanea con tecnologia HCL è il modello terapeutico che, ad oggi, più si avvicina alla secrezione insulinica di un pancreas sano, risultando in migliorati controllo glicometabolico, in termini di calo dell'HbA1c, di aumento del TIR e di calo del TBR e del TAR (Cardona-Hernandez et al., 2021) e qualità di vita diabete-specifica (Abraham et al., 2018).

Di particolare rilevanza è il fatto che il beneficio documentato in questi studi riguarda tutte le diverse fasce di età pediatriche: dai bambini di 2 anni ai giovani adulti, ogni volta classificati e studiati per fasce di età omogenee (Bergenstal et al., 2021; Collyns et al.,



2021; Karageorgiou et al., 2019; Kariyawasam et al., 2022; Tauschmann et al., 2018; Ware et al., 2022; Weisman et al., 2017).

#### **1.11.4 - Complicanze acute e croniche del DMT1**

Livelli glicemici fuori dal range di euglicemia per tempi prolungati espongono il paziente al rischio di complicanze acute, ossia a breve termine, e a lungo termine, ossia con una presentazione dopo anni dalla diagnosi.

Le complicanze acute comprendono l'ipoglicemia, l'iperglicemia e chetoacidosi diabetica (DKA).

Le complicanze a lungo termine includono nefropatia, retinopatia, neuropatia e malattie macrovascolari (Donaghue et al., 2018).

L'ipoglicemia rappresenta la complicanza acuta più comune nel paziente in terapia insulinica intensiva. L'episodio ipoglicemico è definito da livelli di glucosio ematico  $\leq 70$  mg/dL ed è tendenzialmente associato ad una manifestazione sintomatologica di pallore, tremore, senso di fame, tachicardia, sudorazione, cefalea, difficoltà di concentrazione, sonnolenza, alterazioni dello stato di coscienza. Se il periodo in ipoglicemia persiste il bambino può arrivare al coma.

Una crisi ipoglicemica severa richiede assistenza esterna al paziente e la somministrazione del glucagone (Abraham et al., 2018).

L'iperglicemia, al contrario, è definita da livelli di glucosio plasmatico  $> 180$  mg/dL. Iperglicemia cronica non trattata può esitare in chetoacidosi diabetica.

Quest'ultima (DKA), è una condizione di grave scompenso metabolico ed elettrolitico, definita da iperglicemia, acidosi metabolica, chetonuria e chetonemia, che necessita di pronta assistenza specialistica in ospedale. Quando non trattata può esitare in esiti avversi quali, danno neurologico permanente, edema cerebrale e morte (Palma Sisto e Heneghan, 2019).

La DKA può rappresentare la manifestazione d'esordio del DMT1 e può presentarsi in soggetti con diabete già noto ed in trattamento attivo con insulina, per bassa compliance della terapia, per le caratteristiche evolutive di questa fase spesso la DKA si riscontra tra gli adolescenti (Cherubini et al., 2014).

### **1.11.5 - Impatto del diabete sullo sviluppo neurocognitivo**

Il diabete tipo 1 e le relative complicanze acute a lungo termine possono avere un profondo effetto sullo sviluppo cognitivo, emotivo e sul funzionamento sociale della persona che ne è affetta.

La letteratura è concorde nel ritenere che, nel corso della vita, il diabete mellito di tipo 1 (DMT1) possa avere un profondo impatto nello sviluppo neuropsicologico.

Molteplici ricerche hanno messo in evidenza come il DMT1 possa associarsi a specifici disturbi cognitivi (Brands et al., 2005; van Duinkerken & Ryan, 2020), i quali potrebbero svolgere un ruolo chiave nello sviluppo e nel mantenimento di comorbidità a lungo termine (van Duinkerken et al., 2020a).

Prove crescenti documentano che i bambini e gli adolescenti con T1D sono esposti ad un rischio più elevato di riportare alterazioni cerebrali fisiopatologiche (Aye et al., 2012) e deficit neurocognitivi a carico di differenti domini, quali memoria, apprendimento e funzionamento esecutivo, rispetto ai coetanei senza diabete.

Per quanto concerne lo sviluppo cerebrale e la struttura cerebrale, infatti, sono stati osservati volumi più ridotti nella sostanza grigia e bianca totali tra i pazienti con diabete di tipo 1 (Ferguson et al., 2005), in particolare nelle regioni temporale e parieto-occipitale (Musen et al., 2006). Tali differenze cerebrali regionali sono associate a una grave ipoglicemia, più alta HbA1c nel corso della vita, maggiore durata della malattia e gravità di microangiopatie (Wessels et al., 2006). Questo perché, come detto in precedenza, il cervello umano subisce importanti cambiamenti strutturali e funzionali durante l'infanzia

e l'adolescenza e richiede l'erogazione continua di glucosio per svolgere l'opportuna funzionalità cerebrale e poter crescere (Mergenthaler et al., 2013). In particolare studi di neuroimmagine funzionale hanno messo in evidenza una maggiore prevalenza di anomalie strutturali del sistema nervoso centrale nei bambini ad esordio precoce, ossia in età prescolare, sotto i 7 anni di età (Mauras et al., 2021). Inoltre, nei bambini più grandi con diabete di tipo 1, una maggiore esposizione nel corso della vita all'iperglicemia è stata associata a una diminuzione del volume totale di materia grigia durante un periodo di 2 anni follow-up (Perantie et al., 2007) e diminuzione del volume della sostanza bianca nel lobo occipitale con maggiore esposizione all'ipoglicemia (Perantie et al., 2011). Tali differenze riscontrate sia da un punto di vista strutturale che funzionale rimangono pressoché stabili ai controlli longitudinali: ciò evidenzia la necessità di indagare le funzionalità cognitive quali complicanze conseguenti al diabete (Mauras et al., 2021). Inoltre rimane purtroppo ad oggi ancora in parte sconosciuto il modo in cui la disglucemia comprometta i principali processi di sviluppo neurologico.

Per quanto concerne i deficit cognitivi diversi studi hanno messo in evidenza punteggi totali di quoziente intellettivo (QI) statisticamente inferiori tra i bambini e ragazzi con DMT1 rispetto a coetanei senza diabete (Jaser & Jordan, 2021). Tuttavia, tali punteggi spesso risultano all'interno della media e pertanto la differenza con i pari appare minima. La ricerca diabetologica ha messo in evidenza maggiormente il rischio di specifici deficit neurocognitivi in questa popolazione, come difficoltà di elaborazione delle informazioni (attenzione, memoria, velocità di elaborazione), difficoltà di apprendimento e problemi con le funzioni esecutive (Broadley et al., 2017a).

In particolare, una recente metanalisi ha evidenziato che i domini cognitivi che sembrano essere maggiormente influenzati dal DMT1 sono quelli che includono le funzioni esecutive (FE), in particolare l'inibizione, la memoria di lavoro e la flessibilità cognitiva (Broadley et al., 2017a).

Come espresso in precedenza, le funzioni esecutive implicano un comportamento orientato agli obiettivi e altre abilità chiave per l'autogestione come la pianificazione, la risoluzione dei problemi e l'organizzazione. Mentre i deficit della funzione esecutiva possono rendere più difficile l'autogestione del diabete, a loro volta, queste difficoltà nell'autogestione potrebbero portare a un peggioramento degli esiti glicemici che può portare a un ciclo disfunzionale di ulteriori lesioni cerebrali e persino maggiori deficit delle funzioni neurocognitive (Cameron et al., 2019b). In tal senso deficit a carico delle funzioni esecutive rappresentano anche un'importante barriera alla terapia insulinica e all'aderenza al trattamento. In particolare, è stato dimostrato che scarse capacità di problem solving, di automonitoraggio, di autocontrollo, di decision making e di autoregolazione emotiva e comportamentale sono associate a difficoltà clinicamente significative nella gestione e nell'aderenza alle pratiche di monitoraggio e di cura del diabete, nonché a livelli più elevati di emoglobina glicata (HbA1c) (Ding et al., 2021; Duke & Harris, 2014).

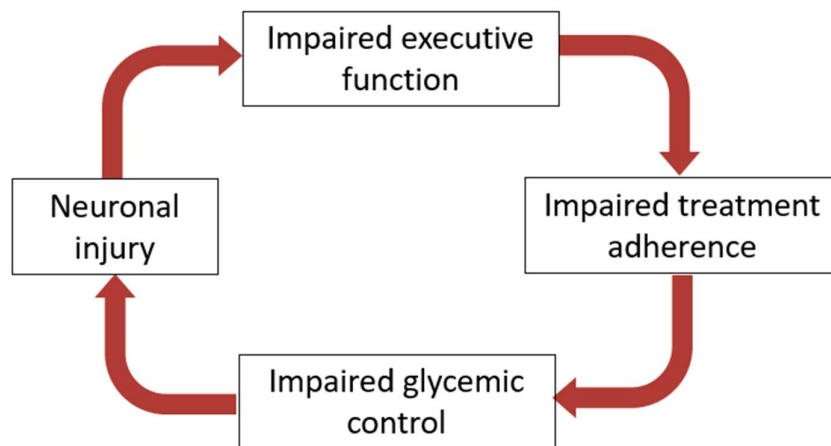


Figura 2: Proposta di feedback loop tra funzioni esecutive, gestione del diabete e danno cerebrale da Cameron et al., 2019a)

Inoltre, le peggiori funzioni esecutive sono collegate a una minore QoL e a problemi di salute mentale (Goethals et al., 2021)

In modo coerente con quanto osservato per quanto concerne gli studi funzionali, studi preliminari suggeriscono che un esordio precoce, episodi di ipoglicemia grave e ricorrenti, episodi di iperglicemia grave e chetoacidosi, possano essere associati a prestazioni peggiori nei compiti somministrati per indagare il funzionamento cognitivo nei domini esecutivi.

Molteplici studi, inoltre, concordano nel ritenere che i processi cognitivi siano mediati o modulati da fattori emotivi e comportamentali. Risulta pertanto essenziale approfondire anche la sfera emotiva del paziente, in quanto non solo impatta nelle performance cognitive stesse ma anche rappresenta un importante modulatore della qualità di vita e della compliance al diabete.

#### **1.11.6 - Aspetti psicologici**

Il modello biopsicosociale propone una comprensione della malattia che tenga presente delle complesse interazioni tra la biologia, psicologia e fattori sociali.

Ricevere una diagnosi di diabete durante l'infanzia o l'adolescenza può infatti interferire con il raggiungimento delle armoniche tappe dello sviluppo cognitivo, emotivo, sociale e relazionale. È quindi necessaria un'assistenza integrata e collaborativa tra componenti mediche, psicologiche e sociali.

Durante l'infanzia e l'adolescenza, infatti, si assiste a profondi cambiamenti della persona sia da un punto di vista emotivo, fisico, comportamentale e relazionale. Quando in questa fase di sviluppo interviene la diagnosi di una malattia cronica, questa può costituire fonte di importante stress che può slantizzare disagi e sintomi da un punto di vista psicologico.

La letteratura in ambito diabetologico ha evidenziato che le persone con DMT1 sono maggiormente esposte al rischio di sviluppare sintomi internalizzanti ed esternalizzanti,

quando confrontati con pari senza diabete (Young et al., 2013; Reynolds e Helgeson, 2011).

I sintomi psicologici sono più comunemente riscontrati in questa popolazione sono ansia, depressione e disturbi del comportamento alimentare. Tra i giovani con controllo glicometabolico non ottimale, inoltre, si riscontra un rischio più elevato di morbilità psicologica, pertanto, quando si associano sintomi psicologici alla traiettoria di malattia questi impattano negativamente nella gestione della stessa (Delamater et al., 2018). Vari studi si sono impegnati nel cercare di comprendere l'incidenza dei sintomi psicologici nella popolazione di pazienti con DMT1. Questi studi hanno evidenziato una differenza di sintomi psicologici a seconda delle fasce d'età dei pazienti. L'adolescenza in particolare è stata individuata come una fascia d'età ad alto rischio di sviluppo di fragilità e sintomatologia psicologica.

Tra gli adolescenti, in particolare, si registra una più alta possibilità di registrare sintomatologia depressiva tra la popolazione con DMT1 con una prevalenza da due a tre volte superiore rispetto alla popolazione generale degli adolescenti (30% dei pazienti contro 6.1% - 11.3% dei ragazzi) (Garey et al., 2022). I principali sintomi depressivi includono umore deflesso, assenza di piacere e cognizioni negative, nonché irritabilità o comportamento oppositivo. Si possono riscontrare anche sintomi somatici come stanchezza cronica e "numbing" che possono talvolta essere confusi con sintomi del DMT1 come l'ipoglicemia e l'iperglicemia. Per quanto concerne i fattori di rischio per i disturbi depressivi essi risultano similari rispetto alla popolazione generale in quanto il genere femminile e familiarità per disturbo depressivo ne aumentano la possibilità di insorgenza.

Per quanto concerne i disturbi ansiosi si registra, similmente, una più alta incidenza tra i pazienti con DMT1 rispetto ai pari senza diabete, infatti il 13% - 21% dei pazienti riporta concorrente sintomatologia ansiosa (Rechenberg, Grey e Sadler, 2018). L'ansia è

caratterizzata da una predominanza di paura esagerata o preoccupazione, comportamenti di coping disfunzionali (come un'eccessiva preoccupazione o evitamento di situazioni o esperienze temute, l'uso di comportamenti di sicurezza per mitigare gli scenari temuti) spesso accompagnati da sintomi adrenergici, ossia arousal psicofisiologico elevato. Alcuni aspetti specifici del diabete si delineano essere elementi che spesso implicano ansia sia per il bambino/adolescente che per la propria famiglia (Rechenberg, Whittemore, et al., 2017) come le ricorrenti azioni di monitoraggio e cura da dover svolgere in pubblico, così come il suono improvviso degli allarmi e valori glicemici in discesa che richiedono intervento immediato con correzione di carboidrati. In questo senso, possiamo intercettare disturbi d'ansia specifici per il diabete che sono stati descritti in modo specifico dalle linee guida ISPAD 2022. In particolare, tra i disturbi d'ansia relati al diabete, il più noto e importante è costituito dalla "paura dell'ipoglicemia" (fear of hypoglycemia) che descrive la costellazione di sintomi ansiosi che possono interessare bambini/adolescenti/adulti con DMT1 per i quali la paura di incorrere in episodi ipoglicemici esita nell'adozione di comportamenti ipercompensatori e protettivi, come l'adozione di un monitoraggio eccessivamente frequente della glicemia, il mantenimento intenzionale ad elevati livelli di glucosio ematico, ricorso frequente a piccoli spuntini volti ad evitare l'abbassamento glicemico, riduzione delle unità di insulina rispetto al proprio fabbisogno, che ostacolano il raggiungimento di un adeguato compenso glicemico e interferiscono con le normali attività quotidiane (Driscoll et al., 2016). Tale timore spesso è accentuato nel caso di episodi ipoglicemici notturni che, oltre alla sintomatologia precedentemente citata, rischia di esitare in disturbi del sonno (Rechenberg, Whittemore, et al., 2017) e spesso anche ad un aumento dell'emoglobina glicata negli adolescenti e bambini con diabete mellito di tipo 1 (von Schnurbein et al., 2018).

La terza categoria diagnostica di disturbi mentali maggiormente rappresentati tra pazienti con DMT1 è rappresentata dai disturbi del comportamento alimentare. Si stima infatti che il 7% delle pazienti adolescenti soddisfi i criteri per una diagnosi di disturbo del comportamento alimentare, con un tasso di incidenza doppio rispetto alle coetanee non diabetiche (Young et al., 2013). Inoltre, si osservano comportamenti alimentari a rischio, quali atteggiamenti disfunzionali nei confronti del cibo e sintomi DCA sottosoglia in circa il 28.1% degli adolescenti con DMT1 (21% ragazzi, 35% ragazze), con più elevati livelli di gravità tra le ragazze (Troncone, 2022). Rispetto ai coetanei non sintomatici, gli adolescenti con comportamenti alimentari a rischio presentano un BMI significativamente più alto, glicemie peggiori e spesso presentano problemi emotivi e comportamentali in comorbilità.

Quando il diabete si associa a disturbi alimentari le manifestazioni sintomatologiche possono essere peculiari e specifiche per questo tipo di popolazione. La letteratura definisce “diabulimia” il comportamento per il quale il paziente elude intenzionalmente la somministrazione di insulina o ne riduce drasticamente il dosaggio per perdere peso. Un utilizzo improprio della terapia insulinica è stato evidenziato, su popolazione italiana, nel 38.9% degli adolescenti (Troncone, 2022). Altri aspetti collegati al diabete rappresentano fattori di rischio per l'emersione di un disturbo alimentare, tra questi si citano l'attenzione alle esatte quantità di carboidrati assimilati (conta dei CHO), l'aumento di peso che spesso fa seguito alla diagnosi per effetto dell'introduzione della terapia insulinica, l'assunzione di cibo per correzione delle ipoglicemie quando i livelli di glucosio nel sangue risultano bassi, esacerbazione di tendenze perfezionistiche di base per gli standard elevati incoraggiati dai regimi di cura (Oldham-Cooper e Semple, 2021; Pinhas-Hamiel et al., 2015; Philpot, 2013).

Il perfezionismo clinico, in questo senso, risulta essere una variabile cognitiva che spesso viene incoraggiata dal monitoraggio del diabete ma che può prendere forme maladattive



se si associa a rigidità, autovalutazioni negative, alto criticismo nei confronti di sé e tendenza alla ruminazione. Tutte queste variabili, infatti, costituiscono fattori di rischio per lo sviluppo di sintomi di distress psicologico o di psicopatologia.

### **1.11.7 - Aspetti psicologici della famiglia**

La gestione quotidiana del DMT1 richiede un coinvolgimento attivo da parte dell'intero nucleo domestico. È importante sottolineare che il benessere dei bambini è strettamente connesso al benessere dei propri genitori, infatti, i bambini utilizzano le reazioni delle persone per loro significative per disambiguare quanto accade nel proprio mondo interno-emozioni- e quanto accade nel mondo esterno. Per queste ragioni diventa pertanto importante prendersi cura dell'intero sistema familiare in quanto rappresenta il primo sistema di cura del bambino.

I genitori impegnati nella cura di un bambino con DMT1 possono riportare elevati livelli di stress dovuti alla gestione di una malattia molto richiestiva nella gestione dei pasti e nel monitoraggio dell'andamento glicemico nel corso della giornata. Tra i genitori di bambini con DMT1 è stato riscontrato un incremento di disagio psicologico (18) rispetto ai genitori di bambini senza patologia cronica. Molti genitori evidenziano un disagio significativo dopo poco tempo dalla diagnosi di diabete del loro bambino e hanno difficoltà ad affrontare la gestione quotidiana della malattia (Jaser et al., 2014). Comunemente, infatti, si riscontrano sintomi depressivi e ansiosi tra i genitori nei mesi dopo la diagnosi di diabete, così come si possono rintracciare nei casi più gravi sintomi da stress post-traumatico dovuto all'improvvisa ospedalizzazione del proprio bambino e alle crescenti responsabilità in termini di cura (Fornasini et al., 2020; Noser et al., 2019). Tali livelli di distress spesso vengono mantenuti nel tempo, infatti quasi un genitore su cinque riferisce angoscia fino a 4 anni dopo la diagnosi (Whittemore et al., 2012). Alcune variabili sembrano modulare e mediare i livelli di stress genitoriale. In particolare, essere

genitore di un bambino più piccolo risulta essere più impattante nei livelli di vigilanza e preoccupazione (Kimbell et al., 2021).

Per converso, poter vantare di un maggiore sostegno sociale è associato a minore stress nei genitori dei bambini con una diagnosi recente di diabete, così come entrare in contatto con gli altri genitori che si prendono cura di un bambino con T1D, i quali possono fornire supporto emotivo e pratico come ridurre i livelli di stress sperimentato (Wang, 2020).

Le ricerche hanno messo in evidenza che quando i genitori manifestano difficoltà di adattamento ed elevati livelli di distress, la gestione del diabete del bambino risulta maggiormente carenziale e i bambini manifestano sovente sintomatologia psicologica internalizzante o esternalizzante (Lohan et al., 2017; Rechenberg, Grey, et al., 2017).

## CAPITOLO II

### Babyglucolight study

#### INTRODUZIONE

La ricerca che si presenterà di seguito ed i dati ivi riportati fanno parte di uno studio randomizzato controllato più grande che prevede follow up ripetuti nel tempo e l'arruolamento di un numero maggiore di pazienti.

Come riportato in precedenza la prematurità rappresenta il 7% delle nascite in Italia e i tassi di sopravvivenza in continuo aumento suggeriscono la necessità di identificare e limare le variabili connesse con morbidità a lungo termine per trattarle precocemente. Tra le problematiche più rappresentate tra i bambini prematuri troviamo problemi di natura metabolica dovute al non raggiungimento dell'omeostasi glucidica.

La presente ricerca intende osservare il potenziale effetto di due differenti monitoraggi della glicemia nel corso delle prime settimane di vita dei bambini nati pretermine sul neuro-sviluppo a un anno di vita del bambino.

Più specificatamente, bambini nati prematuri afferenti alla Terapia Intensiva Neonatale di Padova sono stati esposti a due condizioni di monitoraggio della glicemia e trattamento nelle prime settimane di vita:

- Monitoraggio in continuo della glicemia con sensore CGM e conseguente correzione della velocità d'infusione del glucosio in presenza di livelli elevati o bassi di glicemia segnalata con l'allarme (Gruppo sperimentale GS; o "Unblinded" in quanto i dati glicemici erano resi noti al personale sanitario mediante gli allarmi);
- Monitoraggio della glicemia come da trattamento standard con 2 rilevazioni die dal tallone del bambino e conseguente aggiustamento del trattamento d'infusione

del glucosio (Gruppo di controllo GC; o “Blinded” in quanto i dati glicemico sono stati resi noti al personale sanitario solamente al termine dello studio).

A queste due condizioni inoltre sono stati raccolti i dati di un campione di bambini nati a termine per confrontare gli esiti dei due gruppi con bambini pari età con sviluppo tipico. L’obiettivo del presente studio è stato dunque quello di verificare se bambini prematuri esposti ad un nuovo sistema di monitoraggio della glicemia in continuo nelle prime settimane di vita possano beneficiare di interventi precoci di aggiustamento glicemico e dunque di aumento di livelli di euglicemia con buone ripercussioni nello sviluppo cognitivo, motorio e del linguaggio ad un anno di età corretta, nonché con buone ripercussioni sui precursori delle funzioni esecutive ossia sul funzionamento dell’attenzione e della memoria di riconoscimento visivo. Questo studio *ad interim*, pertanto, si colloca tra gli studi che vogliono esplorare la traiettoria di sviluppo dei bambini prematuri in presenza di fluttuazioni glicemiche misurate e controllate. Differentemente da studi precedenti, la presente ricerca affianca alle scale cliniche, che regolarmente vengono usate nella pratica clinica per valutare il livello di sviluppo del bambino- scale Bayley- anche task computerizzati che permettono di intercettare in modo più preciso il funzionamento dei precursori delle funzioni esecutive- attenzione e memoria di riconoscimento visivo.

Di seguito, verranno presentati i dati dei primi pazienti ad oggi inclusi nel campione con *assessment* delle funzioni cognitive ad un anno di età corretta dalla nascita, risulta importante sottolineare che ulteriori *follow up* sono necessari- ed attualmente in corso- per osservare con precisione la traiettoria evolutiva del neurosviluppo dei bambini arruolati.



Figura 3: bambino pretermine con CGM posizionato in situ

## 2.1 - DISEGNO DI STUDIO

La presente ricerca è uno studio randomizzato controllato svolto presso la Terapia Intensiva Neonatale di Padova. Neonati che soddisfano i criteri di inclusione sono stati assegnati in modo casuale a uno di due bracci di studio entro 48 ore dalla nascita:

1. un gruppo di trattamento (Gruppo sperimentale GS; o “Unblinded”) nel quale il controllo glicemico era ottenuto utilizzando un sensore CGM con allarmi attivi per ipoglicemia (<72 mg/dL) e per iperglicemia (>144 mg/dL) in modo da permettere al personale sanitario di modificare la velocità d’infusione del glucosio.
2. gruppo di controllo in cui è stato posizionato un sensore CGM i quali dati non erano visibili al personale sanitario e non erano impostati gli allarmi. La velocità di infusione del glucosio è stata aggiustata in base ai cut off di cura standard secondo il protocollo di cura dell’Azienda ospedale Università di Padova con misurazioni della glicemia ogni 8 ore.

L’attribuzione a uno dei due bracci è stata assegnata utilizzando una metodologia di randomizzazione elettronica a blocchi costituita di 5 blocchi di 10 soggetti per blocco ([www. busta sigillata.com](http://www.busta.sigillata.com)) con un rapporto di allocazione 1:1 ai gruppi di randomizzazione. Buste opache contenenti il gruppo di assegnazione sono state prodotte

sigillate e numerate in sequenza secondo un file generato elettronicamente contenente la lista di randomizzazione. Una persona non coinvolta nello studio ha eseguito la presente procedura.

I dati sono stati resi anonimi elettronicamente utilizzando un codice alfanumerico individuale e analizzato dagli investigatori non coinvolti nell'arruolamento dei pazienti e nella raccolta dati. Il protocollo di studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Azienda Ospedale Università di Padova (3440/AO/15) come studio no profit (Galderisi et al., 2017b).

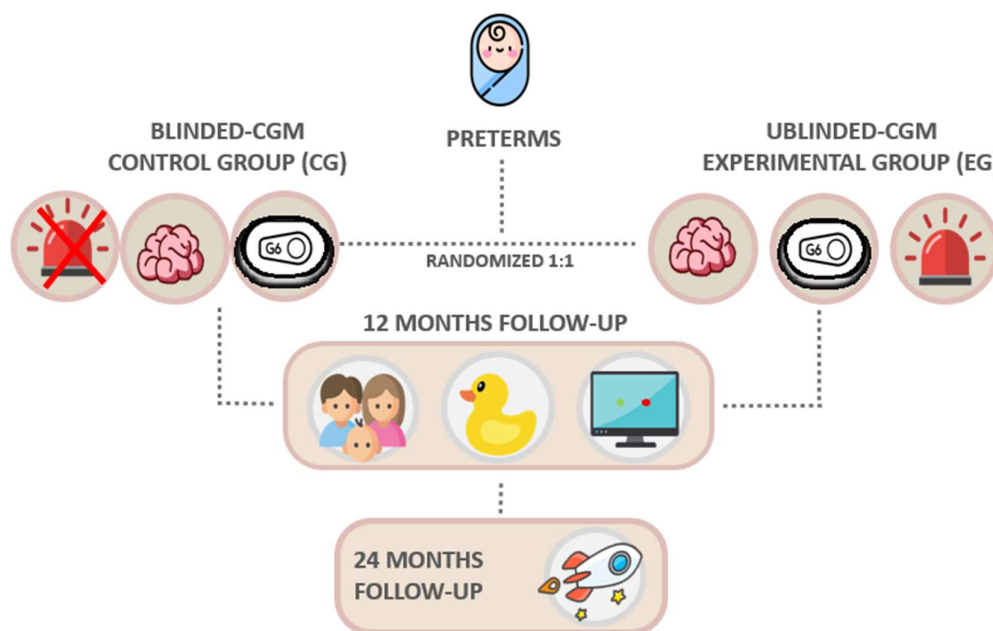


Figura 4: Flowchart dello studio

## 2.2 - IPOTESI

La letteratura, precedentemente esposta, ha messo in evidenza che l'elevata variabilità glicemica o episodi di ipo o iperglicemia nelle prime settimane di vita di bambini nati prematuri, sono associati ad outcome negativi sul neurosviluppo. Da ciò possiamo

supporre che la permanenza in condizioni di euglicemia possa essere associata ad esiti più favorevoli sullo sviluppo.

Conformemente a quanto evidenziato dalla letteratura il seguente studio mira a:

1. Osservare l'eventuale associazione tra lo sviluppo cognitivo, del linguaggio, motorio e socio-emozionale (Bayley score) e l'andamento glicemico nelle prime due settimane di vita, in termini di percentuale di tempo nel range euglicemico (TIR%), percentuale di tempo in ipo (TBR%) e iperglicemia (TAR%) e coefficiente di variazione (CV). Conformemente a ciò mira inoltre a osservare gli esiti in termini di sviluppo cognitivo, del linguaggio, motorio e socio-emozionale (Bayley score) nei due gruppi di bambini prematuri esposti ai due trattamenti diversi.

Il risultato che attendiamo è che bambini con più alto tempo nel range nelle prime due settimane di vita, a fronte di una variabilità glicemica inferiore (basso CV) e basso tempo trascorso in ipo o iperglicemia, presentino outcome di sviluppo cognitivo, del linguaggio, motorio e socioemozionale migliori. Similmente, alla luce della differenza in termini di glicemie nei trattamenti cui sono stati esposti e randomizzati, ci attendiamo che gruppo di bambini esposto nelle prime settimane al monitoraggio della glicemia in continuo con allarmi attivi presenti un trend di punteggi migliori nelle scale Bayley se confrontato con il gruppo che ha ricevuto il trattamento standard di controllo glicemico nelle prime settimane. Contemporaneamente ci aspettiamo che i punteggi di entrambi i gruppi siano inferiori rispetto al gruppo di bambini nati a termine, con sviluppo tipico.

2. Valutare un'eventuale associazione tra le funzioni attentive (Gap-overlap effect) dei bambini pretermine a 12 mesi di età corretta e l'andamento glicemico nelle prime due settimane di vita in termini %TIR, %TAR,%TBR, CV ;

successivamente comparare le funzioni attentive (Gap-overlap effect) nei due gruppi di bambini pretermine esposti ai due trattamenti “Blinded” e “Unblinded”. Anche in questo caso ci attendiamo di rilevare migliori prestazioni nei bambini che hanno presentato un controllo glicometabolico migliore nelle prime due settimane di vita, operazionalizzabile in termini di maggiore tempo nel range euglicemico, minor tempo in ipo o iperglicemia e bassa variabilità glicemica. Inoltre, ci attendiamo un trend migliore nel gruppo di pazienti appartenenti alla condizione sperimentale “Unblinded” se comparati con il gruppo che ha osservato nelle prime settimane di vita il protocollo standard di misurazione della glicemia. Parimenti ci attendiamo di trovare prestazioni più basse tra il gruppo dei bambini prematuri quando confrontati con bambini nati a termine.

3. In terzo luogo, misurare la memoria di riconoscimento visivo nei due gruppi di pazienti.

Analogamente ci attendiamo di trovare performance migliori nel gruppo Unblinded rispetto al Blinded ma comunque inferiori rispetto ai bambini nati a termine.

### **2.3 - PARTECIPANTI**

Hanno preso parte allo studio 26 bambini nati prematuri presso la Terapia Intensiva Neonatale (TIN) dell’Azienda Ospedale Università di Padova. I criteri d’inclusione sono stati: bambini nati entro 33 settimane di gestazione, peso alla nascita > 500 gr, non avere patologie note a carico del sistema nervoso e del cervello (ad esempio, esiti ipossico-ischemici) ed essere disponibili al posizionamento del sensore per iniziare il monitoraggio continuo della glicemia entro 48 ore dalla nascita. Per partecipare allo studio è stato necessaria la sottoscrizione del Consenso informato da parte di entrambe i genitori.



Il progetto di ricerca, conformemente alla dichiarazione di Helsinki, ha ottenuto l'approvazione dal Comitato Etico dell'Azienda Ospedale Università di Padova.

Il campione è costituito da 11 femmine e 15 maschi di età compresa tra le 24 e le 33 settimane gestazionali (M= 30), con peso alla nascita > 500gr compreso tra 610 e 2.390 (M= 1.339) e circonferenza cranica compresa tra 22 cm e 31 (M= 27,8). Di questi 17 bambini con genitori di origine italiana, 3 con almeno un genitore di origine romena, 1 con almeno un genitore di origine albanese, 1 bengalese, 1 macedone, 1 della Nigeria e 1 Marocco.

La totalità delle famiglie dei partecipanti risiede in Regione Veneto e si sono recati presso l'Azienda Ospedale Università di Padova per le visite di follow up dello studio.

I partecipanti sono stati casualmente randomizzati a una delle due condizioni sperimentali: Monitoraggio della glicemia in continuo CGM con dati visibili al personale sanitario per permettere l'aggiustamento pronto dei metaboliti, o monitoraggio della glicemia in continuo con dati non visibili al personale sanitario e adesione al protocollo di cura standard con controllo capillare della glicemia 2 volte al giorno.

I follow up sono stati condotti in doppio cieco, pertanto, gli sperimentatori che hanno condotto l'assessment neurocognitivo dei bambini non sono stati messi a conoscenza del gruppo di appartenenza dei soggetti testati. Nel presente campione 15 bambini sono appartenenti al gruppo sperimentale "Unblinded" ossia con dati disponibili al personale sanitario e allarmi di ipo e iper glicemie attivati e 11 bambini erano appartenenti al gruppo di controllo "Blinded" con procedura di trattamento standard e dati non resi noti al personale sanitario.

## **2.4 - MATERIALI E METODI**

### **2.4.1 - Scale Bayley**

Le Scale Bayley for Infant and Toddler Development III sono uno strumento standardizzato di ampio utilizzo in clinica e ricerca per la valutazione dello sviluppo e per la diagnosi di ritardi nella prima infanzia. Nancy Bayley pubblicò la prima versione delle scale nel 1969. Lo strumento rappresenta il goldstandard per la valutazione nei primi anni di vita: da 1 mese fino a 3 anni e mezzo. Valuta nello specifico diversi domini attraverso le seguenti scale: scala cognitiva (composta da 91 items), scala del linguaggio suddivisa in linguaggio recettivo (49 item) e linguaggio espressivo (48 item), scala motoria divisa in fine-motoria (66 item) e grosso-motoria (72 item), e una scala socio-emotiva.

Tale scala può essere utilizzata anche nel caso di bambini prematuri, nello specifico è necessario utilizzare l'età corretta del bambino che si ottiene sottraendo all'età cronologica del bambino la differenza tra la data presunta del parto alle 40 settimane di una gravidanza fisiologica e la sua età alla nascita. Nel presente studio il follow up è stato previsto a 12 mesi di età corretta per i bambini prematuri e a 12 mesi di età per i bambini nati a termine (gruppo di controllo) pertanto per la totalità dei soggetti si sono amministrati gli item partendo dal gruppo I.

Dal punto di partenza, a seconda dell'età del bambino, si somministrano successivamente item di difficoltà crescente fino a 5 item non superati dal bambino stesso, momento nel quale si interrompe la somministrazione per quel dominio.

Tabella 2-1  
Punti di partenza delle Bayley-III determinati dall'età in mesi e giorni

Età		Punto di partenza
Da 16 giorni	a 1 mese e 15 giorni	A
Da 1 mese e 16 giorni	a 2 mesi e 15 giorni	B
Da 2 mesi e 16 giorni	a 3 mesi e 15 giorni	C
Da 3 mesi e 16 giorni	a 4 mesi e 15 giorni	D
Da 4 mesi e 16 giorni	a 5 mesi e 15 giorni	E
Da 5 mesi e 16 giorni	a 6 mesi e 15 giorni	F
Da 6 mesi e 16 giorni	a 8 mesi e 30 giorni	G
Da 9 mesi e 0 giorni	a 10 mesi e 30 giorni	H
Da 11 mesi e 0 giorni	a 13 mesi e 15 giorni	I
Da 13 mesi e 16 giorni	a 16 mesi e 15 giorni	J
Da 16 mesi e 16 giorni	a 19 mesi e 15 giorni	K
Da 19 mesi e 16 giorni	a 22 mesi e 15 giorni	L
Da 22 mesi e 16 giorni	a 25 mesi e 15 giorni	M
Da 25 mesi e 16 giorni	a 28 mesi e 15 giorni	N
Da 28 mesi e 16 giorni	a 32 mesi e 30 giorni	O
Da 33 mesi e 0 giorni	a 38 mesi e 30 giorni	P
Da 39 mesi e 0 giorni	a 42 mesi e 15 giorni	Q

Figura 5: Tabella finalizzata a stabilire gli item di partenza da somministrare al bambino sulla base dell'età corretta (Bayley, 2006).

Il punteggio finale della valutazione viene espresso similmente a quanto avviene nelle scale di intelligenza per bambini di età scolare. Pertanto, i punteggi grezzi vengono trasformati in punteggi standardizzati a seconda delle tabelle di conversione riportate nel manuale del test sulla base dei campioni di taratura (nel presente studio sono state utilizzate le tabelle di conversione secondo la taratura americana). La scala presenta una media di 100 e deviazione standard di 16. Ne deriva che le prestazioni del bambino si possono considerare in norma se i punteggi si collocano tra 84 e 116.

#### 2.4.2 - Paradigma “Gap-Overlap”

Il paradigma Gap-Overlap è ampiamente usato nella ricerca in psicologia per testare la flessibilità del sistema dell'attenzione, nei suoi processi di orientamento e disimpegno attentzionale.

È stato selezionato come task da includere nello studio alla luce dei dati di ricerca, precedentemente esposti, che hanno sottolineato come i bambini nati pretermine

presentino difficoltà nel sistema attenzionale in particolare nel disancorare e spostare l'attenzione.

La misurazione dei movimenti oculari saccadici può essere utilizzata come importante indicatore circa il funzionamento di vari aspetti dell'attenzione (Posner et al., 1984) in quanto esiste *a fortiori* una relazione tra attenzione e movimenti oculari. Infatti, nel momento in cui viene presentato ad un soggetto un nuovo stimolo, egli deve riposizionare gli occhi per fissarlo e ciò avviene per mezzo di uno o più movimenti oculari saccadici. La ricerca ha suggerito che lo stato di attenzione (engaged o disengaged) influenza i tempi di reazione saccadica verso uno stimolo, ossia, lo stato di attenzione influenza quanto tempo il soggetto impiegherà per iniziare la saccade e spostare il focus attentivo (Fischer & Weber, 1993).

L'efficienza del sistema attenzionale di impegno (engaged) e disimpegno (disengaged) può essere misurato attraverso il paradigma Gap Overlap. Esso presenta due condizioni:

- Nella condizione di Gap non vi è nulla nel punto di fissazione iniziale quando viene presentato lo stimolo target nella zona periferica (o a destra o a sinistra)
- Nella condizione di Overlap un punto di fissazione è visibile quando viene presentato lo stimolo target

Ciò che si osserva è che i tempi di reazione saccadici sono influenzati dalla presenza dello stimolo di fissazione iniziale. Infatti, le latenze delle saccadi verso il target sono molto più brevi nella condizione di gap che nella condizione di sovrapposizione (Saslow, 1967). Tale riduzione di latenza saccadica rispetto a quella che si osserva quando lo stimolo di fissazione centrale permane insieme al target (condizione Overlap) è chiamata “effetto gap”.

Tale effetto è osservabile in tutto il life-span ma in età evolutiva si evidenzia maggiormente.

Nei bambini pretermine inclusi nel nostro studio ci si attende che “l’effetto Gap” sia maggiore rispetto ai bambini nati a termine data la difficoltà di questa popolazione clinica di disancorare l’attenzione da uno stimolo dato in favore di uno stimolo periferico.

Per la progettazione del paradigma si è preso come modello uno studio precedentemente effettuato (Ballieux et al., 2016) per individuare gli stimoli e i timing e si è utilizzato E Prime Psychology Software.

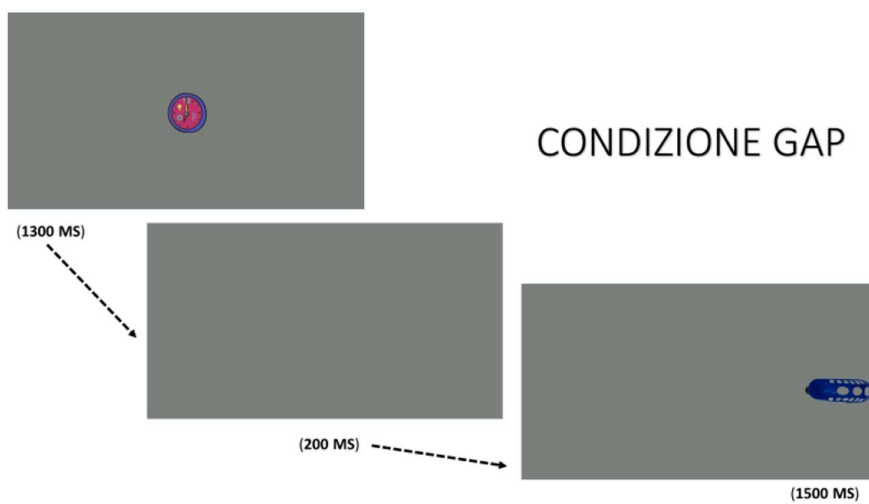


Figura 6: illustrazione della “condizione Gap”

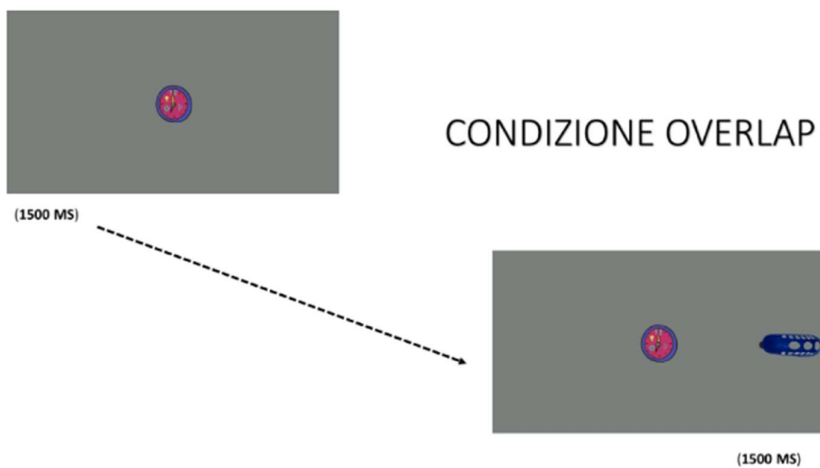


Figura 7: illustrazione della “condizione Overlap”

### 2.4.3 - Paradigma Simultaneous Stream Change Detection Task

Per indagare la memoria di riconoscimento visivo è stato utilizzato il paradigma “Simultaneous Stream Change Detection Task” che utilizza il paradigma di confronto tra coppie di stimoli per intercettare le capacità di memoria dei bambini (Fantz, 1956).

La memoria visiva a breve termine (VSTM) è un sistema di memoria in cui l’input visivo viene rapidamente codificato, mantenuto e utilizzato in modo molto rapido per mantenere la continuità percettiva e per confrontare più immagini visive che non possono essere simultaneamente osservate (Henderson & Hollingworth, 2003; Hollingworth & Henderson, 2002; Irwin, 1991).

Le differenze individuali nella capacità del dominio della VSTM sono correlate alla velocità con cui le persone memorizzano le informazioni nella memoria a lungo termine (Nikolić & Singer, 2007), l’abilità di concentrarsi sulle informazioni rilevanti mentre si inibiscono informazioni irrilevanti (Fukuda et al., 2010), e successivi risultati accademici (M. K. Johnson et al., 2013).

Il paradigma nel presente studio è stato diviso in 2 set size con compito di difficoltà crescente. Nel primo set size in maniera randomica o a destra o a sinistra del punto di fissazione centrale sono state presentate al bambino le seguenti condizioni:

- “*no changing*” *stimulus*: stimolo identico che non variava per posizione forma o colore;
- “*changing*” *stimulus*: stimolo nuovo che variavano per tutta la durata del paradigma.

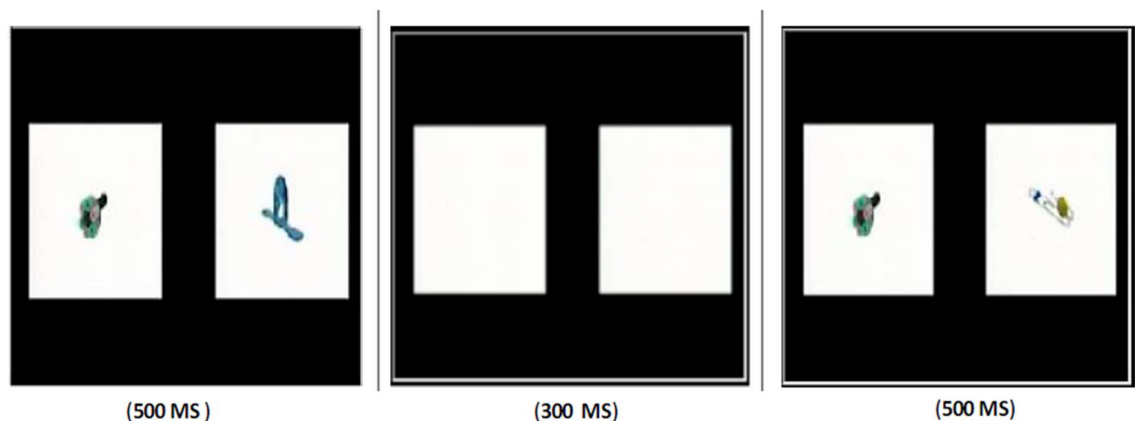
Nel secondo set size sono state presentate in modo randomico al bambino le medesime condizioni poc’anzi illustrate con la differenza che nel secondo set size gli stimoli a destra e a sinistra, pertanto nella condizione “*no changing*” e “*changing*” erano 2.

Dal momento in cui comparivano gli stimoli, fino alla loro estinzione, è stato fissato un tempo di 500 ms. Similmente, dalla scomparsa alla ri-comparsa dei trial successivi, trascorrevano ulteriori 300 ms.

Le variabili prese in considerazione sono state il tempo della prima fissazione, a destra o a sinistra, e il tempo totale di fissazione.

Per la progettazione del paradigma si è preso come modello uno studio precedentemente effettuato (Kwon et al., 2014) per individuare gli stimoli e i timing e si è utilizzato E Prime Psychology Software per costruire il task.

#### SET SIZE 1



*Figura 8. Illustrazione della condizione, denominata SET SIZE 1. A sinistra compare uno stimolo che resta invariato per tutta la durata del blocco, mentre a destra compare uno stimolo nuovo, per un tempo pari a 500 ms; a ciò, segue una diapositiva priva di stimoli che resta sullo schermo per 300 ms. In seguito, compare il trial successivo, nel quale, a sinistra, lo stimolo resta invariato, mentre a destra appare quello nuovo per altri 500 ms, e così via fino alla fine del gruppo di trials.*

## SET SIZE 2

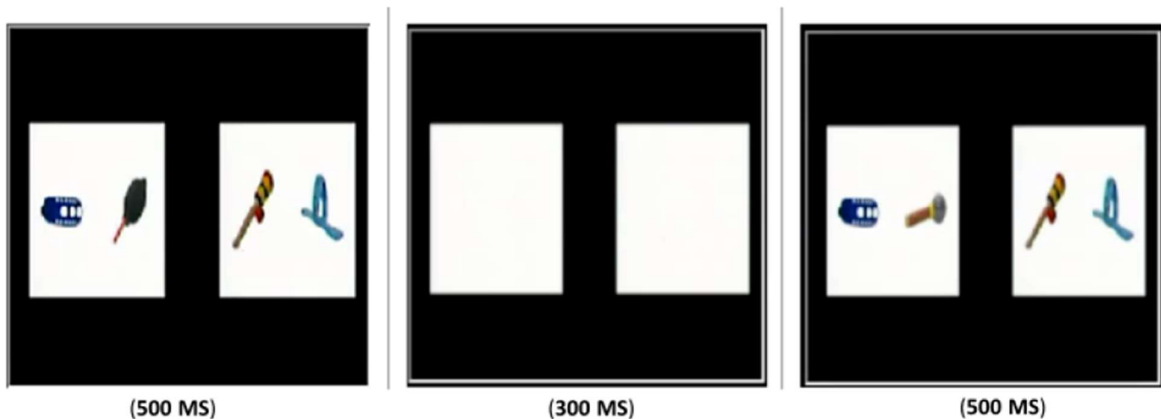


Figura 9: Illustrazione della condizione, denominata SET SIZE 2. A destra lo stimolo non cambia, mentre a sinistra cambia uno dei due stimoli. I tempi di presentazione degli stimoli sono analoghi a quelli della condizione SET SIZE 1.

### 2.4.4 - Codifica delle saccadi

I movimenti oculari sono stati codificati con l'ausilio del programma VirtualDub, un software di acquisizione ed elaborazione video che consente di dividere i video convertiti in formato AVI in frames, ossia in accurate sequenze di fotogrammi da 40 ms, permettendo così l'individuazione dei movimenti saccadici compiuti dal bambino e di effettuare la siglatura su una tabella Excel costruita ad hoc per ciascun paradigma sperimentale.

Il setting prevede l'utilizzo della seguente strumentazione:

- un monitor, sul quale compaiono gli stimoli che vengono presentati al bambino;
- una videocamera, collocata centralmente rispetto alla posizione in cui si trova il bambino, così da ottenere il focus diretto sul suo sguardo;
- due laptop, uno dal quale con il software E-prime si avviano i paradigmi sperimentali e uno su cui si registrano simultaneamente il viso del bambino e gli stimoli che vengono presentati sul monitor.



Per quanto concerne la codifica del paradigma *Gap-Overlap* le variabili che si osservano sono l'accuratezza, che si ottiene quando la direzione del movimento oculare coincide con la posizione in cui compare lo stimolo target e la latenza saccadica, ossia il tempo che intercorre tra la comparsa dello stimolo e l'inizio del movimento saccadico.

Sul foglio Excel nelle prime colonne a sinistra si indicano il numero e la tipologia di trial, ossia la condizione *Gap* o *Overlap*. Nelle colonne seguenti si segnano il tempo di comparsa dello stimolo periferico espresso in ms e la posizione in cui appare rispetto allo stimolo centrale (destra o sinistra). Successivamente viene registrato il momento espresso in millisecondi in cui il bambino compie la saccade e la direzione di quest'ultima, che ne determina l'accuratezza qualora essa coincida con la posizione in cui compare lo stimolo target. Nell'ultima colonna viene misurata la latenza saccadica, che si ottiene effettuando la differenza tra l'inizio della saccade e la comparsa dello stimolo bersaglio. Affinché il trial sia considerato valido occorre anzitutto assicurarsi che il bambino stia guardando lo stimolo centrale prima di orientarsi verso lo stimolo periferico. Se questa condizione non viene soddisfatta il trial viene escluso. I trial considerati non validi sono quelli in cui orientamento dello sguardo e direzione di comparsa dello stimolo non sono congrui. Inoltre, non sono stati considerati validi i trial con una latenza saccadica inferiore a 80 ms e superiore a 1000 ms, come da letteratura (Cousijn et al., 2017), per non considerare saccadi anticipatorie. Conclusa la fase di siglatura, in una tabella si conteggiano i trial accurati e si calcolano i tempi di reazione saccadica totali per ciascuna condizione. Successivamente si dividono le latenze saccadiche totali per il numero di trial validi, ottenendo così le latenze saccadiche medie per ciascuna condizione. Sottraendo tra le medie delle latenze saccadiche si ottiene così l'effetto gap, ossia una misura che indica l'efficienza del sistema attentivo. Per considerare valida la tabella di codifica il *cut-off* fissato per ciascuna condizione è di 7 trial validi (Cousijn et al., 2017).

Con il paradigma *Simultaneous Stream Change Detection Task* si osservano le preferenze visive, ottenute sulla base delle percentuali di tempo di fissazione per gli stimoli variabili e non variabili ed il numero di orientamenti verso gli stimoli. Si misurano non solo i tempi di preferenza visiva totali, ma anche quelli divisi per due sotto-condizioni, denominate *Set Size 1* e *Set Size 2*, nelle quali cambia la numerosità degli stimoli da ritenere in memoria (una coppia di stimoli variabili e non variabili vs. due coppie di stimoli variabili e non variabili). La tabella Excel è costruita nel seguente modo:

- nelle prime colonne a sinistra si indicano il numero della fase sperimentale e il momento di inizio della fase, espresso in millisecondi;
- nelle colonne successive si indicano il tempo in cui inizia la fissazione (*engage*) e la direzione dell'orientamento;
- in seguito, si segna il momento in cui il soggetto disancora lo stimolo (*disengage*) e si effettua la sottrazione tra la colonna "*disengage*" e la colonna "*engage*" per ottenere una misura che indica il tempo di detezione dello stimolo (*detection*).

Successivamente si costruiscono delle tabelle nelle quali si effettuano le analisi dei tempi di fissazione totali, ripartiti in base alla direzione, destra e sinistra, per ogni fase. Per calcolare le percentuali di tempi di fissazione per ciascuna direzione si sommano i tempi totali di tutte le fasi e si dividono per il numero di fasi valide. Lo stesso si effettua per la tipologia di stimolo, variabile e non variabile. Analogamente, per il numero di orientamenti per ciascuna condizione si effettua una somma complessiva e si divide per il numero delle fasi, per ottenere una percentuale degli orientamenti. Tali calcoli vengono scorporati per le due condizioni *Set Size 1* e *Set Size 2*. Tali analisi, affinché le percentuali calcolate siano considerate valide, devono rispondere ai seguenti criteri:

- occorre che il bambino abbia fissato almeno tre stimoli in maniera continuativa;

- bisogna assicurarsi che il bambino abbia orientato lo sguardo sia a destra che sinistra nella fissazione continuativa dei tre stimoli;
- si considerano i 10 secondi di fissazione dei tre stimoli continuativi e su questi si calcola la percentuale dei tempi di fissazione (preferenza visiva) e la percentuale del numero di orientamenti verso gli stimoli *changing* (variabili) e *no-changing* (non variabili) sia per la condizione *Set Size 1* che *Set Size 2*;
- la fissazione termina nel momento in cui terminano i 10 secondi.

Costituiscono criteri di esclusione della tabella di codifica un numero sbilanciato tra il numero di fasi completate di *Set Size 1* e *Set Size 2* e un bias di preferenza visiva che superi la soglia dell'85% del tempo di fissazione verso uno dei due stimoli. Tale soglia dell'85% è fissata calcolando il rapporto tra il tempo di fissazione dello stimolo o a destra o a sinistra con il tempo di fissazione totale al fine di evitare il bias di posizione.

## **2.5 - ANALISI DEI DATI**

Per testare l'effetto delle metriche glicemiche rispetto agli esiti dello sviluppo neurologico e alle performance ai task computerizzati sono state eseguite analisi di regressione lineare. Le variabili non normalmente distribuite sono state log-transformate prima di effettuare i test e le rappresentazioni grafiche. Le analisi sono state eseguite con una regressione multivariata che ha incluso sesso e peso alla nascita come covariate.

I confronti statistici delle distribuzioni degli esiti secondari sono stati condotti utilizzando il test non parametrico di Mann-Whitney, utilizzando il livello critico di alfa a 0,05.

Le analisi sono state eseguite utilizzando il software STATA.13 (StataCorp. 2013. Stata Statistical Software: Release 13. College Station, TX: StataCorp LP).

## 2.6 - RISULTATI

Per quanto concerne il primo obiettivo della ricerca, in primo luogo si sono svolte delle analisi di regressione lineare al fine di osservare se %TIR, %TAR, %TBR, CV (tempo nel range euglicemico, il tempo in ipoglicemia, il tempo in iperglicemia e il coefficiente di variazione) nelle prime due settimane di vita influenzino le performance in termini di sviluppo cognitivo, del linguaggio, motorio e socioemotivo a 12 mesi di età corretta dell'intero campione di bambini prematuri arruolato. I risultati non mettono in evidenza relazioni significative per quanto concerne la dimensione cognitiva e motoria e l'andamento glicemico. Emerge invece una relazione statisticamente significativa nella dimensione del linguaggio e il coefficiente di variazione; pertanto, bambini con una minore variabilità glicemica nelle prime due settimane di vita presentano uno sviluppo del linguaggio recettivo ed espressivo migliore ( $p= 0.016$ ).

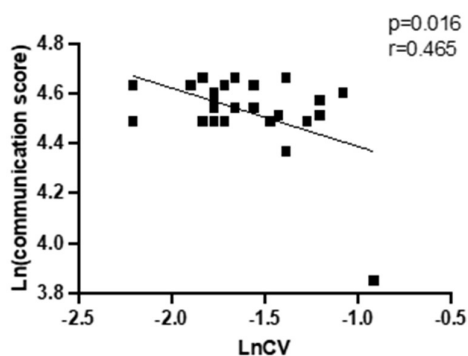


Figura 10: Associazione tra il coefficiente di variazione e il punteggio di comunicazione alle scale Bayley. L'asse delle x riporta il coefficiente di variazione della glicemia, asse delle y riporta i punteggi composti della scala comunicazione recettiva ed espressiva.

Similmente emerge un trend, pur non significativo ( $p= 0.272$ ), tra TIR% e punteggio alla scala Socioemozionale delle Scale di sviluppo Bayley.

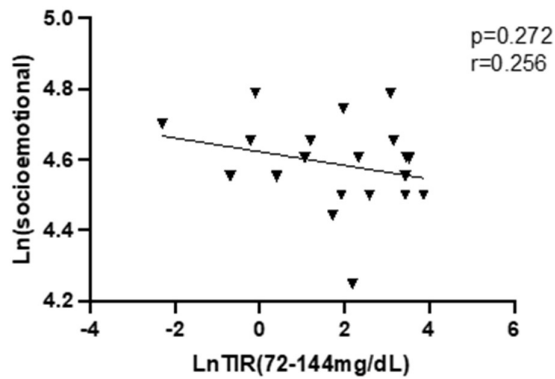


Figura 11: Associazione tra la percentuale di tempo in range euglicemico (72-144 mg/dL) e il punteggio dalla scala Socioemotiva alle scale Bayley.

In secondo luogo, si sono confrontati i gruppi “Blinded”, “Unblinded” e gruppo di controllo di bambini nati a termine per osservare il trend di punteggi. Conformemente alle prime analisi emerge una differenza significativa ( $p=0.004$ ) tra il gruppo in trattamento “Blinded” rispetto al gruppo “Unblinded” per quanto concerne lo sviluppo del linguaggio nel quale i punteggi del gruppo “Unblinded” si avvicinano al gruppo di controllo di bambini nati a termine intorno alla media dei punteggi scalati ( $M=100$ ) delle scale Bayley.

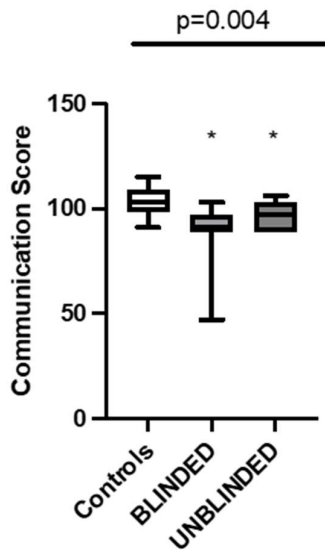


Figura 12: confronto tra gruppi “Blinded”, “Unblinded ” e controlli di bambini nati a termine nel punteggio del linguaggio recettivo ed espressivo alle scale Bayley

Per quanto riguarda la seconda ipotesi di studio, concernente il sistema attentivo dei bambini nati pretermine, è stata svolta una regressione lineare per valutare un'eventuale associazione tra le funzioni attentive in termini di Gap-overlap effect, e %TIR, %TAR, %TBR. I risultati mettono in evidenza un'associazione significativa tra le variabili Gap-Overlap Effect e percentuale di Time in Range ( $p=0.011$ ).

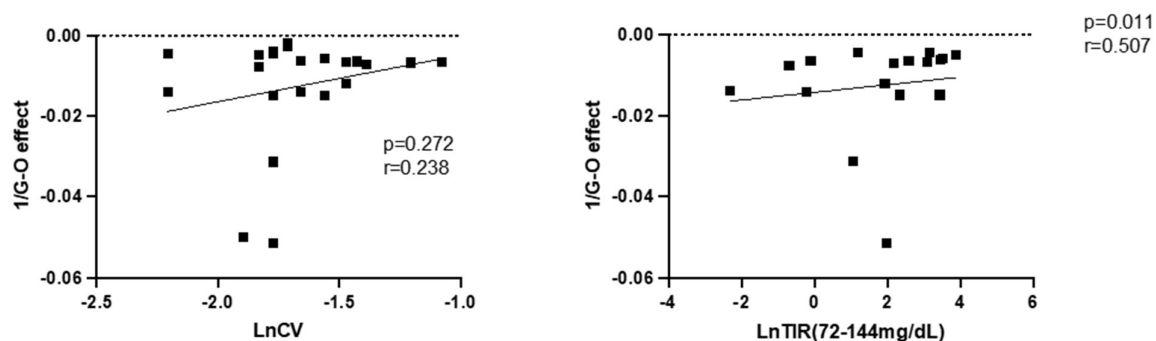


Figura 13: associazione tra il coefficiente di variazione e l'effetto "Gap-Overlap"; associazione tra la percentuale di tempo in range auglicemico (72-144 mg/dL) e l'effetto "Gap-Overlap".

Successivamente si sono confrontati i due gruppi "Blinded" e "Unblinded" con il gruppo di controllo di bambini nati a termine e, conformemente con le ipotesi si osserva che i gruppi di bambini nati pretermine presentano performance di "Gap-Overlap Effect" qualitativamente peggiori rispetto ai bambini nati a termine senza differenze statisticamente significative ( $p=0.303$ ), ragionevolmente dovute al campione finora analizzato che permette ad oggi di osservare solo il trend. Così come si può intercettare un trend nel quale le performance del gruppo "Unblinded" si avvicinano alle performance del gruppo a sviluppo tipico maggiormente rispetto al gruppo "Blinded".

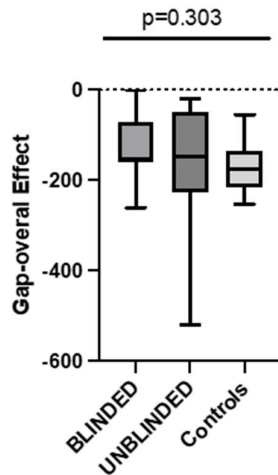


Figura 14: confronto tra gruppi “Blinded”, “Unblinded ” e controlli di bambini nati a termine nel punteggio dell’effetto Gap Overlap

Per quanto concerne il terzo obiettivo della ricerca non sono state ad oggi osservate relazioni significative tra la memoria di riconoscimento visivo (Task VSTM) e metriche glicemiche nelle prime due settimane, nonché differenze significative nei due gruppi di trattamento.

## 2.7 - DISCUSSIONE

La letteratura ha lungamente evidenziato che la nascita prematura si evidenzia tra i fattori di rischio evolutivo nell’area cognitiva, del linguaggio, motoria e relazionale dei bambini (Sansavini et al., 2007, 2011a) con importanti implicazioni nell’età prescolare e scolare (P. J. Anderson, 2014; Kerr-Wilson et al., 2012).

Parallelamente, la letteratura ha messo in evidenza che la mancata acquisizione dell’omeostasi glucidica nel terzo trimestre di gravidanza e pertanto la necessità di regolare l’apporto di nutrienti in un ambiente extrauterino, espone il bambino pretermine a inevitabili eventi di ipo e iper glicemia che possono impattare lo sviluppo neurologico (Tam et al., 2012) L’utilizzo di dispositivi di monitoraggio della glicemia in continuo (CGM) sono stati in tempi recenti riconosciuti come “sicuri” anche in questo tipo di

popolazione (Perterra-Cortada et al., 2014) e possono permettere il precoce riconoscimento di eventi di livelli di glicemia anormalmente elevati o bassi che con le misurazioni capillari non sarebbero intercettabili. Da questo, il presente studio ha voluto osservare se l'utilizzo precoce, nelle prime due settimane di vita, di sistemi di monitoraggio della glicemia in continuo con l'utilizzo degli allarmi per permettere l'aggiustamento dell'apporto di nutrienti potesse essere un sistema efficace al fine di prevenire poveri *outcome* neurologici. I risultati preliminari dell'analisi *ad interim* condotta evidenziano, in continuità con la letteratura di riferimento, che una maggiore percentuale di tempo in range euglicemico, bassa percentuale di tempo in ipo e iperglicemia nelle prime settimane di vita, a fronte di una bassa variabilità glicemica si delineano essere protettivi per lo sviluppo del bambino ad un anno di vita. In particolare, a 12 mesi di età corretta si sono evidenziati punteggi significativamente migliori nei domini del linguaggio recettivo ed espressivo e nel dominio socioemozionale nei bambini che avevano avuto minore variabilità glicemica e maggiore glicemia nel range euglicemico nelle prime settimane di vita. In questo senso buoni livelli di glicemia risultano protettivi soprattutto per quanto concerne il dominio della comunicazione: sia su un piano linguistico sia su un piano socioemozionale di interazione intersoggettiva, così come evidenziato dai genitori. Similmente ed in continuità con tale risultato, nel gruppo di pazienti trattati con l'utilizzo precoce del CGM unitamente all'utilizzo degli allarmi per l'adattamento della glucosata ("Unblinded") si è osservato che l'outcome sul linguaggio e sul dominio socioemozionale sono significativamente migliori rispetto al gruppo che ha ricevuto il trattamento standard di due controlli capillari die ("Blinded"). Appare interessante osservare come nel trend evidenziato i risultati dei bambini del gruppo "Unblinded" si avvicinino ai punteggi dei bambini nati a termine con sviluppo tipico. Tale risultato preliminare, basato sui dati sinora raccolti, disvela una tendenza che ci si attende di confermare ad arruolamento completato.



Come trattato in precedenza, la letteratura ha evidenziato un più alto grado di problemi linguistici e di comunicazione sociale nei bambini prematuri rispetto ai bambini nati a termine (Barre et al., 2011; Carter & Msall, 2017) evidenziando deficit nel linguaggio espressivo, linguaggio recettivo, nel recupero di parole e nella memoria uditiva a breve termine (Vohr, 2014). Inoltre, una meta-analisi su 17 studi circa il linguaggio dei bambini ha dimostrato che, anche in assenza di gravi disabilità, i bambini nati prematuri mostrano difficoltà nelle funzioni linguistiche semplici e complesse (Van Noort-van Der Spek et al., 2012). Tale risultato suggerisce la necessità di individuare degli interventi mirati su questo dominio (Vandormael et al., 2019) anche alla luce dell'associazione esistente tra deficit nelle funzioni di linguaggio ed altri ritardi in differenti ambiti evolutivi, come memoria di lavoro e velocità di elaborazione (Sansavini et al., 2010). E' da rammentare che il linguaggio coinvolge la cognizione di ordine superiore nella quale gioca un ruolo centrale la materia bianca corticale e la connettività cerebrale e risulta estremamente importante preservarle al fine di assicurare il funzionamento del linguaggio nella traiettoria di sviluppo (Van Noort-van Der Spek et al., 2012; Vandormael et al., 2019).

Parimenti allo sviluppo cerebrale e ai correlati neurologici ad esso relativi, l'ambiente gioca un ruolo cruciale nell'acquisizione e sviluppo del linguaggio in quanto è grazie alle interazioni con le persone significative che il bambino coglie le caratteristiche e parole tipiche della propria lingua e ne inizia la produzione, dapprima mediante vocalizzi e lallazioni (12 mesi) e successivamente con parole isolate fino a piccole frasi (da 1 a 2,6 anni). Come evidenziato in precedenza è proprio nel continuum affettivo-relazionale dello scambio con le figure di riferimento e grazie al feedback di queste ultime, estrinsecato in termini di sguardi, voce e parole, che il bambino acquisisce sempre maggiore padronanza della lingua e diventa agente sempre più attivo all'interno del proprio ambiente. Bambini competenti nel dominio dell'interazione diventano bambini con maggiori possibilità di stimolazione cognitiva e di conseguenza motoria. È perciò

interessante osservare dai risultati del presente studio come sia il linguaggio recettivo ed espressivo sia l'interazione con le figure genitoriali e sociali appaia più conservati nei pazienti con miglior controllo glicometabolico precoce, tali aspetti potrebbero in modo promettente favorire e supportare anche altre funzioni come quelle cognitive e motorie. Dai risultati preliminari del presente studio emerge parimenti che il sistema attentivo dei bambini prematuri sia maggiormente conservato in quei pazienti che avevano presentato una più alta percentuale di tempo in euglicemia e un minore coefficiente di variazione nelle prime settimane di vita, in accordo con le nostre ipotesi. Infatti, i tempi di latenza saccadica misurati indicano tempi di disimpegno e spostamento dell'attenzione maggiori nei bambini con un controllo glicometabolico più scarso nelle prime settimane di vita. Tale effetto viene conservato quando vengono scorporate le analisi sulla base dell'appartenenza alle due condizioni di studio: i bambini del gruppo "Unblinded" presentano prestazioni attentive migliori, ossia minor "Effetto Gap" rispetto al gruppo "Blinded"; pertanto, presentano latenze nel compito di disimpegno e spostamento dei movimenti oculari più simili rispetto ai bambini a sviluppo tipico. Questo paradigma è stato ampiamente utilizzato in letteratura per studiare il disimpegno dell'attenzione e misura la flessibilità nel passaggio dell'attenzione in risposta ai cambiamenti nell'ambiente visivo (Peltola et al., 2008; Valenza et al., 2015). La letteratura aveva già evidenziato che bambini nati pretermine presentano prestazioni attentive inferiori rispetto ai bambini nati a termine e che tali discrepanze a livello di prestazioni intercettate nei primi 6 mesi siano riscontrabili anche nelle successive età dello sviluppo (van de Weijer-Bergsma et al., 2008) I presenti dati dunque si pongono in continuità con la letteratura che aveva osservato maggiori tempi di fissazione e movimenti saccadici più lenti in corrispondenza di uno spostamento dell'attenzione e disimpegno attentivo meno efficienti. In questo senso appare impattata nei bambini pretermine l'attenzione selettiva (Rose et al., 2001b). Capire come trattare e prevenire deficit precoci in termini di

attenzione selettiva permette di intercettare precocemente pazienti che potrebbero sviluppare nel tempo Disturbo da Deficit di Attenzione e Iperattività (ADHD), disturbo ad elevato rischio nella nascita pretermine (Lindström et al., 2011).

## CAPITOLO III

### **Funzioni esecutive e adattamento psicologico di bambini e adolescenti con DMT1 e dei loro genitori: impatto sul controllo glicometabolico**

#### **INTRODUZIONE**

Il capitolo che segue presenterà i risultati di una ricerca esplorativa condotta presso la UOSD di Diabetologia Pediatrica dell'Azienda Ospedale Università di Padova e la SOD Diabetologia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche circa le funzioni esecutive e l'adattamento psicologico di bambini e adolescenti con diabete mellito tipo 1 e i loro genitori.

Come illustrato nei capitoli precedenti, la letteratura è concorde nel ritenere che, nel corso della vita, il diabete di tipo 1 (DT1) possa avere un profondo impatto sullo sviluppo neuropsicologico con importanti implicazioni nell'esordio e nel mantenimento di comorbidità a lungo termine (van Duinkerken et al., 2020b).

In particolare, i domini cognitivi maggiormente influenzati sono rappresentati dalle funzioni esecutive (FE) nelle loro abilità di inibizione, memoria di lavoro e flessibilità cognitiva (Broadley et al., 2017b).

Alcuni fattori di rischio per negativi *outcome* sulle performance cognitive sono stati riscontrati dalla letteratura diabetologica e segnatamente intercettano le seguenti variabili predittive: esordio precoce, esordio in chetoacidosi (DKA), episodi di ipoglicemia grave e ricorrenti episodi di iperglicemia grave.

Inoltre, come precedentemente spiegato, tra la popolazione di pazienti con DT1 si riscontrano più spesso, rispetto alla popolazione generale, sintomi di natura psicologica, come ansia, depressione e disturbi del comportamento alimentare (De Wit et al. 2022). La comorbidità con disturbi di natura psichiatrica o sintomatologia psicologica si riverbera

in modo negativo nel controllo del diabete, esacerbando sovente uno scarso controllo glicometabolico.

La letteratura ha altresì evidenziato che l'interazione tra aspetti cognitivi ed emotivi, e a loro volta gli effetti di questa interazione sulla cura del diabete, sono ad oggi poco studiati. Tra i pochi studi ad oggi disponibili sull'argomento è stato intercettato un importante collegamento tra le dimensioni sopraccitate mettendo in evidenza come difficoltà sul funzionamento esecutivo sono associate a controllo del diabete non ottimale e peggiore qualità di vita tra adolescenti con DM1 (Perez et al., 2017). Ciò sottolinea l'importanza di approfondire questo tema di studio anche alla luce del suggerimento della letteratura che propone che specifici disturbi biochimici in alcune regioni del cervello potrebbero influenzare gli stati emotivi delle persone affette da diabete (van Duinkerken et al., 2020b).

Per queste ragioni il nostro studio si propone di inserirsi dello scarso corpus di letteratura che mira ad osservare l'interazione tra variabili glicometaboliche e di automonitoraggio del diabete, con performance cognitive e funzionamento esecutivo del paziente e il suo benessere psicosociale come pure il benessere psicosociale del nucleo domestico. Tale punto di vista nasce da una prospettiva ecologica nella quale non è possibile discernere i determinanti della salute tra di essi. Inoltre la letteratura ha evidenziato la necessità di misurare in modo sempre più preciso le funzioni cognitive, affiancando, oltre alle batterie di valutazione normalmente utilizzate nella pratica clinica, anche metodiche innovative che permettano più precisamente di intercettare i meccanismi sottesi al declino cognitivo a carico di specifiche funzioni cognitive.

Per tali ragioni il presente studio intende valutare le funzioni esecutive a breve tempo dall'esordio di DT1 in pazienti di età scolare attraverso l'utilizzo di task computerizzati, osservare le possibili associazioni tra le funzioni esecutive ed il controllo glicometabolico e tali associazioni con il proprio benessere psicosociale. In particolare si è posto l'accento

sull'influenza dell'esordio in chetoacidosi o in assenza di chetoacidosi, il tipo di trattamento seguito dal paziente (sensore FGM o CGM; terapia multiniettiva o microinfusiva) e le metriche glicemiche di monitoraggio quotidiano della malattia (TIR %, TAR%, TBR%, HbA1c).

### **3.1 - DISEGNO DI STUDIO**

Il presente studio osservazionale trasversale multicentrico ha incluso bambini e ragazzi seguiti presso la UOSD Diabetologia Pediatrica di Padova e la SOD Diabetologia Pediatrica di Ancona con esordio di diabete da ottobre 2019 a maggio 2022 e i loro genitori, che hanno acconsentito di partecipare alla ricerca dopo essere stati adeguatamente informati.

I criteri d'inclusione sono stati: età compresa tra i 6 e i 17 anni, diabete mellito tipo 1 esordito negli ultimi 3 anni, comprensione della lingua italiana. Sono invece stati esclusi pazienti: con deficit sensoriali gravi, altre sindromi genetiche in comorbilità, deficit cognitivo diagnosticato all'esordio o genitori e ragazzi che non comprendevano la lingua italiana.

Lo studio ha dunque visto inclusione di bambini/ragazzi e genitori per l'intercettazione diretta e riferita delle funzioni esecutive dei bambini/ragazzi e il loro benessere psicosociale e *a latere* ha effettuato una valutazione diretta del benessere psicosociale e delle funzioni esecutive del genitore.

Dal punto di vista operativo, pertanto, bambini/ragazzi e genitori inclusi hanno effettuato *assessment* differenziati.

Segnatamente, al bambino/ragazzo:

- Sono stati somministrati dei task computerizzati per indagare le funzioni esecutive, in particolare l'inibizione (antisaccade task), la memoria di lavoro (N-

back task) e la flessibilità cognitiva (Set Shifting task) e le loro risposte comportamentali sono state in parte misurate con un dispositivo EyeTracker, che monitorava i movimenti oculari per il task di inibizione (antisaccade).

- Sono stati somministrati dei questionari per misurare le variabili psicosociali di: ansia e depressione (TAD), perfezionismo (CAPS), qualità di vita rispetto al diabete (PedsQL Diabetes Module).

Al genitore:

- Sono stati somministrati dei questionari parent-report per indagare i sintomi psicosociali del ragazzo, in particolare i sintomi internalizzanti ed esternalizzanti (CBCL) e le funzioni esecutive del figlio (BRIEF 2).
- Sono stati somministrati dei questionari self-report per indagare il proprio benessere soggettivo (PWBG), le proprie funzioni esecutive (BRIEF A).

Inoltre, sono stati registrati i dati medici di controllo glicometabolico e presenza o meno di DKA all'esordio sulla base della cartella sanitaria individuale per paziente e il profilo glicemico ambulatoriale (AGP).

### **3.2 - IPOTESI E RISULTATI ATTESI**

La letteratura precedentemente esposta ha dimostrato come un esordio precoce, esordio in DKA e frequenti episodi di ipo o iperglicemia siano associati a deficit nei domini delle funzioni esecutive. Inoltre, ha messo in evidenza come sintomi di ansia e depressione così come sintomi comportamentali siano associati a controllo glicometabolico non ottimale.

Conformemente a quanto evidenziato dalla letteratura precedente la presente ricerca mira

a:

1. Osservare l'eventuale differenza nelle performance di inibizione, memoria di lavoro e setshifting (=Funzioni esecutive FE) in bambini con esordio in chetoacidosi (DKA) e non.

Il risultato che attendiamo è che bambini/adolescenti con esordio in DKA presentino performance cognitive peggiori rispetto ai pari età senza DKA all'esordio.

2. Verificare l'eventuale differenza nelle performance di inibizione, memoria di lavoro e setshifting in bambini con trattamento con microinfusore (CSII) o in terapia multiniettiva (MDI).

Essendo che la terapia microinfusiva ottimizza la gestione del diabete mediante il rilascio di insulina più volte al giorno e al riaggiustamento delle dosi sulla base dei valori di glicemia nel sangue, ci attendiamo che pazienti con CSII presentino migliori performance cognitive rispetto a pazienti in MDI in quanto ci attendiamo che le metriche glicemiche dei pazienti in terapia microinfusiva presentino più alta percentuale di TIR rispetto ai pazienti in trattamento con penne.

3. Similmente, verificare un'eventuale associazione tra performance di inibizione, memoria di lavoro e setshifting (=FE) e controllo glicometabolico (HbA1c, TIR %, TAR %, TBR %).

Ci si attende un'elevata associazione tra le variabili di FE e controllo glicemico ossia che pazienti con più alte funzioni esecutive presentino migliore controllo glicometabolico e che pazienti con controllo glicometabolico ottimale presentino performance cognitive superiori.

4. Verificare l'eventuale associazione tra le performance cognitive nei domini delle FE (task score) e il benessere psicosociale del bambino/ragazzo nei suoi sintomi psicologici di ansia e depressione (score TAD), perfezionismo (score CAPS),



qualità della vita rispetto al diabete (PedsQL diabetes module score) e sintomi internalizzanti ed esternalizzanti riferiti dal genitore (score CBCL).

Ci attendiamo di trovare performance cognitive migliori in pazienti con migliore benessere psicosociale (bassi livelli di ansia e depressione, bassi sintomi internalizzanti ed esternalizzanti e alta qualità della vita circa il diabete).

5. Verificare le eventuali associazioni tra le variabili psicologiche di adattamento del bambino nei costrutti di ansia, depressione (TAD score), Qualità della Vita (PedsQL), perfezionismo (CAPS score), sintomi internalizzanti ed esternalizzanti riportati dai genitori (CBCL score), funzionamento esecutivo riportato dal genitore (BRIEF score) e benessere psicosociale del genitore (PGWBI).

Nell'ottica della prospettiva ecologica ci attendiamo che figli di genitori con un più alto benessere psicosociale presentino un miglior adattamento.

### **3.3 - PROCEDURA**

Le famiglie dei pazienti con esordio da Ottobre 2019 a Maggio 2022 sono state contattate telefonicamente per fornire una spiegazione orale dello studio e concordare uno spazio per la valutazione del bambino/ragazzo. Coloro che hanno accettato di partecipare sono stati arruolati nello studio dopo aver firmato il consenso informato. Le somministrazioni dei test e la somministrazione dei task computerizzati sono state effettuate individualmente con i bambini/ragazzi all'interno di un ambulatorio tranquillo, con la costante presenza di uno psicologo. La somministrazione ha richiesto circa un'ora per paziente. La somministrazione dei test ai genitori è stata effettuata in parallelo e durante la valutazione del bambino in una stanza a parte con la possibilità costante di chiedere maggiori informazioni al personale. Il completamento dei questionari per i genitori ha richiesto circa 40 minuti.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Azienda Ospedale Università di Padova (AOP2747) ed è stato condotto secondo i principi della Dichiarazione di Helsinki II.

### **3.4 - PARTECIPANTI**

Hanno preso parte alla ricerca 50 bambini e ragazzi di cui 13 afferenti alla SOD Diabetologia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche (26% del campione totale) e 37 afferenti alla UOSD Diabetologia Pediatrica e Malattie Metaboliche dell'Età Evolutiva dell'Azienda Ospedale Università di Padova (74% del campione totale). La totalità dei pazienti, secondo i criteri d'inclusione dello studio, era in età scolare dai 7 anni ai 17 anni ( $M=11,76 \pm 2,75$ ). Il campione totale è infine stato rappresentato da 24 maschi (48%) e 26 femmine (52%). L'età all'esordio dei pazienti variava da un minimo 6 anni al massimo di 15 anni ( $M=10,15$ ). Sono stati valutati i bambini/ragazzi che hanno avuto l'esordio da ottobre 2019 a maggio 2022, pertanto i pazienti con maggiore tempo dalla diagnosi sono stati valutati a 3 anni dall'esordio (Max 1316 giorni dall'esordio) e i pazienti con minore tempo dalla diagnosi sono stati valutati a pochi mesi dall'esordio (Min 108 giorni dall'esordio) ( $M=777,14$  giorni dall'esordio). Tra i pazienti inclusi 20 hanno avuto esordio in Chetoacidosi (40% del campione in DKA), 23 hanno avuto esordio in assenza di chetoacidosi (23% del campione in assenza di DKA), mentre per quanto concerne 7 pazienti non è stato possibile risalire al dato alla diagnosi avendo avuto essi l'esordio presso ospedali periferici.

Per quanto concerne il trattamento seguito dai pazienti inclusi nel momento della valutazione, 27 pazienti erano in terapia multiniettiva (54% MDI), 24 pazienti erano in terapia microinfusiva (48% CSII). Per quanto concerne il monitoraggio della glicemia 22 pazienti usavano un sensore FGM (44%), 27 pazienti il sensore di monitoraggio della glicemia in continuo (CGM 54%) e un paziente i controlli della glicemia capillare (2%).

È emerso un controllo glicometabolico nel campione generale con HbA1c media di 7,04% (max 11,1%- min 5,6%).

Inoltre, sono stati inclusi i genitori dei pazienti per la compilazione dei questionari circa il proprio bambino e circa il proprio funzionamento. Hanno preso parte alla ricerca 33 madri e 8 padri, in 9 casi i protocolli sono stati esclusi per una compilazione non ultimata o parziale.

### **3.5 – MATERIALI E METODI**

#### **3.5.1 - Strumenti**

##### 3.5.1.a - CBCL 6-18 (Child Behaviour Checklist)

Il “Child Behaviour Checklist” (Achenbach, 1991) è uno strumento parent-report standardizzato, basato sul manuale DSM, ampiamente utilizzato nella clinica e nella ricerca, finalizzato all’individuazione di sintomi internalizzanti ed esternalizzanti in bambini e ragazzi dai 6 ai 18 anni. Contiene 118 domande con scala Likert 0-3 (0= non vero, 1= in parte o qualche volta, 2= molto vero o spesso vero). Permette di individuare un profilo di funzionamento attraverso scale relative ai vari quadri psicopatologici individuati dal DSM: ansia/depressione, ritiro, somatizzazione, problemi sociali, problemi legati al pensiero, problemi di attenzione, comportamenti aggressivi e trasgressivi. Tali quadri sono ulteriormente raggruppati in: problemi internalizzanti (ansia, depressione, ritiro e somatizzazione), problemi esternalizzanti (comportamento aggressivo e trasgressivo) e altri problemi (problemi sociali, di pensiero e di attenzione).

##### 3.5.1.b - BRIEF-2 (Behaviour Rating Inventory of Executive Function, 2nd edition)

Il BRIEF-2 (Gioia et al. 2015) è uno strumento parent-report, con scala Likert 1-3 (1= mai, 2= qualche volta, 3= spesso), che consente di condurre un *assessment* strutturato

delle funzioni esecutive in bambini e ragazzi dai 5 ai 18 anni. È organizzato in 9 scale cliniche: inibizione, automonitoraggio, shift, regolazione emotiva, avvio, memoria di lavoro, pianificazione, monitoraggio del compito e organizzazione del materiale. Inoltre permette di individuare i seguenti indici complessivi: (BRI) l'“Indice di Regolazione Comportamentale”, (ERI) l'“Indice di Regolazione Emotiva”, (CRI) l'“Indice di Regolazione Cognitiva”, (GEC) l'“Indice di Funzionamento Esecutivo Generale” (Global Executive General). Permette di individuare un profilo di funzionamento. Il punteggio grezzo viene convertito in punti T a seconda della taratura per sesso ed età riportata nel manuale di riferimento. I punteggi T di 70 e superiori sono considerati clinicamente elevati, punteggi compresi tra 65 e 69 sono considerati potenzialmente clinicamente elevati, punteggi tra 60 e 64 sono considerati lievemente elevati e infine punteggi T inferiori a 60 rientrano nell'intervallo considerato normale.

#### 3.5.1.c - BRIEF A (Behaviour Rating Inventory of Executive Function, Adults)

Il BRIEF A (Roth & Gioia 2005) misura di autovalutazione standardizzata che indaga le opinioni che gli adulti (18-90 anni) hanno rispetto alle proprie funzioni esecutive e autoregolazione. Può essere compilato da adulti di età compresa tra i 18 e i 90 anni con un livello di lettura pari alla quinta elementare. Il test è composto da 75 item, disposti all'interno di 9 scale cliniche: inibizione, shift, regolazione delle emozioni, autocontrollo, avvio, memoria di lavoro, pianificazione/organizzazione, controllo sul compito e organizzazione del materiale. Tali scale cliniche si uniscono per formare il punteggio di due indici più ampi: l'“Indice di regolazione comportamentale” (IRC) e l'“Indice metacognitivo” (IM) — e un Punteggio composito di “esecutivo globale” (GEC). Similmente al questionario illustrato per l'età pediatrica, il punteggio grezzo viene convertito in punti T a seconda della taratura per sesso ed età riportata nel manuale di

riferimento. I punteggi T di 70 e superiori sono considerati clinicamente elevati, punteggi compresi tra 65 e 69 sono considerati potenzialmente clinicamente elevati, punteggi tra 60 e 64 sono considerati lievemente elevati e infine punteggi T inferiori a 60 rientrano nell'intervallo considerato normale.

#### 3.5.1.d - PGWB (Psychological General Well-being Index)

Il questionario “Psychological General Well-being” (Dupuy, 1984) nella sua versione italiana (Grossi & Compare, 2014) è un questionario ampiamente utilizzato nella clinica e nella ricerca in ambito della psicologia della salute con soggetti adulti. E’ un self-report composto da 22 items cui il soggetto è chiamato a rispondere facendo riferimento alle ultime 4 settimane. Gli item sono suddivisi in 6 dimensioni: ansia, depressione, positività e benessere, autocontrollo, salute in generale, vitalità. I punteggi sono attribuiti in base ad una scala Likert a 6 punti. Indipendentemente dalla polarità delle scale i punteggi bassi corrispondono a peggior stato di benessere e i punteggi alti corrispondono a miglior stato di benessere.

#### 3.5.1.e - PEDS QL, Diabetes Module (Pediatric Quality of Life Inventory, Diabetes Module)

Il test Peds QL (Varni et al., 2009) è un test psicométrico standardizzato, auto compilato, ampiamente utilizzato per clinica e ricerca, finalizzato a valutare la qualità della vita correlata al diabete in bambini, adolescenti e giovani adulti. Il punteggio è raccolto su scala Likert a 5 punti ed indaga le seguenti dimensioni: problemi circa la salute, il trattamento del diabete, la preoccupazione e la comunicazione circa il diabete. I punteggi vengono successivamente trasformati come segue: 1=100, 2=75, 3=50, 4=25, 5=0;

punteggi più elevati corrispondono a migliore qualità di vita e punteggi più bassi sono significativi di scarsa qualità di vita relata al diabete.

#### 3.5.1.f - TAD (Test dell'ansia e della depressione):

Il test dell'ansia e della depressione nell'infanzia e nell'adolescenza (Newcomer et al. 1995) è uno strumento psicodiagnostico utilizzato per lo screening di ansia e depressione nell'età evolutiva. E' composto da 22 item (11 ansia, 11 depressione) cui viene chiesto al soggetto di rispondere su scala Likert a 4 punti. Il test è somministrabile a soggetti tra i 6 e i 19 anni.

Questo self-report viene utilizzato per la clinica e la ricerca sia nei bambini sani che nei bambini con patologie croniche ed esplora emozioni, pensieri e comportamenti concernenti i problemi internalizzanti in questa fascia d'età. I punteggi grezzi vengono trasformati in punteggi standard, avente la scala media di 100 e una deviazione standard di 15. Un punteggio standard uguale o superiore a 115 indica la presenza di sintomi clinici depressivi e/o ansiosi.

#### 3.5.1.g - CAPS (Child and Adolescent Perfectionism Scale)

Il Child and Adolescence Perfectionism Scale (Flett et al., 2016) è un test psicométrico standardizzato che misura l'espressione interpersonale del comportamento del perfezionismo, considerato come tratto di personalità transdiagnostico, in bambini ed adolescenti. È costituito da 22 item e si suddivide in 2 sottoscale: 1) perfezionismo auto-orientato (SOP Self-Oriented Perfectionism) e 2) perfezionismo socialmente prescritto (SPP Socially Prescribed Perfectionism). Il punteggio totale che si ottiene dalla somma delle due dimensioni può variare da 22 a 110.

Oltre ai tradizionali self report o parent report, conformemente alla letteratura di riferimento che suggerisce la necessità di intercettare in modo più chiaro le funzioni esecutive intaccate si sono amministrati i seguenti task computerizzati:

#### 3.5.1.h - N-back task

Il paradigma sperimentale N-back è stato impiegato per misurare la memoria di lavoro. Nel corso del presente task ai partecipanti viene chiesto di monitorare, ritenere, aggiornare e manipolare in memoria un'informazione di natura visuo-spaziale.

Il compito è diviso in tre condizioni a difficoltà crescente:

- a) la prima, denominata 0-back (condizione di controllo), nella quale ai partecipanti si richiede di rispondere manualmente (premendo un tasto sulla tastiera) quando uno stimolo visivo (nel presente studio uno "0") viene presentato al centro dello schermo e di rispondere con un altro tasto sulla tastiera quando viene presentato il medesimo stimolo in un'altra posizione spaziale più periferica;
- b) la seconda, definita 1-back, nella quale i partecipanti devono rispondere manualmente con un tasto sulla tastiera quando lo stimolo viene presentato nella stessa posizione del trial precedente e rispondere in modo differente quando lo stimolo compare in altra posizione rispetto al trial precedente;
- c) la terza, 2-back, in cui viene richiesto di rispondere manualmente con un tasto sulla tastiera quando lo stimolo visivo compare nella posizione presentata due trials prima e rispondere con un differente tasto quando compare in un'altra posizione.

Il compito è organizzato in dodici blocchi dalla durata di 35s ciascuno, che includono sei blocchi 0-back, tre blocchi 1-back e tre blocchi 2-back. Ciascun blocco contiene 14 trials, costituiti da uno stimolo collocato in una determinata posizione per 1,5 s, seguiti da un punto di fissazione della durata di 1s. L'attività dura circa 10 minuti e vengono misurati i tempi di reazione e l'accuratezza delle risposte. Ogni condizione è stata preceduta da

una parte di pratica durante la quale il soggetto poteva familiarizzare con il task e lo sperimentatore poteva osservare se il soggetto aveva correttamente compreso la consegna.

La tendenza che si osserva nell'accuratezza del presente task è un trend discendente conformemente alla crescente difficoltà delle prove, ossia all'aumentare della difficoltà della prova (0-back, 1-back, 2-back) decresce l'accuratezza.

Conformemente a quanto atteso anche nel nostro studio si osserva la medesima tendenza, qui sotto riportata nel grafico.

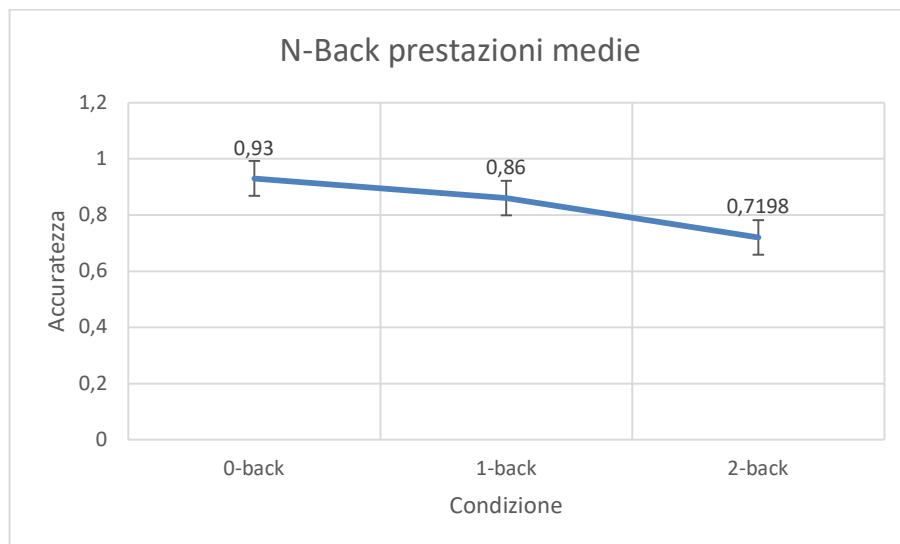


Figura 15: Punteggi di accuratezza nelle differenti condizioni dello studio al compito N-back

### 3.5.1.i - Set-shifting Task

Il compito di Set-shifting, nella sua versione computerizzata, è stato utilizzato per valutare la flessibilità cognitiva; dunque, la capacità di passare da un compito all'altro a seconda delle richieste ambientali.

Ai partecipanti è stata presentata una sequenza di schermate, su ognuna delle quali venivano presentate tre forme colorate (potevano essere: quadrato, triangolo, cerchio,



stella, esagono), due in alto e una in basso. Il compito è stato quello di abbinare l'immagine in basso con una delle immagini in alto o in base al colore o in base alla forma e indicare la corrispondenza premendo il pulsante destro o sinistro a seconda della posizione corretta (tasto “z” =stimolo corretto a sinistra, tasto “M” = stimolo corretto a destra).

Gli stimoli sono stati progettati in modo che l'immagine in basso corrispondesse a una delle immagini in alto, nelle dimensioni del colore (50 trials) o della forma (50 trials). Le possibili combinazioni tra gli stimoli sono 36 (6 forme geometriche differenti e 6 colori differenti), presentati per 4000 ms, cui segue la presentazione di un punto di fissazione per 1200 ms. La durata media prevista del compito è stata di circa 10 min e sono stati misurati i tempi di reazione e l'accuratezza delle risposte. È stato pertanto misurata l'accuratezza e il tempo di reazione per le seguenti condizioni:

- “Repeat”: trial in cui non varia la categoria di accoppiamento conformemente alla prova precedente, ossia se il trial precedente era appaiato per forma prosegue con la medesima forma (es. quadrato-quadrato), se il trial precedente aveva come criterio il colore permane lo stesso criterio nella prova seguente (es. rosso-rosso),
- “Easy”: trial in cui viene richiesto al soggetto di mantenere lo stesso criterio di abbinamento (quindi forma o colore in base al trial precedente) cambiando però il template da abbinare (ad esempio se nel trial precedente l'abbinamento era rosso-rosso, uno shift easy implica passare a giallo-giallo),
- “Hard”: trial in cui viene richiesto al soggetto di variare criterio di abbinamento passando dalla condizione colore alla condizione forma o viceversa.

L'accuratezza tende a decrescere a seconda della difficoltà del compito, per converso i tempi di reazione tendono ad aumentare con l'aumentare della difficoltà del compito.

Nei grafici sottostanti si può osservare il trend a seconda delle condizioni nel presente studio.

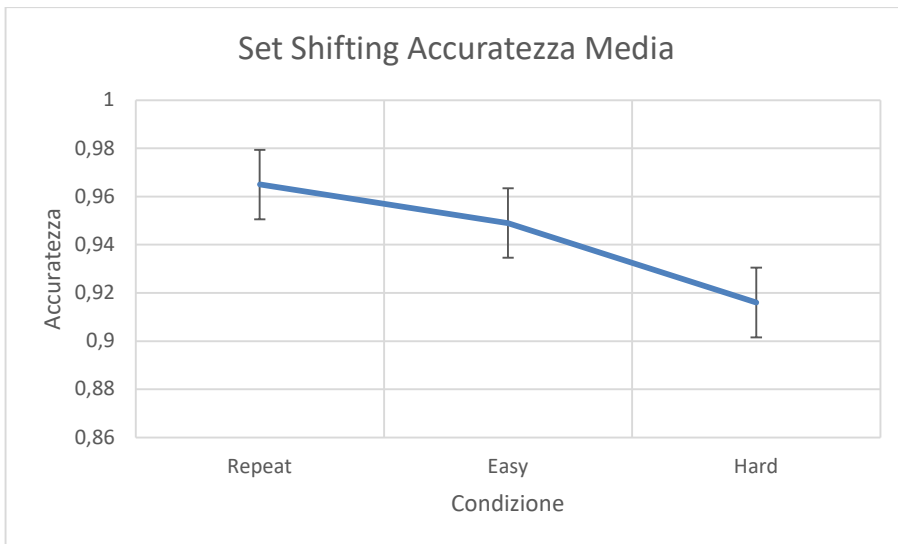


Figura 16: Punteggi di accuratezza nelle diverse condizioni dello studio al compito di Set Shifting

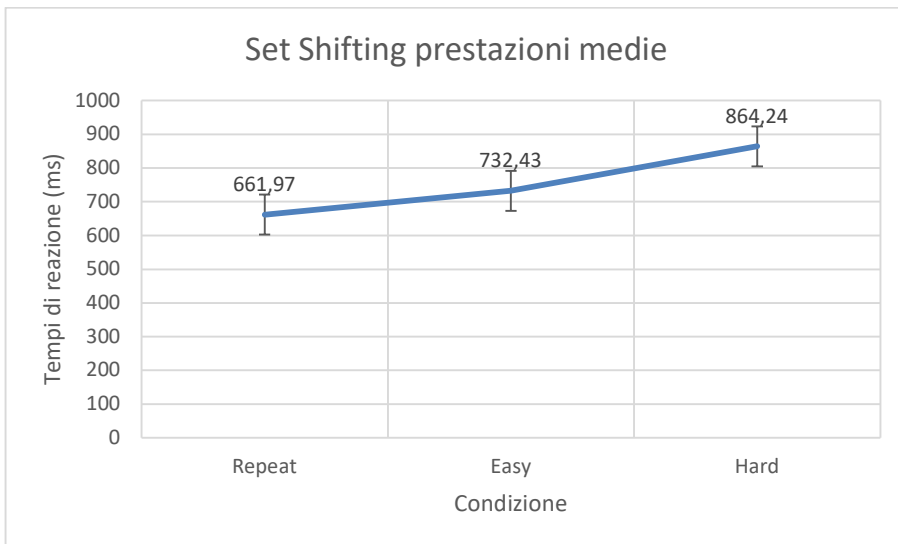
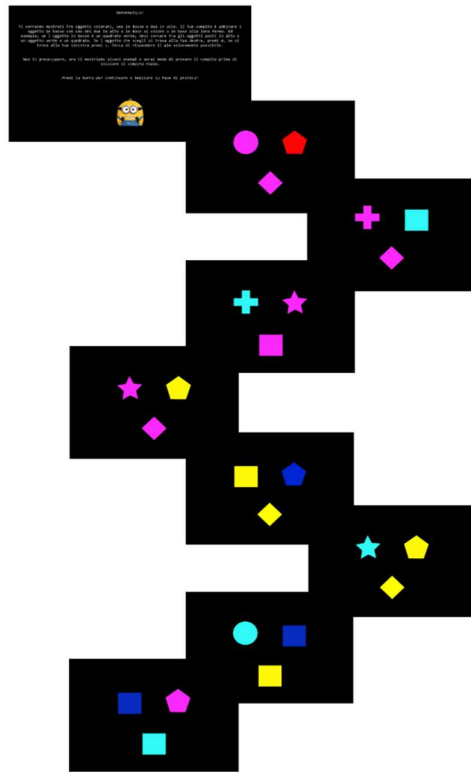


Figura 17: Tempi di reazione nelle diverse condizioni dello studio al compito di Set Shifting



*Figura 18: Esempio di somministrazione del compito di Set Shifting*

### 3.5.1.j - Antisaccade task

L'antisaccade task viene usato in ricerca in ambito psicologico per misurare l'inibizione oculomotoria.

È stato presentato uno stimolo di fissazione centrale per 100 ms (nel presente studio una moneta) a seguito del quale si potevano verificare due condizioni:

- Prosaccade che richiede al soggetto di orientare lo sguardo verso lo stimolo bersaglio periferico (100 ms) che compare dopo la presentazione di uno stimolo (cerchio verde) (1300 ms) al centro dello schermo, viene pertanto richiesto di

mantenere lo sguardo in quella direzione periferica (1400 ms) fino a quando non ricompare lo stimolo di fissazione centrale iniziale (500 ms);

- Antisaccade in cui dopo la presentazione del punto di fissazione (100 ms) compare uno stimolo centrale (quadrato rosso) (1300 ms) e viene chiesto di eseguire un'antisaccade (inibizione del movimento oculare) guardando nella direzione opposta a quella in cui compare lo stimolo bersaglio periferico (100 ms), pertanto si richiede di mantenere lo sguardo in quella direzione (1400 ms) fino a che non ricompare lo stimolo di fissazione iniziale.

Nello studio sono stati previsti 2 blocchi di trial della durata di 4 minuti ciascuno, composti da 64 trial divisi per le diverse condizioni e presentati in sequenza randomizzata.

In questo compito, la risposta comportamentale di movimento saccadico è stata misurata tramite il dispositivo Eyetracker Tobii Nano Pro.

#### 3.5.1.k - Eye Tracker

L'Eye Tracker è uno strumento non invasivo di tracciamento oculare, ampiamente utilizzato nella ricerca in psicologia, che consente di rilevare e tracciare la posizione dello sguardo nel tempo, ovvero rilevare i movimenti oculari e la durata di fissazione attraverso la rilevazione della riflessione corneale della pupilla. Permette la registrazione della direzione dei movimenti oculari in virtù di una telecamera ad infrarossi e di un software che determina automaticamente la posizione degli occhi rispetto agli stimoli. Viene ampiamente utilizzato su neonati, bambini, adolescenti e adulti. L'eye-tracker utilizzato in questo studio è un Tobii Pro Nano con frequenza di campionamento di 60 Hz.

### 3.5.1.1 - Metriche glicemiche:

Il controllo glicometabolico dei pazienti è stato valutato tramite l'analisi della HbA1c, mediante prelievo capillare con metodiche "point-of-care", e delle metriche di monitoraggio glicemico derivate dal profilo glicemico ambulatoriale (AGP). Sono state considerate le seguenti metriche: coefficiente di variazione (CV%), tempo in range ("Time In Range", TIR%), tempo sotto range altresì detto tempo in ipoglicemia ("Time Below Range", TBR%), tempo sopra range altresì definito tempo in iperglicemia ("Time Above Range", TAR%).

L'analisi dell'HbA1c è prevista nella pratica clinica ed effettuata di routine nel corso delle visite ambulatoriali previste ogni 3 mesi.

I dati di anamnesi remota, ossia Ph, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, pertanto assenza o presenza di DKA all'esordio, sono stati ricostruiti dalla cartella clinica del paziente.

## **3.6 - RISULTATI**

Per quanto concerne la prima e la seconda ipotesi di studio ossia verificare un'eventuale differenza nelle funzioni esecutive tra i bambini/ ragazzi con esordio in DKA e senza DKA e indagare eventuali differenze tra pazienti in trattamento con MDI (terapia multiniettiva) e CSII (terapia microinfusiva) sono state effettuate delle analisi ANCOVA per permettere di controllare l'effetto al netto dell'età del bambino. Infatti, le prestazioni ai task risentono chiaramente delle abilità specifiche per età cronologica del piccolo paziente e sono influenzate dalla glicemia al momento della prestazione; pur nell'attenzione di iniziare la prova in momenti di euglicemia, alcune volte non è stato possibile assicurare questo criterio iniziale, pertanto, i dati sono stati corretti per questa variabile. Non sono state inserite in covariata l'età alla diagnosi e il tempo trascorso dalla diagnosi in quanto sono risultate non significative in analisi preliminari di correlazioni

parziali tra variabili, pertanto, avrebbero aumentato la possibilità di errore del 1 tipo, ossia osservare un effetto ove non presente, se inserite all'interno dell'analisi.

Non si sono osservate differenze statisticamente significative nelle performance cognitive in bambini e ragazzi con esordio in DKA se confrontati con bambini/ragazzi con esordio senza DKA.

Per quanto concerne l'effetto del trattamento sulle funzioni esecutive è emersa una relazione significativa tra il punteggio all'accuratezza nel compito di antisaccade e la terapia seguita dal paziente. In particolare, al Post Doc Test è emerso che i ragazzi più grandi in terapia MDI presentano un'accuratezza più elevata al compito di antisaccade rispetto ai pazienti in CSII ( $p < .001$ ).

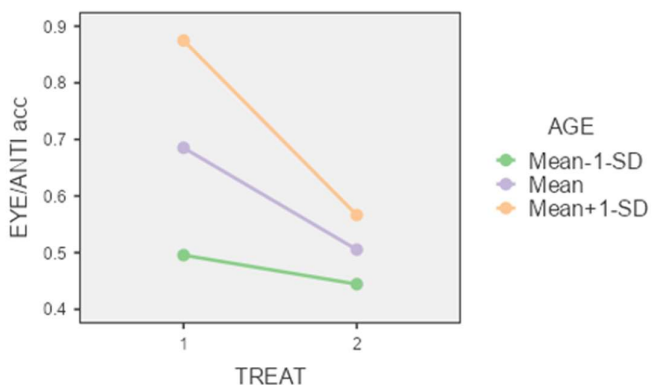


Figura 19: associazione tra i punteggi di accuratezza al compito di Antisaccade e il trattamento (1=MDI, 2= CSII) in gruppi di pazienti divisi per età

Circa l'associazione tra i compiti delle FE e il controllo glicometabolico (HbA1c, TIR %, TAR %, TBR %) si sono svolte analisi di correlazione di Pearson e analisi di correlazione di Spearman a seconda della distribuzione normale o non normale dei dati. Successivamente sono state indagate le medesime variabili con analisi di regressione. L'analisi di regressione ha evidenziato che il rapporto tra i tempi di reazione del Set Shifting nella condizione "Hard" varia al variare di età e trattamento. Nello specifico si

osserva un effetto negativo significativo tra Set Shifting Hard e TIR % nei soggetti di una deviazione standard sopra la media del campione ( $p= 0.006$ ).

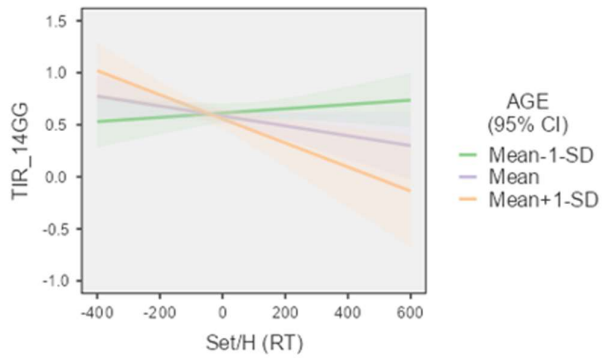


Figura 20: Associazione tra i tempi di reazione al compito di Set Shifting condizione “Hard” e la percentuale di tempo nel range (80-180 mg/dL) nei 14 giorni compresi nella valutazione, differenziati per gruppi di età

Inoltre, si osserva una relazione significativa con il trattamento: ragazzi di 1 deviazione standard sopra la media in terapia MDI presentano maggiori tempi di reazione al Set Shifting Hard e minor TIR % ( $p= 0.003$ ).

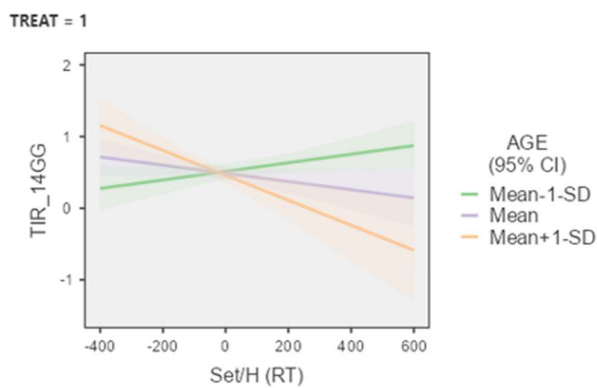


Figura 21: Associazione tra i tempi di reazione al compito di Set Shifting condizione “Hard” e la percentuale di tempo nel range (80-180 mg/dL) nei 14 giorni compresi nella valutazione, differenziati per gruppi di età, in pazienti con terapia Multiniervativa.

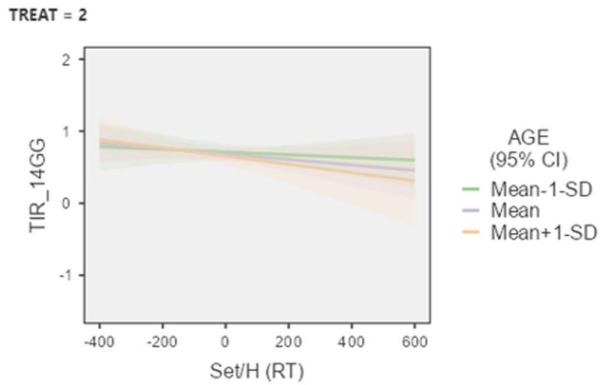


Figura 22: Associazione tra i tempi di reazione al compito di Set Shifting condizione “Hard” e la percentuale di tempo nel range (80-180 mg/dL) nei 14 giorni compresi nella valutazione, differenziati per gruppi di età, in pazienti con Sistema di monitoraggio della glicemia in continuo CGM associato a microinfusore automatizzato AHCL.

Similmente, i risultati mettono in evidenza una relazione positiva significativa tra maggiori tempi di reazione al Set Shifting e TAR % nel gruppo di pazienti in MDI ( $p=0.010$ ).

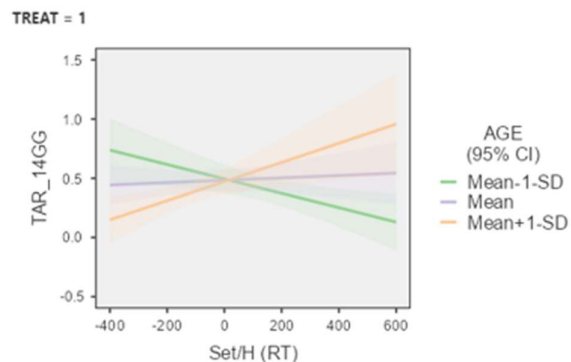


Figura 23: Associazione tra i tempi di reazione al compito di Set Shifting condizione “Hard” e la percentuale di tempo in iperglicemia ( $>180$  mg/dL) nei 14 giorni compresi nella valutazione, differenziati per gruppi di età, in pazienti in terapia multiniettiva.



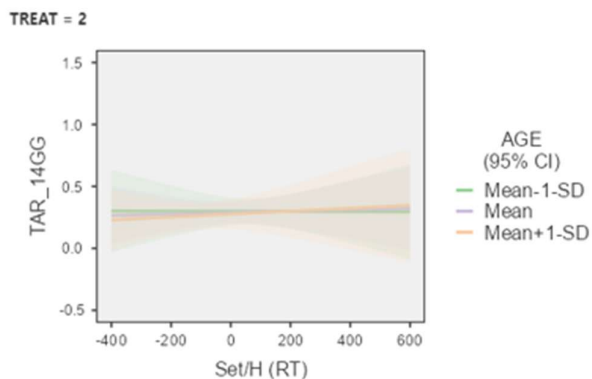


Figura 24: Associazione tra i tempi di reazione al compito di Set Shifting condizione “Hard” e la percentuale di tempo in iperglicemia (>180 mg/dL) nei 14 giorni compresi nella valutazione, differenziati per gruppi di età, in pazienti con Sistema di monitoraggio della glicemia in continuo CGM associato a microinfusore automatizzato AHCL.

Successivamente si sono verificate le eventuali associazioni tra le performance esecutive indagate attraverso i task ed il funzionamento psicologico dei bambini/ragazzi nei costrutti di ansia, depressione, qualità della vita, perfezionismo, sintomi internalizzanti ed esternalizzanti e domini EF descritti dai genitori.

Sono emerse correlazioni significative, come riportato in tabella, nelle dimensioni che seguono: associazione significativa tra accuratezza al compito 2-back e punteggio di depressione al test TAD ( $r=0.513$ ); accuratezza al compito di Set Shifting condizione “Hard” con punteggio del Controllo Comportamentale BRIEF (BRI) ( $r=0.545$ ); associazione positiva significativa tra il tempo di reazione al compito di Set Shifting condizione “Hard” e punteggio di ansia al test TAD ( $r=0.354$ ); correlazione positiva tra tempi di reazione nel passare dalla condizione “Repeat” alla condizione “Easy” al compito di Set Shifting con il punteggio di Ansia al test TAD ( $r= 0.423$ ) e correlazione negativa con la Qualità della Vita nella dimensione del diabete ( $r= -0.456$ ); infine aumento dei tempi di reazione nel passare dalla condizione “Easy” alla condizione “Hard” al compito di Set Shifting con il punteggio di perfezionismo “orientato verso l’altro” ( $r=0.358$ ) (Matrice di correlazione 1).

Similmente al punto precedente si sono osservate le correlazioni interne presenti tra le variabili psicologiche di adattamento del bambino/ragazzo mediante analisi di correlazione di Spearman.

È emersa una correlazione statisticamente significativa tra il punteggio dei disturbi esternalizzanti riferiti al CBCL e il punteggio BRIEF ( $\rho = 0.578$ ); inoltre emerge una correlazione positiva significativa tra il punteggio di Ansia (TAD score) e il perfezionismo auto-orientato (CAPS “self” score) ( $r = 0.366$ ) e negativa con la Qualità della Vita ( $r = -0.630$ ) (Matrice di correlazione 2). Successivamente si sono andate ad esplorare le variabili concernenti il funzionamento dei genitori da un punto di vista psicologico (PGWBI score) e da un punto di vista esecutivo (BRIEF A score).

Si è pertanto proceduto ad osservare un'eventuale associazione tra il benessere del genitore ed il benessere del bambino/ragazzo circa le dimensioni di salute psicosociale ed il loro funzionamento esecutivo, nonché controllo glicometabolico. È emersa una relazione significativa tra alti punteggi esecutivi del genitore (BRI, MI, GEC, BRIEF-A) e alto perfezionismo orientato verso l'altro del bambino/ragazzo (BRI 0.559; MI 0.551; GEC 0.599) (Matrice di correlazione 3).

Non sono emerse correlazioni statisticamente significative tra le variabili di benessere psicosociale del genitore e controllo glicometabolico del figlio.

Matrice di correlazione 1: Associazione tra performance esecutive e variabili psicologiche

		1BACK	2BACK	SET / E (ACC)	SET / H (ACC)	SET / R (ACC)	SET / E (RT)	SET / H (RT)	SET / R (RT)	Set (E-R) (RT)	SET(H-E) (RT)	EYE/Pro (ACC)	EYE/Anti(ACC)	EYE/Tot (RT)	EYE/Anti (RT)	EYE/Pro (RT)
CAPS/Se	Pearson's r	-0,120	0,034	-0,277	0,109	0,067	0,064	0,142	0,042	0,094	0,213	-0,120	0,049	-0,034	-0,006	0,043
	Spearman's rho	-0,075	0,036	-0,300	0,249	0,196	-0,004	0,050	-0,011	0,052	0,179	-0,115	0,074	-0,030	-0,073	-0,011
CAPS/Altri	Pearson's r	-0,233	0,053	0,058	0,176	0,246	0,143	0,268	0,183	-0,026	0,358*	0,096	-0,345	-0,302	-0,098	-0,165
	Spearman's rho	-0,074	0,024	0,119	0,225	0,377*	0,145	0,227	0,148	0,013	0,322	0,133	-0,199	-0,232	-0,213	-0,181
TAD/Ansia	Pearson's r	-0,113	0,074	0,000	0,226	0,069	0,354*	0,357*	0,27	0,423*	0,131	-0,085	-0,093	-0,224	0,071	-0,352
	Spearman's rho	-0,100	0,068	-0,048	0,208	0,005	0,285	0,316	0,253	0,315	0,094	-0,034	-0,204	-0,194	0,105	-0,318
TAD/Depre	Pearson's r	0,082	0,409*	-0,006	0,302	0,162	-0,070	-0,076	-0,088	-0,016	-0,022	-0,206	-0,032	0,055	0,101	0,068
	Spearman's rho	0,224	0,513**	-0,043	0,248	-0,026	-0,157	-0,206	-0,214	-0,030	-0,065	-0,284	0,129	0,142	-0,002	0,065
PEDS/TOT	Pearson's r	-0,297	-0,173	0,060	0,088	0,113	-0,337	-0,306	-0,233	-0,456*	0,011	-0,083	-0,053	0,203	0,166	0,219
	Spearman's rho	-0,255	-0,235	0,105	-0,021	0,060	-0,268	-0,273	-0,230	-0,421*	0,052	-0,164	0,082	0,207	0,033	0,257
BRIEF/Behavior	Pearson's r	0,023	0,134	0,180	0,504**	0,406*	0,032	0,058	0,050	-0,031	0,060	-0,289	0,108	0,249	0,066	0,174
	Spearman's rho	-0,063	-0,009	0,199	0,545**	0,344	0,117	0,05	0,139	0,059	0,012	-0,146	-0,084	0,152	-0,112	0,120
BRIEF/Emotional	Pearson's r	0,273	0,246	0,119	0,296	0,277	0,007	-0,021	-0,030	0,102	-0,059	0,036	0,403	0,264	-0,103	0,283
	Spearman's rho	0,293	0,252	0,042	0,293	0,247	0,010	-0,081	-0,037	0,156	-0,016	0,061	0,335	0,275	-0,133	0,291
BRIEF/Cognitive	Pearson's r	-0,006	-0,049	0,179	0,259	0,139	-0,090	-0,086	-0,063	-0,119	0,000	-0,135	0,103	0,252	-0,016	0,344
	Spearman's rho	-0,019	-0,067	0,087	0,146	0,049	0,034	-0,018	0,036	-0,114	0,024	-0,208	0,007	0,227	-0,019	0,258
BRIEF/General	Pearson's r	0,066	0,067	0,192	0,382*	0,293	-0,007	-0,023	-0,003	-0,015	-0,036	-0,115	0,203	0,280	-0,000	0,327
	Spearman's rho	0,064	0,006	0,079	0,309	0,170	0,019	-0,028	0,024	-0,045	0,060	-0,151	0,056	0,296	0,012	0,312
CBCL/Internal	Pearson's r	-0,150	-0,091	0,333	0,040	0,137	0,247	0,297	0,292	0,019	0,147	0,308	-0,282	-0,427*	-0,267	-0,394
	Spearman's rho	-0,120	-0,057	0,384*	0,081	0,193	0,349	0,321	0,330	0,095	0,085	0,383	-0,305	-0,437*	-0,216	-0,433*
CBCL/External	Pearson's r	-0,080	0,172	0,259	0,133	0,234	-0,024	-0,047	-0,014	-0,040	-0,054	-0,179	0,050	0,134	-0,052	0,155
	Spearman's rho	-0,122	0,051	0,268	0,023	0,113	0,165	0,073	0,136	0,027	-0,019	0,016	-0,113	0,056	-0,104	0,089
CBCL/Other	Pearson's r	-0,363	-0,060	0,356	0,176	0,194	0,278	0,235	0,265	0,187	-0,053	0,084	-0,202	-0,131	0,071	-0,115
	Spearman's rho	-0,352	-0,066	0,259	0,142	0,069	0,387*	0,200	0,318	0,204	-0,099	0,201	-0,314	-0,115	0,114	-0,080
Note. *p < .05, **p < .01, *** p < .001																

Matrice di correlazione 2: Correlazioni interne tra variabili psicologiche

		CBCL/Other	CBCL/External	CBCL/Internal	BRIEF/General	BRIEF/Cognitive	BRIEF/Emotional	BRIEF/Behavior	PEDS/TOT	TAD/Depre	TAD/Ansia	CAPS/Atri	CAPS/Se
CBCL/Other	Pearson's r	---											
	Spearman's rho	---											
CBCL/External	Pearson's r	0,753***	---										
	Spearman's rho	0,811***	---										
CBCL/Internal	Pearson's r	0,584***	0,278	---									
	Spearman's rho	0,654***	0,522**	---									
BRIEF/General	Pearson's r	0,622***	0,624***	0,234	---								
	Spearman's rho	0,596***	0,578***	0,357*	---								
BRIEF/Cognitive	Pearson's r	0,526**	0,472**	0,144	0,885***	---							
	Spearman's rho	0,598***	0,517**	0,347*	0,881***	---							
BRIEF/Emotional	Pearson's r	0,521**	0,568***	0,305	0,795***	0,532**	---						
	Spearman's rho	0,460**	0,489**	0,307	0,782***	0,506**	---						
BRIEF/Behavior	Pearson's r	0,562***	0,680***	0,141	0,779***	0,482**	0,685***	---					
	Spearman's rho	0,507**	0,549***	0,231	0,723***	0,495**	0,622***	---					
PEDS/TOT	Pearson's r	-0,105	-0,013	-0,122	0,017	0,117	-0,060	0,046	---				
	Spearman's rho	-0,161	-0,132	-0,138	-0,085	0,024	-0,127	-0,002	---				
TAD/Depre	Pearson's r	0,083	0,223	0,106	0,205	0,229	0,167	0,083	-0,201	---			
	Spearman's rho	0,003	0,204	0,079	0,204	0,185	0,146	0,086	-0,279	---			
TAD/Ansia	Pearson's r	0,125	0,018	0,270	-0,122	-0,203	-0,019	-0,142	-0,630***	0,425**	---		
	Spearman's rho	0,106	0,080	0,216	-0,041	-0,123	-0,054	-0,109	-0,666***	0,409**	---		
CAPS/Atri	Pearson's r	-0,153	-0,229	-0,004	-0,095	-0,099	-0,166	-0,077	0,126	0,164	0,087	---	
	Spearman's rho	-0,165	-0,196	0,009	-0,096	-0,127	-0,133	0,009	0,140	0,106	0,045	---	
CAPS/Se	Pearson's r	-0,148	-0,121	-0,003	0,089	-0,003	0,194	0,015	0,060	0,217	0,366*	0,456**	---
	Spearman's rho	-0,153	-0,208	-0,092	0,070	0,043	0,048	-0,016	0,138	0,200	0,290	0,447**	---

Note. \*p < .05, \*\*p < .01, \*\*\*p < .001

Matrice di correlazione 3: Associazione tra variabili psicologiche dei genitori e dei bambini/ragazzi

	CAPS/Se	CAPS/Altri	TAD/Ansia	CBCL/Other	BRIEF/General	BRIEF/Cognitive	BRIEF/Emotion	BRIEF/Behavior
CAPS/Se	---							
CAPS/Altri	0,521***	---						
TAD/Ansia	0,391*	0,128	---					
CBCL/Other	-0,167	-0,004	0,116	---				
BRIEF/General	0,010	0,105	0,007	0,738***	---			
BRIEF/Cognitive	0,048	0,056	-0,038	0,526***	0,739***	---		
BRIEF/Emotion	0,126	0,103	0,112	0,662***	0,891***	0,571***	---	
BRIEF/Behavior	-0,004	0,19	0,018	0,713***	0,879***	0,527***	0,834***	---
PGWBI/Benessere	-0,105	-0,013	0,017	-0,137	-0,191	0,061	-0,131	-0,215
PGWBI/Autocontrollo	-0,152	-0,028	0,133	-0,167	-0,142	-0,132	-0,150	-0,048
PGWBI/Salute	-0,138	0,028	-0,003	-0,328	-0,260	-0,001	-0,296	-0,268
PGWBI/Vitalità	-0,086	-0,129	0,026	-0,11	-0,050	0,303	-0,162	-0,130
Adulti BRIEF/BRI	0,088	0,559*	-0,041	0,267	0,411	0,476	0,268	0,171
Adult BRIEF/MI	0,446	0,551*	-0,069	0,021	-0,027	-0,112	0,229	0,009
Adult BRIEF/General	0,276	0,599*	0,031	0,197	0,321	0,298	0,325	0,164
Note. *p < .05, **p < .01, *** p < .001								

### **3.7 - DISCUSSIONE**

La gestione quotidiana del diabete impone al bambino o al ragazzo che ne è affetto così come al genitore e all'intero nucleo familiare una routine rigida di controlli e interventi sanitari al fine di mantenere il range glicemico a valori desiderabili (80-180 mg/dL) per prevenire le complicanze a breve e a lungo termine. Molto è stato fatto da parte della tecnologia per migliorare il controllo glicometabolico dei piccoli pazienti spesso con implicazioni importanti nella salute psicosociale dei singoli e delle famiglie.

Negli ultimi anni, anche grazie alle migliorate tecniche mediche e all'uso della sopraccitata tecnologia più avanzata di sensori e pompe di insulina, sempre maggiore attenzione è stata data non solo alle complicanze organiche a lungo termine, ma anche alle implicazioni su un piano cognitivo e psicologico del vivere quotidiano con questa malattia cronica. In particolare, è stato osservato che alcune funzioni cognitive denominate "Funzioni Esecutive" possono essere negativamente impattate nei pazienti con Diabete Mellito Tipo 1. Per questa ragione lo scopo del presente studio è stato quello di esplorare le FE nei bambini e ragazzi con DM1 a poco tempo dalla diagnosi ed osservare come le performance in questi domini possano essere impattate dal trattamento seguito dal paziente e dal proprio funzionamento psicologico nel continuum adattamento-disadattamento fino alla psicopatologia.

I risultati dello studio non hanno messo in evidenza, contrariamente alla letteratura di riferimento, una differenza statisticamente significativa nelle performance ai task amministrati per pazienti con esordio in DKA e senza DKA. Tale risultato potrebbe essere dovuto allo scarso campione di studio e andrebbe approfondito con una più elevata numerosità campionaria.

Per quanto concerne il trattamento, ossia MDI o CSII, i risultati mettono in evidenza effetti del trattamento sulle performance cognitive nei pazienti più grandi, con età

superiore agli 11 anni, mentre non si osservano differenze nei bambini di età inferiore. È importante sottolineare come i pazienti di età superiore agli anni 11 tendono a gestire il diabete maggiormente in autonomia, sia in virtù delle aumentate capacità di autocura e monitoraggio sia per il compito di sviluppo di questa fascia d'età che volge verso l'esplorazione e la socializzazione secondaria. Al contrario, nel periodo che si colloca durante la scuola primaria, la gestione del diabete è quasi totalmente sotto l'egida dei genitori che si occupano di calcolare i boli di insulina, svolgere la conta dei carboidrati e chiedono ai bambini solo alcune semplici pratiche quali quella di effettuare la scansione della glicemia su loro richiesta o effettuare la digitopuntura o iniezione di insulina in tempi e modi coordinati dall'esterno.

Nei ragazzi più grandi è stata osservata maggiore accuratezza nel compito di antisaccade nei pazienti con terapia multiniettiva rispetto ai pazienti in terapia microinfusiva. Il compito di antisaccade valuta la capacità del soggetto di inibire la saccade riflessiva, ossia la capacità di inibire la risposta automatica. Ricerche precedenti hanno messo in evidenza che la capacità inibitoria viene impattata negativamente da casi di ipoglicemia severa ma che i risultati in questo senso sono piuttosto scarsi (Hershey et al., 1997; Lin et al., 2010; Ohmann et al., 2010). È da evidenziare che nel nostro campione la totalità dei soggetti non aveva riportato episodi di ipoglicemia severa-ossia episodi tali da richiedere intervento esterno per permetterne la risoluzione con alterazione del sensorio-ragionevolmente anche in virtù della diagnosi recente di diabete. Similmente, la letteratura precedente risulta piuttosto scarsa nell'andare ad evidenziare un rapporto tra tempo in iperglicemia e capacità inibitorie evidenziando come non sia all'oggi osservabile un rapporto tra HbA1c e performance inibitorie (Broadley et al., 2017b). Il risultato del presente studio potrebbe suggerire come soggetti con un trattamento multiniettivo hanno necessità di implementare le loro capacità inibitorie in quanto hanno la necessità, in virtù del trattamento da loro seguito, di attendere prima di iniziare il pasto,

differire la ricerca di gratificazioni con il cibo quando la glicemia non è nel range euglicemico, inibire gli impulsi di fame alle volte per evitare di svolgere correzioni di insulina. Questo aspetto potrebbe avere una ricaduta importante sulla salute psicologica in quanto dalla letteratura sappiamo che pazienti in terapia con MDI spesso riportano più scarsa qualità di vita rispetto ai pari in terapia microinfusiva. La necessità di iperattivare la funzione inibitoria potrebbe, in questo senso, implicare un importante stress per i pazienti con Diabete, nonché occupare una parte importante di risorse cognitive che non possono essere allocate altrove, andando pertanto a sovraccaricare il sistema cognitivo. Saranno necessari studi aggiuntivi per osservare questo fenomeno nel tempo.

In secondo luogo, i risultati mettono in evidenza, in linea con le ipotesi, che i ragazzi in terapia multiniettiva presentano più alti tempi di reazione al Set Shifting nella condizione “Hard” e minor Time in Range. In linea con la letteratura non abbiamo osservato una differenza rispetto all’età di esordio (Broadley et al., 2017b). Pertanto i ragazzi adolescenti e preadolescenti in MDI risultano più lenti nel fornire le risposte nel momento in cui la condizione, conformemente la quale devono abbinare lo stimolo, risulta più complessa. In questo senso, la velocità psicomotoria (psychomotor skill), nonché la capacità di cambiare il compito sulla base delle richieste ambientali (flessibilità cognitiva-Set Shifting), risultano più lente nei pazienti in terapia multiniettiva rispetto ai pazienti con microinfusore e ciò influenza il controllo glicometabolico: infatti presentano una più bassa percentuale di Tempo nel Range euglicemico (%TIR) e più alta percentuale di tempo in iperglicemia (%TAR). Il dominio della velocità psicomotoria e velocità di elaborazione dell’informazione consistono nei domini di: efficienza motoria, da una parte, che si può valutare mediante l’attività di elaborazione delle informazioni cognitivamente impegnative, e l’efficienza della velocità di elaborazione delle informazioni, dall’altra, misurata tramite il tempo di reazione e la velocità di compiere alcune azioni manuali. La letteratura di riferimento aveva già messo in evidenza come



questo dominio fosse impattato nei pazienti con DM1 rispetto ai controlli sani, ed in particolare aveva suggerito che proprio le fragilità che i pazienti con DM1 evidenziano nella flessibilità cognitiva e nella velocità di elaborazione potessero spiegare assessment neuropsicologici di intelligenza cristallizzata più sfavorevoli (es. test di livello, test di intelligenza) (Brands et al., 2005). Il presente studio ha osservato con task specifici le singole funzioni esecutive intercettando come pazienti in MDI che presentano elevati tempi di reazione, pertanto lenta velocità di elaborazione, e scarsa flessibilità cognitiva rispetto ai pazienti in terapia con microinfusore manifestano scarso controllo glicometabolico, ossia basso tempo nel range e alta percentuale di tempo in iperglicemia. Al contrario, non si osserva una relazione significativa con il TBR, pertanto con la percentuale di tempo in ipoglicemia. Tale risultato si colloca in linea con la letteratura di riferimento che aveva evidenziato che un prolungato tempo in iperglicemia è associato a minori performance cognitive (Kirchhoff et al., 2017; Perantie et al., 2008). Un recente studio RCT, inoltre, ha evidenziato come pazienti in terapia con AHCL presentano un Indice di Ragionamento Percettivo nelle scale di intelligenza (WISC) più elevato ed efficiente rispetto ai pazienti in Terapia Standard, allineandosi a ciò che è stato dimostrato ossia che adolescenti con un migliorato controllo glicometabolico migliorano le prestazioni cognitive con buone ricadute nei QI totale (Reiss 2022). Studi longitudinali, inoltre, dimostrano che la diminuzione del tempo in iperglicemia tra una valutazione e l'altra dello studio è associata a una migliore capacità visuo-spaziale e una maggiore velocità di elaborazione. Tali risultati suggeriscono come i trattamenti che mirano a ridurre l'esposizione all'iperglicemia possono portare a miglioramenti della flessibilità cognitiva e delinearsi come fattori protettivi per la conservazione e implementazione delle funzioni cognitive (Kirchhoff et al., 2017). Pertanto, il presente studio ha enfatizzato la relazione reciproca tra controllo glicometabolico e performance cognitive nel dominio della flessibilità cognitiva e nella velocità di elaborazione (Cameron et al., 2019a)

sottolineando l'importanza di un uso precoce della tecnologia a poco tempo dalla diagnosi, soprattutto in pazienti adolescenti e preadolescenti, al fine di promuovere lo sviluppo di buone performance cognitive.

Alla luce della recente letteratura che ha sottolineato la necessità di indagare la relazione tra i fattori cognitivi ed emotivi nella declinazione dell'adattamento al diabete e gestione quotidiana della malattia cronica in età evolutiva, abbiamo indagato le associazioni tra le variabili cognitive finora enucleate e il funzionamento psicologico dei bambini/ragazzi. Infatti, è stato messo in evidenza che tale interazione non è stata sufficientemente indagata dalla letteratura ed invece necessita di maggiore attenzione proprio nell'età in cui il ragazzo diventa via via più responsabile della propria gestione del diabete, momento che coincide con il periodo di maggiori trasformazioni del cervello (van Duinkerken & Ryan, 2020). Il presente studio ha evidenziato che pazienti che hanno mostrato una più bassa flessibilità cognitiva, sia di fronte alla condizione di compito più complesso sia nella necessità di passare da una condizione molto facile- Condizione "Repeat" - ad una meno immediata e intuitiva- Condizione "Easy" - presentano punteggi di Ansia più elevati e una peggiore qualità di vita nel dominio del diabete. La letteratura diabetologica aveva già messo in evidenza come l'incidenza di ansia sia più elevata tra i bambini e ragazzi con diabete rispetto ai controlli sani e aveva sottolineato come proprio il costrutto d'ansia si rivelasse potenzialmente dirimente al fine di intercettare i pazienti maggiormente esposti al rischio di difficoltà psicosociali e scarso controllo glicometabolico (K. A. Reynolds & Helgeson, 2011). E' noto che livelli elevati d'ansia impattano negativamente sulla qualità di vita e sulla qualità di vita diabete-specifica (Rechenberg & Koerner, 2022). A ciò si aggiunge dalla letteratura circa la psicologia cognitiva che le performance delle funzioni esecutive sono impattate dal benessere psicosociale del bambino, in particolare è stato osservato che pazienti con elevati livelli d'ansia presentano difficoltà nell'efficienza dell'inibizione e della flessibilità cognitiva (Rodrigues et al. 2019), nonché

fragilità nella pianificazione quale effetto dell'interferenza delle altre funzioni cognitive quali attenzione, flessibilità cognitiva e memoria di lavoro (Rodrigues et al., 2019). Da quanto messo in luce dalla letteratura e da quanto osservato nel presente studio possiamo asserire che risulta necessario intercettare precocemente sintomi d'ansia vista la ricaduta sia su un piano cognitivo, rammentando come l'efficienza delle funzioni cognitive sia funzionale al monitoraggio e trattamento quotidiano del diabete.

Il presente studio ha, inoltre, evidenziato che pazienti con più elevati tempi di reazione al compito del Set Shifting, ossia pazienti con più lenta velocità di elaborazione e più scarsa flessibilità cognitiva, presentano perfezionismo socialmente prescritto più elevato. Quest'ultima dimensione intercetta la tendenza del singolo a credere che le persone significative abbiano alte aspettative sulle proprie prestazioni e prevedano alti standard da raggiungere. Le persone con alto perfezionismo socialmente prescritto tendono a presentare un atteggiamento fortemente critico nei confronti del fallimento e di se stesse (Coren & Luthar 2014). Tale risultato evidenzia, per la prima volta in popolazione con diabete pediatrico, che persone con alto perfezionismo tendono a presentare una maggiore rigidità cognitiva. Tale convergenza tra l'elevato perfezionismo e scarse performance di flessibilità cognitiva sono state evidenziate in pazienti con disturbi del comportamento alimentare, in particolare con disturbi restrittivi quali l'anoressia nervosa (Lindner et al., 2014). È interessante osservare che nella popolazione di pazienti con DM1 è stata osservata una più elevata incidenza di disturbi alimentari rispetto ai pari senza diabete (Troncone, Cascella, et al., 2020), che spesso si traduce in comportamenti alimentari disregolati diabete-specifici, spesso legati ad altre ed alte complessità su un piano emotivo e psicologico (Troncone, Chianese, et al., 2020) Il perfezionismo si pone come parte dei tratti di personalità caratteristici del DCA, fino a costituire un vero e proprio endofenotipo. I risultati del presente studio possono dunque suggerire la necessità di intervento sul nucleo del perfezionismo per promuovere da una parte la protezione delle

funzioni cognitive necessarie al controllo del diabete- quali la flessibilità cognitiva e la velocità di elaborazione-, e dall'altra prevenire l'eccessiva focalizzazione sul cibo, aspetto fragile per la malattia diabetica per le caratteristiche mediche intrinseche di questa patologia.

I pazienti, con difficoltà nel dominio della flessibilità cognitiva, evidenziano approcci rigidi alla risoluzione dei problemi o si impegnano in comportamenti perseverativi. Dall'altra parte, persone con alto perfezionismo evidenziano una tendenza a stabilire standard di prestazioni estremamente elevate, a mirare alla perfezione ed essere eccessivamente critici quando si valuta il proprio comportamento (Flett & Hewitt, 2004; Smith et al., 2022). Una delle caratteristiche nucleari del presente tratto sono le convinzioni rigide e resistenti al cambiamento (Smith et al., 2022). Il perfezionismo, pertanto, pur potenzialmente adattivo, sovente si associa a una serie di difficoltà psicologiche, come vergogna, senso di colpa, indecisione, rabbia, procrastinazione, bassa autostima e sensibilità interpersonale, nonché stress sociale, disagio psicologico, alto depressione e sintomi di ansia (DiBartolo et al., 2008; Dunkley et al., 2014; Eley et al., 2020).

Da una parte la flessibilità cognitiva svolge un ruolo cruciale nella capacità di adattarsi ad ambienti in continua evoluzione e declinare comportamenti mirati all'obiettivo mediante l'uso di risorse di creatività, problem solving, multitasking e decision making (Dajani & Uddin, 2015) che si configurano essere fondamentali per la salute fisica e psichica e per la crescita degli individui (Gündüz, 2013). Dall'altra parte il perfezionismo tende ad attivare nel singolo un processo di pensiero rigido volto al perseguimento di standard spesso non adattivi e premiali. Andare ad intercettare questi tratti nella popolazione di pazienti con DM1 in preadolescenza e adolescenza risulta pertanto importante per modificare la traiettoria di adattamento alla malattia da una parte, aumentare la *compliance* ai trattamenti dall'altra e risulta cruciale al fine di prevenire

quadri psicopatologici di disturbi dell'alimentazione e della nutrizione e prevenire il *distress* derivante dal diabete (Powers et al., 2017).

Il tratto del perfezionismo è intrinsecamente legato alle credenze circa le aspettative genitoriali e alle esperienze di approvazione e disapprovazione sperimentate. Tale assunto ha favorito la teorizzazione del costrutto di perfezionismo in termini multidimensionali, che includesse pertanto al suo interno due dimensioni: il “perfezionismo auto orientato” e il “perfezionismo socialmente prescritto”. Il primo riguarda un atteggiamento perfezionistico rivolto a sé, come trattato in precedenza, il secondo invece intercetta la convinzione che gli altri richiedano da sé la perfezione in termini di standard e performance elevate (Hewitt et al., 2017).

Il diabete in età pediatrica è stato definito come “malattia familiare” in quanto richiede l'adattamento attivo dell'intero nucleo domestico. I genitori *in primis* sono chiamati a gestire la malattia del figlio riportando spesso secondari quadri di elevato *distress*, ansia e depressione. Nel corso della traiettoria di sviluppo, devono successivamente supportare il ragazzo nell'aumentare della propria autonomia di gestione del diabete fino allo sgancio e completa indipendenza. Il benessere del genitore lungamente influenza il benessere del bambino in quanto, soprattutto nelle prime fasi dell'età evolutiva, il bambino utilizza le reazioni delle persone per lui significative per dare senso e significato alla vita quotidiana, e coglie da loro le strategie potenzialmente utilizzabili per fronteggiare le situazioni stressanti e le sfide della vita quotidiana. Per questa ragione, la presente ricerca ha osservato le associazioni tra il benessere psicosociale del bambino nonché il suo funzionamento esecutivo, come riportato dal genitore, ed il benessere psicosociale del genitore ed il suo funzionamento esecutivo. I risultati hanno messo in evidenza che figli di genitori con un funzionamento esecutivo più carenziale evidenziano un più alto perfezionismo socialmente prescritto. Pertanto, bambini e ragazzi che percepiscono genitori con un controllo del comportamento più basso, capacità metacognitive più

scadenti e più complesse capacità di elaborare soluzioni a problemi e prendere decisioni tendono a stimare che gli altri si aspettino da loro che dovranno essere più performanti e capaci. Tale risultato appare interessante rispetto al funzionamento familiare. Il diabete, infatti, richieda da una parte l'attuazione di flessibilità all'interno della famiglia e parimenti l'adozione di norme (Burr, 1987) che possano assicurare la presa in carico di routine rigide e stringenti come quelle pertinenti il controllo glicometabolico. Tale equilibrio richiede una buona divisione dei compiti sia a livello simmetrico-tra mamma e papà- sia a livello asimmetrico- tra genitori e figlio. Come la letteratura sui sistemi familiari aveva evidenziato (D. H. Olson, 2000)è necessario che un membro della famiglia implementi le proprie risorse laddove altri membri ne risultino impoveriti o fragili nei domini corrispondenti. Similmente possiamo osservare che laddove il bambino percepisca il genitore non in grado di essere supportivo su un piano cognitivo potrebbe tendere ad attivare strategie compensatorie cercando di essere maggiormente prestativo. Questo risulta interessante al fine di supportare il sistema familiare e promuovere un'idea di genitore in grado di supportare e contenere il figlio.

## **CAPITOLO IV**

### **Considerazioni finali**

#### **4.1 - TECNOLOGIE DI MONITORAGGIO GLICEMICO: SVILUPPO E ORIZZONTI**

Lo sviluppo, in tempi recenti, di nuove tecnologie al servizio del benessere e della salute delle persone hanno fatto in modo che, in ambito medico, nuovi e migliorati sistemi di monitoraggio della glicemia dessero un contributo importante al fine di migliorare il controllo glicometabolico in popolazioni cliniche più esposte a questo tipo di problemi.

In particolare, in ambito diabetologico, sono stati sviluppati microinfusori (CSII) provvisti di algoritmi che in modo automatico sospendono l'infusione di insulina in caso di ipoglicemia prevista o in atto (LGS o PLGS) e ne predispongono la ripresa dopo il momento della sua risoluzione. Inoltre, sono stati sviluppati sistemi sempre più avanzati di CSII fino ai sistemi che regolano la velocità di erogazione dell'insulina sulla base dei dati del sensore della glicemia come sistemi ibridi ad ansa chiusa (AHCL) che lasciano al paziente il suo intervento solo nei momenti del bolo dei pasti.

Parallelamente, i sistemi di monitoraggio della glicemia hanno subito una notevole evoluzione tecnologica negli ultimi anni. Attualmente sono in utilizzo sistemi di monitoraggio della glicemia in continuo (CGM) che permettono la misurazione dell'andamento glicemico momento per momento, facilitando, in questo modo, non solo la trasmissione dei dati ma permettendo anche un feedback numerico in modo da permettere prontamente un'azione volta ad evitare episodi ipoglicemici o ricorrenti episodi di iperglicemia.

Lo sviluppo ed il successo di sistemi tecnologici avanzati per il monitoraggio glicemico, in questo tipo di popolazione, ha suggerito la possibilità di utilizzare i medesimi strumenti in popolazioni cliniche che, per altre caratteristiche, presentano la medesima difficoltà

nel mantenere l'omeostasi glucidica. Per questa ragione recenti evidenze dalla letteratura indicano un possibile utilizzo dei medesimi sistemi di monitoraggio nella popolazione di neonati prematuri e indicano che tali *device* possono essere indicati per evidenziare un numero di ipoglicemie significative (<40mg/dl, durata >30 minuti) o iperglicemie significative che nel sistema tradizionale di monitoraggio non verrebbero riconosciute ed intercettate (Pertierra-Cortada et al., 2014).

L'utilizzo delle nuove tecnologie si è dimostrato promettente da un punto di vista medico al fine di permettere l'ottenimento di un buon andamento glicemico osservabile mediante l'aumento del tempo in euglicemia, la diminuzione degli episodi di ipo e iper glicemia e la diminuzione della variabilità glicemica. Studi di meta-analisi e trial clinici randomizzati, infatti, hanno evidenziato l'efficacia delle più recenti tecnologie, quando comparate alla gestione tradizionale, sui livelli di HbA1c. Per quanto concerne la previsione e gestione dell'ipoglicemia è stato osservato che rappresentano una più grande rilevanza i dispositivi di monitoraggio glicemico piuttosto che la differente modalità di somministrazione dell'insulina. Inoltre, è stato evidenziato che valutando complessivamente *outcome* come l'HbA1c, la qualità della vita e le ipoglicemie sembra che il contributo maggiore sia fornito del sistema di monitoraggio della glicemia, indipendentemente dall'associazione con microinfusore (Battelino et al., 2019; Pease et al., 2020).

Se molto è stato visto e dimostrato per quanto riguarda gli esiti in termini di controllo glicometabolico, come evidenziato in precedenza, controversi sono gli esiti in termini di *outcome* di qualità di vita e modeste sono le evidenze circa gli *outcome* sul neurosviluppo e adattamento psicosociale circa l'utilizzo dei sistemi di monitoraggio della glicemia in continuo.

La letteratura, infatti, ha lungamente evidenziato il collegamento esistente tra l'insufficiente apporto di zucchero al cervello o, per converso, la presenza di elevati livelli



di zucchero nel sangue, e le conseguenze su un piano di funzionalità neurale e dinamica cerebrale. Tale *link* risulta ancora più evidente e importante nel momento in cui il cervello si sta sviluppando, pertanto in età gestazionale prima ed evolutiva poi.

Solo in tempi più recenti, grazie alle nuove metodiche di indagine che integrano studi di neuroimmagine e tecniche di indagine comportamentale, la ricerca in psicologia si è occupata di intercettare le funzioni cognitive dei bambini e osservarne i precursori in quanto evolutivamente associati alle medesime funzioni più mature, che successivamente, nel corso dello sviluppo, emergono.

Rimane, pertanto, lungamente aperta la questione delle implicazioni sulla vita quotidiana che l'utilizzo dei più moderni *device* possono apportare, nonché la ricaduta dell'utilizzo di questi stessi nel corso della traiettoria di sviluppo del bambino.

Parallelamente a ciò è da considerare anche il costo elevato dei moderni sistemi tecnologici, che ha comportato la scelta dell'adozione di questi ultimi solo in un numero ristretto di casi ancorché si parli di diabete tipo 1. Nelle popolazioni in cui tali dispositivi non sono ancora inseriti all'interno dei protocolli di cura, inoltre, come nel caso della Terapia Intensiva Neonatale, non sono disponibili se non in modo sperimentale.

Rimane pertanto controversa l'adozione di questi dispositivi e la valutazione dei costi-benefici che questi possano apportare al Sistema Sanitario.

Il presente elaborato ha pertanto esplorato l'effetto dell'utilizzo precoce della tecnologia al fine di prevenire poveri *outcome* in termini di neurosviluppo e di sviluppo delle funzioni esecutive in due popolazioni cliniche ritenute a rischio per questo tipo di problematiche: i bambini nati prematuri e i bambini/ragazzi con Diabete Mellito Tipo 1. Per quanto concerne la popolazione di neonati prematuri i risultati evidenziano *outcome* migliori in termini di comunicazione recettiva, espressiva e di comunicazione socioemotiva nei bambini con più bassa variabilità glicemica nelle prime due settimane di vita. Inoltre, emerge una funzionalità migliore del sistema attentivo nei bambini in

trattamento precoce con sistema di monitoraggio della glicemia in continuo, tanto da avvicinarsi agli esiti di attenzione del gruppo di bambini nati a termine, con sviluppo tipico. L'uso del sensore di monitoraggio della glicemia in continuo CGM, pertanto, permette di ottimizzare i valori glicemici in favore di una minore variabilità e maggiore tempo nel range euglicemico e ciò si evidenzia essere protettivo al fine della traiettoria di sviluppo successiva.

Per quanto concerne la popolazione di bambini e ragazzi con DM1, i dati del presente studio evidenziano che l'adozione precoce di sistemi di monitoraggio della glicemia integrati con pompe di insulina a sistema ibrido chiuso sono protettivi per le funzioni esecutive. In particolare, i pazienti con CSII evidenziano migliori performance nel dominio della flessibilità cognitiva e della velocità di elaborazione. Infatti, i dati mostrano che i pazienti preadolescenti e adolescenti che utilizzano il microinfusore, posizionato entro 3 anni dalla diagnosi, presentano performance al Set Shifting migliori rispetto ai pari in trattamento con MDI, parimenti evidenziano livelli più elevati di TIR, più bassi di TAR e una più elevata Qualità di Vita. Pertanto, i presenti risultati avvalorano la tesi per la quale sia consigliabile utilizzare precocemente la tecnologia (DeSalvo et al., 2018; Patton et al., 2019), aggiungendo non solo vantaggi da un punto di vista glicometabolico ma anche da un punto di vista cognitivo e di adattamento psicosociale.

## **4.2 - LIMITI**

Le ricerche quivi presentate non sono esenti da limiti.

Innanzitutto, per quanto concerne la ricerca circa i neonati prematuri, lo studio "Babyglucolight" è stato molto richiestivo sia in termini di tempo che di risorse dispiegate. Il reclutamento dei pazienti idonei alla ricerca- tutt'oggi in fieri- ha richiesto molto tempo sia per la soddisfazione degli stringenti criteri d'inclusione, sia per la disponibilità di ricevere il trattamento nelle prime settimane di vita del bambino da parte

delle famiglie sia per la necessità dell'adeguato funzionamento di tutta la strumentazione necessaria per lo studio in un segmento temporale preciso. Per tali ragioni il raggiungimento della corretta numerosità campionaria, stimata a 30 bambini per condizione di trattamento, verrà raggiunto solo nel corrente anno. Un secondo limite riguarda il metodo di codifica manuale dei task comportamentali di attenzione e memoria, scelto per rendere meno invasivo possibile per il bambino il momento della valutazione. Nel presente elaborato sono stati illustrati i risultati a 12 mesi di età corretta dei bambini. Lo studio attualmente sta rivalutando gli stessi bambini a 24 mesi di età corretta. E' infatti importante osservare la traiettoria di sviluppo nel tempo dei neonati prematuri in quanto le differenti funzioni- cognitive e non- emergono in fasi dello sviluppo differenziate. Pertanto, i risultati qui esposti sono da considerarsi solo dei risultati preliminari che suggeriscono la tendenza dei fenomeni osservati e che richiederanno ulteriori approfondimenti per essere confermati.

Per quanto concerne la ricerca circa il diabete e le funzioni esecutive è da considerare che il campione incluso risulta ancora esiguo ed è da considerarsi pertanto un'analisi esplorativa in questo tipo di popolazione con questo tipo di metodologia di ricerca. Infatti, vista l'ampia variabilità in termini di età è necessario aumentare la popolazione inclusa. Inoltre, è da osservare che per alcuni pazienti non è stato possibile iniziare la valutazione a livelli euglicemici in quanto sarebbe stato necessario attendere troppo tempo a seguito della correzione di insulina dati i valori molto elevati. Inoltre, pur essendo uno studio su due centri diabetologici risulta sbilanciato il campione in favore dei pazienti arruolati a Padova. Sarebbe interessante ampliare la popolazione di pazienti provenienti da altri centri diabetologici per rendere lo studio maggiormente omogeneo. In terzo luogo per quanto riguarda i genitori inclusi si osserva una maggiore rappresentazione delle madri, sarebbe interessante includere i padri nella valutazione non solo delle funzioni del bambino ma anche per quanto riguarda il proprio funzionamento.

### 4.3 - DIREZIONI FUTURE

Il presente elaborato ha evidenziato risultati promettenti dell'uso precoce della tecnologia nell'ambito del monitoraggio glicemico e dei sistemi automatizzati di infusione di insulina. Tali risultati, soprattutto quando la popolazione osservata è una popolazione clinica in età pediatrica, richiedono studi longitudinali per monitorare la traiettoria di sviluppo nel tempo. Infatti, per le caratteristiche dell'evoluzione del cervello e delle capacità del bambino nel tempo sono necessari follow up frequenti e ad anni di distanza per verificare la stabilità dei risultati.

Quanto evidenziato dai risultati presentati suggerisce parallelamente dei consigli per la pratica clinica. In primo luogo, per quanto concerne la popolazione di bambini nati prematuri, i risultati sottolineano la necessità di un *assessment* di sviluppo del bambino nel corso del tempo. Infatti, risulta estremamente importante osservare le tappe di sviluppo cognitive, motorie, del linguaggio e socioemotive per direzionare la stimolazione dell'ambiente nella direzione nella quale il bambino dovesse essere maggiormente carente e pertanto intervenire nelle finestre temporali di maggiore plasticità cerebrale.

Similmente, per quanto concerne la popolazione pediatrica con Diabete il presente studio suggerisce la necessità di uno screening neuropsicologico e parimenti uno screening psicologico sulle dimensioni maggiormente impattate dal diabete. In ultima analisi, lo studio suggerisce la necessità di includere una valutazione delle risorse genitoriali per una presa in carico globale della famiglia del bambino con diabete e per intercettare precocemente dinamiche familiari che potrebbero risultare poco utili per il benessere del bambino/ragazzo.

#### **4.4 - CONCLUSIONI**

Il presente lavoro di tesi ha descritto lo sviluppo delle funzioni esecutive e l'importanza del monitoraggio glicemico durante il momento di maggior sviluppo del cervello: l'età evolutiva. Ha analizzato in due popolazioni cliniche- neonati prematuri e bambini/ragazzi con Diabete Mellito Tipo 1 -l'effetto dell'utilizzo precoce di sistemi tecnologici di monitoraggio della glicemia in continuo e sistemi automatizzati di infusione di insulina. I risultati suggeriscono che un utilizzo precoce di sistemi di monitoraggio glicemico possano essere utili al fine di proteggere le funzioni esecutive: funzioni cognitive superiori connesse al perseguimento di scopi a lungo termine e che permettono un flessibile adattamento all'ambiente. Inoltre, il presente studio suggerisce la necessità di svolgere screening neuropsicologici e psicologici frequenti nelle due popolazioni al fine di intercettare precocemente eventuali problematiche a carico del loro sistema neuro-cognitivo ed affettivo per permettere un precoce intervento e modificare positivamente la traiettoria di sviluppo.



## Bibliografia

- Aarnoudse-Moens, C. S. H., Weisglas-Kuperus, N., van Goudoever, J. B., & Oosterlaan, J. (2009). Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. In *Pediatrics* (Vol. 124, Issue 2). <https://doi.org/10.1542/peds.2008-2816>
- Abebe, T. (2019). Reconceptualising children's agency as continuum and interdependence. *Social Sciences*, 8(3). <https://doi.org/10.3390/socsci8030081>
- Abid Khan, S., Noor Ibrahim, M., & Haque, A. (2015). Frequency and mortality associated with hyperglycemia in critically ill children. In *JCPSP: Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan* (Vol. 25, Issue 12). [http://ecommons.aku.edu/pakistan\\_fhs\\_mc\\_women\\_childhealth\\_paediatr/200](http://ecommons.aku.edu/pakistan_fhs_mc_women_childhealth_paediatr/200)
- Abraham, M. B., Jones, T. W., Naranjo, D., Karges, B., Oduwole, A., Tauschmann, M., & Maahs, D. M. (2018). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*, 19. <https://doi.org/10.1111/pedi.12698>
- Achenbach, T. M. (1991). Child Behavior Checklist/4-18. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 15.
- Ainsworth, M. D. S. (1978). The Bowlby-Ainsworth attachment theory. *Behavioral and Brain Sciences*, 1(3). <https://doi.org/10.1017/S0140525X00075828>
- Anderson, P. J. (2014). Neuropsychological outcomes of children born very preterm. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* (Vol. 19, Issue 2). <https://doi.org/10.1016/j.siny.2013.11.012>

- Anderson, V. A., Anderson, P., Northam, E., Jacobs, R., & Mikiewicz, O. (2002). Relationships between cognitive and behavioral measures of executive function in children with brain disease. *Child Neuropsychology*, *8*(4), 231–240. <https://doi.org/10.1076/chin.8.4.231.13509>
- Arbelaez, A. M., Semenkovich, K., & Hershey, T. (2013). Glycemic extremes in youth with T1DM: The structural and functional integrity of the developing brain. In *Pediatric Diabetes* (Vol. 14, Issue 8). <https://doi.org/10.1111/pedi.12088>
- Aye, T., Barnea-Goraly, N., Ambler, C., Hoang, S., Schleifer, K., Park, Y., Drobny, J., Wilson, D. M., Reiss, A. L., & Buckingham, B. A. (2012). White matter structural differences in young children with type 1 diabetes: A diffusion tensor imaging study. *Diabetes Care*, *35*(11). <https://doi.org/10.2337/dc12-0017>
- Bailey, T., Bode, B. W., Christiansen, M. P., Klaff, L. J., & Alva, S. (2015). The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. *Diabetes Technology and Therapeutics*, *17*(11), 787–794. <https://doi.org/10.1089/dia.2014.0378>
- Bailey, T. S., Chang, A., & Christiansen, M. (2015). Clinical accuracy of a continuous glucose monitoring system with an advanced algorithm. *Journal of Diabetes Science and Technology*, *9*(2), 209–214. <https://doi.org/10.1177/1932296814559746>
- Ballieux, H., Wass, S. v., Tomalski, P., Kushnerenko, E., Karmiloff-Smith, A., Johnson, M. H., & Moore, D. G. (2016). Applying gaze-contingent training within community settings to infants from diverse SES backgrounds. *Journal*



- of *Applied Developmental Psychology*, 43.  
<https://doi.org/10.1016/j.appdev.2015.12.005>
- Barre, N., Morgan, A., Doyle, L. W., & Anderson, P. J. (2011). Language abilities in children who were very preterm and/or very low birth weight: A meta-analysis. *Journal of Pediatrics*, 158(5).  
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.10.032>
- 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., Dovic, 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>
- Beebe, B., & Lachmann, F. M. (2013). Infant research and adult treatment: Co-constructing interactions. In *Infant Research and Adult Treatment: Co-Constructing Interactions*. <https://doi.org/10.4324/9780203767498>
- Belsky, J., & De Haan, M. (2011). Annual research review: Parenting and children's brain development: The end of the beginning. In *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* (Vol. 52, Issue 4).  
<https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2010.02281.x>
- Benassi, E., Savini, S., Iverson, J. M., Guarini, A., Caselli, M. C., Alessandrini, R., Faldella, G., & Sansavini, A. (2016). Early communicative behaviors and their relationship to motor skills in extremely preterm infants. *Research in Developmental Disabilities*, 48. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2015.10.017>

- Bergental, R. M., Nimri, R., Beck, R. W., Criego, A., Laffel, L., Schatz, D., Battelino, T., Danne, T., Weinzimer, S. A., Sibayan, J., Johnson, M. L., Bailey, R. J., Calhoun, P., Carlson, A., Isganaitis, E., Bello, R., Albanese-O'neill, A., Dovic, K., Biester, T., ... Phillip, M. (2021). A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescents and young adults with type 1 diabetes (FLAIR): a multicentre, randomised, crossover trial. *Lancet*, 397. <https://public.jaeb.org/datasets>
- Bernier, A., Beauchamp, M. H., Carlson, S. M., & Lalonde, G. (2015). A secure base from which to regulate: Attachment security in toddlerhood as a predictor of executive functioning at school entry. *Developmental Psychology*, 51(9). <https://doi.org/10.1037/dev0000032>
- Bhutta, A. T., Cleves, M. A., Casey, P. H., Cradock, M. M., & Anand, K. J. S. (2002). Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: A meta-analysis. In *JAMA* (Vol. 288, Issue 6). <https://doi.org/10.1001/jama.288.6.728>
- Bjørgaas, M. R. (2012). Cerebral effects of severe hypoglycemia in young people with type 1 diabetes. In *Pediatric Diabetes* (Vol. 13, Issue 1). <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2011.00803.x>
- Blair, C., Zelazo, P. D., & Greenberg, M. T. (2005). The measurement of executive function in early childhood. In *Developmental Neuropsychology* (Vol. 28, Issue 2). [https://doi.org/10.1207/s15326942dn2802\\_1](https://doi.org/10.1207/s15326942dn2802_1)
- Blasetti, A., Chiuri, R. M., Tocco, A. M., Giulio, C. di, Mattei, P. A., Ballone, E., Chiarelli, F., & Verrotti, A. (2011). The effect of recurrent severe hypoglycemia on cognitive performance in children with type 1 diabetes: A

- meta-analysis. *Journal of Child Neurology*, 26(11).  
<https://doi.org/10.1177/0883073811406730>
- Boardman, J. P., & Counsell, S. J. (2020). Invited Review: Factors associated with atypical brain development in preterm infants: insights from magnetic resonance imaging. In *Neuropathology and Applied Neurobiology* (Vol. 46, Issue 5). <https://doi.org/10.1111/nan.12589>
- Bolk, J., Farooqi, A., Hafström, M., Aden, U., & Serenius, F. (2018). Developmental coordination disorder and its association with developmental comorbidities at 6.5 years in apparently healthy children born extremely preterm. *JAMA Pediatrics*, 172(8).  
<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.1394>
- Bouyeure, A., Bekha, D., Patil, S., Hertz-Pannier, L., & Noulhiane, M. (2022). Maturity of white matter tracts is associated with episodic memory recall during development. *Cerebral Cortex Communications*, 3(1).  
<https://doi.org/10.1093/texcom/tgac004>
- Bouyssi-Kobar, M., du Plessis, A. J., McCarter, R., Brossard-Racine, M., Murnick, J., Tinkleman, L., Robertson, R. L., & Limperopoulos, C. (2016). Third trimester brain growth in preterm infants compared with in utero healthy fetuses. *Pediatrics*, 138(5). <https://doi.org/10.1542/peds.2016-1640>
- Brands, A. M. A., Biessels, G. J., De Haan, E. H. F., Kappelle, L. J., & Kessels, R. P. C. (2005). The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: A meta-analysis. In *Diabetes Care* (Vol. 28, Issue 3).  
<https://doi.org/10.2337/diacare.28.3.726>
- Broadley, M. M., White, M. J., & Andrew, B. (2017a). A Systematic Review and Meta-analysis of Executive Function Performance in Type 1 Diabetes

- Mellitus. In *Psychosomatic Medicine* (Vol. 79, Issue 6).  
<https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000460>
- Broadley, M. M., White, M. J., & Andrew, B. (2017b). A Systematic Review and Meta-analysis of Executive Function Performance in Type 1 Diabetes Mellitus. In *Psychosomatic Medicine* (Vol. 79, Issue 6).  
<https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000460>
- Brocki, K. C., Nyberg, L., Thorell, L. B., & Bohlin, G. (2007). Early concurrent and longitudinal symptoms of ADHD and ODD: Relations to different types of inhibitory control and working memory. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 48(10). <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2007.01811.x>
- Brown, E. D., Ackerman, B. P., & Moore, C. A. (2013). Family adversity and inhibitory control for economically disadvantaged children: Preschool relations and associations with school readiness. *Journal of Family Psychology*, 27(3). <https://doi.org/10.1037/a0032886>
- Burnett, A. C., Anderson, P. J., Lee, K. J., Roberts, G., Doyle, L. W., Cheong, J. L. Y., Callanan, C., Carse, E., Charlton, M. P., Davis, N., Duff, J., Hutchinson, E., Hayes, M., Kelly, E., McDonald, M., Opie, G., Watkins, A., Williamson, A., & Woods, H. (2018). Trends in executive functioning in extremely preterm children across 3 birth eras. *Pediatrics*, 141(1).  
<https://doi.org/10.1542/peds.2017-1958>
- Burr, W. (1987). Olson's Circumplex Model: A Review and Extension. *Family Science Review*, 1(1). <https://doi.org/10.26536/fsr.1987.01.01.01>

- Cameron, F. J., Northam, E. A., & Ryan, C. M. (2019a). The effect of type 1 diabetes on the developing brain. In *The Lancet Child and Adolescent Health* (Vol. 3, Issue 6). [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30055-0](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30055-0)
- Cameron, F. J., Northam, E. A., & Ryan, C. M. (2019b). The effect of type 1 diabetes on the developing brain. In *The Lancet Child and Adolescent Health* (Vol. 3, Issue 6). [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30055-0](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30055-0)
- Cameron, F. J., Scratch, S. E., Nadebaum, C., Northam, E. A., Koves, I., Jennings, J., Finney, K., Neil, J. J., Wellard, R. M., Mackay, M., & Inder, T. E. (2014). Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children. *Diabetes Care*, 37(6). <https://doi.org/10.2337/dc13-1904>
- Canada, K. L., Ngo, C. T., Newcombe, N. S., Geng, F., & Riggins, T. (2019). It's All in the Details: Relations between Young Children's Developing Pattern Separation Abilities and Hippocampal Subfield Volumes. *Cerebral Cortex*, 29(8). <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy211>
- Caravas, J., & Wildman, D. E. (2014). A genetic perspective on glucose consumption in the cerebral cortex during human development. In *Diabetes, Obesity and Metabolism* (Vol. 16). <https://doi.org/10.1111/dom.12333>
- Cardona-Hernandez, R., Cherubini, V., Iafusco, D., Schiaffini, R., Luo, X., & Maahs, D. M. (2021). Children and youth with diabetes are not at increased risk for hospitalization due to COVID-19. *Pediatric Diabetes*, 22(2). <https://doi.org/10.1111/pedi.13158>
- Carlson, S. M. (2005). *Developmentally Sensitive Measures of Executive Function in Preschool Children*.

- Carlson, S. M., & Moses, L. J. (2001). Individual Differences in Inhibitory Control and Children's Theory of Mind. *Child Development, 72*(4).  
<https://doi.org/10.1111/1467-8624.00333>
- Carter, F. A., & Msall, M. E. (2017). Language Abilities as a Framework for Understanding Emerging Cognition and Social Competencies after Late, Moderate, and Very Preterm Birth. In *Journal of Pediatrics* (Vol. 181).  
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.10.077>
- Carver, L. J., & Bauer, P. J. (2001). The dawning of a past: The emergence of long-term explicit memory in infancy. *Journal of Experimental Psychology: General, 130*(4), 726–745. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.130.4.726>
- Cato, M. A., Mauras, N., Ambrosino, J., Bondurant, A., Conrad, A. L., Kollman, C., Cheng, P., Beck, R. W., Ruedy, K. J., Aye, T., Reiss, A. L., White, N. H., & Hershey, T. (2014). Cognitive functioning in young children with type 1 diabetes. *Journal of the International Neuropsychological Society, 20*(2).  
<https://doi.org/10.1017/S1355617713001434>
- Cengiz, E. (2013). Analysis of a Remote System to Closely Monitor Glycemia and Insulin Pump Delivery-Is This the Beginning of a Wireless Transformation in Diabetes Management? In *Journal of Diabetes Science and Technology* (Vol. 7, Issue 2). [www.journalofdst.org](http://www.journalofdst.org)
- Cheong, J. L. Y., Burnett, A. C., Treyvaud, K., & Spittle, A. J. (2020). Early environment and long-term outcomes of preterm infants. In *Journal of Neural Transmission* (Vol. 127, Issue 1). <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02121-w>
- Cheong, J. L. Y., Olsen, J. E., Huang, L., Dalziel, K. M., Boland, R. A., Burnett, A. C., Haikerwal, A., Spittle, A. J., Opie, G., Stewart, A. E., Hickey, L. M.,

- Anderson, P. J., & Doyle, L. W. (2020). Changing consumption of resources for respiratory support and short-term outcomes in four consecutive geographical cohorts of infants born extremely preterm over 25 years since the early 1990s. *BMJ Open*, *10*(9). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-037507>
- Cherubini, V., Gesuita, R., Sternardi, S., Ferrito, L., Lenzi, L., Iannilli, A., Piccini, B., Skrami, E., Nicolucci, A., Pintaudi, B., Toni, S., Lera, R., de Luna, L., Kienberger, B., Gualtieri, A., Zecchino, C., Piccino, E., Ortolani, F., Zucchini, S., ... Arnaldi, C. (2014). Epidemiologia della chetoacidosi diabetica in Italia. *Giornale Italiano Di Diabetologia e Metabolismo*, *34*(3).
- Chiang, J. L., Kirkman, M. S., Laffel, L. M. B., & Peters, A. L. (2014). Type 1 diabetes through the life span: A position statement of the American Diabetes Association. In *Diabetes Care* (Vol. 37, Issue 7, pp. 2034–2054). American Diabetes Association Inc. <https://doi.org/10.2337/dc14-1140>
- Chiang, J. L., Maahs, D. M., Garvey, K. C., Hood, K. K., Laffel, L. M., Weinzimer, S. A., Wolfsdorf, J. I., & Schatz, D. (2018). Type 1 diabetes in children and adolescents: A position statement by the American Diabetes Association. In *Diabetes Care* (Vol. 41, Issue 9). <https://doi.org/10.2337/dci18-0023>
- Chung, E. H., Chou, J., & Brown, K. A. (2020). Neurodevelopmental outcomes of preterm infants: A recent literature review. *Translational Pediatrics*, *9*. <https://doi.org/10.21037/TP.2019.09.10>
- Collins, O. J., Meier, R. A., Betts, Z. L., Chan, D. S. H., Frampton, C., Frewen, C. M., Hewapathirana, N. M., Jones, S. D., Roy, A., Grosman, B., Kurtz, N., Shin, J., Vigersky, R. A., Wheeler, B. J., & de Bock, M. I. (2021). Improved glycemic outcomes with medtronic minimed advanced hybrid closed-loop delivery: Results from a randomized crossover trial comparing automated

- insulin delivery with predictive low glucose suspend in people with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 44(4), 969–975. <https://doi.org/10.2337/dc20-2250>
- Couper, J. J., Haller, M. J., Greenbaum, C. J., Ziegler, A. G., Wherrett, D. K., Knip, M., & Craig, M. E. (2018). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*, 19. <https://doi.org/10.1111/pedi.12734>
- Courage, M. L., & Howe, M. L. (2004). Advances in early memory development research: Insights about the dark side of the moon. *Developmental Review*, 24(1), 6–32. <https://doi.org/10.1016/j.dr.2003.09.005>
- Cousijn, J., Hessels, R. S., Van der Stigchel, S., & Kemner, C. (2017). Evaluation of the Psychometric Properties of the Gap-Overlap Task in 10-Month-Old Infants. *Infancy*, 22(4). <https://doi.org/10.1111/infa.12185>
- Crone, E. A. (2009). Executive functions in adolescence: Inferences from brain and behavior. *Developmental Science*, 12(6), 825–830. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2009.00918.x>
- Cuevas, K., & Bell, M. A. (2014). Infant Attention and Early Childhood Executive Function. *Child Development*, 85(2), 397–404. <https://doi.org/10.1111/cdev.12126>
- Dajani, D. R., & Uddin, L. Q. (2015). Demystifying cognitive flexibility: Implications for clinical and developmental neuroscience. In *Trends in Neurosciences* (Vol. 38, Issue 9). <https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.07.003>
- Damasio, a R. (2006). Damasio Descartes Error 1994. *Scientific American*, 271.
- de Angelis, L. C., Brigati, G., Polleri, G., Malova, M., Parodi, A., Minghetti, D., Rossi, A., Massirio, P., Traggiai, C., Maghnie, M., & Ramenghi, L. A. (2021).



- Neonatal Hypoglycemia and Brain Vulnerability. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 12). <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.634305>
- de Jong, M., Verhoeven, M., & van Baar, A. L. (2012). School outcome, cognitive functioning, and behaviour problems in moderate and late preterm children and adults: A review. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* (Vol. 17, Issue 3). <https://doi.org/10.1016/j.siny.2012.02.003>
- de Kieviet, J. F., Piek, J. P., Aarnoudse-Moens, C. S., & Oosterlaan, J. (2009). Motor development in very preterm and very low-birth-weight children from birth to adolescence: A meta-analysis. In *JAMA* (Vol. 302, Issue 20). <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1708>
- Deiss, D., Bolinder, J., Riveline, J. P., Battelino, T., Bosi, E., Tubiana-Rufi, N., Kerr, D., & Phillip, M. (2006). Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*, 29(12), 2730–2732. <https://doi.org/10.2337/dc06-1134>
- DeSalvo, D. J., Miller, K. M., Hermann, J. M., Maahs, D. M., Hofer, S. E., Clements, M. A., Lilienthal, E., Sherr, J. L., Tauschmann, M., & Holl, R. W. (2018). Continuous glucose monitoring and glycemic control among youth with type 1 diabetes: International comparison from the T1D Exchange and DPV Initiative. *Pediatric Diabetes*, 19(7). <https://doi.org/10.1111/pedi.12711>
- Devine, R. T., White, N., Ensor, R., & Hughes, C. (n.d.). *Theory of Mind in Middle Childhood: Longitudinal Associations with Executive Function and Social Competence*.
- Diamond, A. (2009). Normal Development of Prefrontal Cortex from Birth to Young Adulthood: Cognitive Functions, Anatomy, and Biochemistry. In

*Principles of Frontal Lobe Function.*

<https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195134971.003.0029>

DiBartolo, P. M., Li, C. Y., & Frost, R. O. (2008). How do the dimensions of perfectionism relate to mental health? *Cognitive Therapy and Research*, 32(3).

<https://doi.org/10.1007/s10608-007-9157-7>

DiMeglio, L. A., Acerini, C. L., Codner, E., Craig, M. E., Hofer, S. E., Pillay, K., & Maahs, D. M. (2018). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatric Diabetes*, 19, 105–114.

<https://doi.org/10.1111/pedi.12737>

Ding, K., Reynolds, C. M., Driscoll, K. A., & Janicke, D. M. (2021). The Relationship Between Executive Functioning, Type 1 Diabetes Self-Management Behaviors, and Glycemic Control in Adolescents and Young Adults. In *Current Diabetes Reports* (Vol. 21, Issue 3).

<https://doi.org/10.1007/s11892-021-01379-3>

Donaghue, K. C., Marcovecchio, M. L., Wadwa, R. P., Chew, E. Y., Wong, T. Y., Calliari, L. E., Zabeen, B., Salem, M. A., & Craig, M. E. (2018). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*,

19. <https://doi.org/10.1111/pedi.12742>

Driscoll, K. A., Raymond, J., Naranjo, D., & Patton, S. R. (2016). Fear of Hypoglycemia in Children and Adolescents and Their Parents with Type 1 Diabetes. In *Current Diabetes Reports* (Vol. 16, Issue 8).

<https://doi.org/10.1007/s11892-016-0762-2>

- Duke, D. C., & Harris, M. A. (2014). Executive Function, Adherence, and Glycemic Control in Adolescents with Type 1 Diabetes: a Literature Review. In *Current Diabetes Reports* (Vol. 14, Issue 10). <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0532-y>
- Dunkley, D. M., Mandel, T., & Ma, D. (2014). Perfectionism, neuroticism, and daily stress reactivity and coping effectiveness 6 months and 3 years later. *Journal of Counseling Psychology, 61*(4). <https://doi.org/10.1037/cou0000036>
- Dupuy, H. (1984). The psychological General Well-Being (PGWB) Index. In *Assessment of Quality of Life in Clinical Trials of Cardiovascular Therapies*.
- Eley, D. S., Bansal, V., & Leung, J. (2020). Perfectionism as a mediator of psychological distress: Implications for addressing underlying vulnerabilities to the mental health of medical students. *Medical Teacher, 42*(11). <https://doi.org/10.1080/0142159X.2020.1805101>
- Espy, K. A., & Bull, R. (2005). Inhibitory processes in young children and individual variation in short-term memory. *Developmental Neuropsychology, 28*(2), 669–688. [https://doi.org/10.1207/s15326942dn2802\\_6](https://doi.org/10.1207/s15326942dn2802_6)
- Fagan, J. F., Holland, C. R., & Wheeler, K. (2007). The prediction, from infancy, of adult IQ and achievement. *Intelligence, 35*(3). <https://doi.org/10.1016/j.intell.2006.07.007>
- FANTZ, R. L. (1956). A METHOD FOR STUDYING EARLY VISUAL DEVELOPMENT. *Perceptual and Motor Skills, 6*. <https://doi.org/10.2466/pms.6..13-15>
- FDA Statement. (2018). *Self-Monitoring Blood Glucose Test Systems for Over-the-Counter Use Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff*  
*This guidance supersedes "Self-Monitoring Blood Glucose Test Systems for*

- Over-the-Counter Use: Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff Preface Public Comment.* <https://www.regulations.gov>
- Ferguson, S. C., Blane, A., Wardlaw, J., Frier, B. M., Perros, P., McCrimmon, R. J., & Deary, I. J. (2005). Influence of an early-onset age of type 1 diabetes on cerebral structure and cognitive function. *Diabetes Care*, 28(6). <https://doi.org/10.2337/diacare.28.6.1431>
- Fischer, B., & Weber, H. (1993). Express saccades and visual attention. *Behavioral and Brain Sciences*, 16(3). <https://doi.org/10.1017/s0140525x00031575>
- Flett, G. L., & Hewitt, P. L. (2004). The cognitive and treatment aspects of perfectionism: Introduction to the special issue. In *Journal of Rational - Emotive and Cognitive - Behavior Therapy* (Vol. 22, Issue 4). <https://doi.org/10.1023/B:JORE.0000047309.82574.fa>
- Flett, G. L., Hewitt, P. L., Besser, A., Su, C., Vaillancourt, T., Boucher, D., Munro, Y., Davidson, L. A., & Gale, O. (2016). The Child–Adolescent Perfectionism Scale: Development, Psychometric Properties, and Associations With Stress, Distress, and Psychiatric Symptoms. *Journal of Psychoeducational Assessment*, 34(7). <https://doi.org/10.1177/0734282916651381>
- Foland-Ross, L. C., Buckingham, B., Mauras, N., Arbelaez, A. M., Tamborlane, W. v., Tsalikian, E., Cato, A., Tong, G., Englert, K., Mazaika, P. K., Reiss, A. L., Tansey, M. J., Coffey, J., Cabbage, J., Salamati, S., Bisbee, R., Fox, L. A., Englert, K., Sikes, K., ... Moran, A. (2019). Executive task-based brain function in children with type 1 diabetes: An observational study. *PLoS Medicine*, 16(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002979>
- Fonagy, P., Gergely, G., Jurist, E. L., & Target, M. (2018). Affect regulation, mentalization and the development of the self. In *Affect Regulation*,

*Mentalization and the Development of the Self.*

<https://doi.org/10.4324/9780429471643>

- Fornasini, S., Miele, F., & Piras, E. M. (2020). The Consequences of Type 1 Diabetes Onset On Family Life. An Integrative Review. In *Journal of Child and Family Studies* (Vol. 29, Issue 5). <https://doi.org/10.1007/s10826-019-01544-z>
- Friedman, N. P., & Miyake, A. (2017). Unity and diversity of executive functions: Individual differences as a window on cognitive structure. In *Cortex* (Vol. 86, pp. 186–204). Masson SpA. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.04.023>
- Fukuda, K., Vogel, E., Mayr, U., & Awh, E. (2010). Quantity, not quality: The relationship between fluid intelligence and working memory capacity. *Psychonomic Bulletin and Review*, 17(5). <https://doi.org/10.3758/17.5.673>
- Galderisi, A., Facchinetti, A., Steil, G. M., Ortiz-Rubio, P., Cavallin, F., Tamborlane, W. v., Baraldi, E., Cobelli, C., & Trevisanuto, D. (2017a). Continuous glucose monitoring in very preterm infants: A randomized controlled trial. *Pediatrics*, 140(4). <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1162>
- Galderisi, A., Facchinetti, A., Steil, G. M., Ortiz-Rubio, P., Cavallin, F., Tamborlane, W. v., Baraldi, E., Cobelli, C., & Trevisanuto, D. (2017b). Continuous glucose monitoring in very preterm infants: A randomized controlled trial. *Pediatrics*, 140(4). <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1162>
- Goethals, E. R., Volkening, L. K., & Laffel, L. M. (2021). Executive dysfunction is associated with poorer health-related quality of life in adolescents with type 1 diabetes: differences by sex. *Quality of Life Research*, 30(3). <https://doi.org/10.1007/s11136-020-02681-5>

- Gonzalez Villamizar, J. D., Haapala, J. L., Scheurer, J. M., Rao, R., & Ramel, S. E. (2020). Relationships between Early Nutrition, Illness, and Later Outcomes among Infants Born Preterm with Hyperglycemia. *Journal of Pediatrics*, 223. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.04.038>
- Goyal, M. S., & Raichle, M. E. (2018). Glucose Requirements of the Developing Human Brain. In *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* (Vol. 66). <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001875>
- Grossi, E., & Compare, A. (2014). Psychological General Well-Being Index (PGWB). In *Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research*. [https://doi.org/10.1007/978-94-007-0753-5\\_2309](https://doi.org/10.1007/978-94-007-0753-5_2309)
- Hare, T. A., Tottenham, N., Galvan, A., Voss, H. U., Glover, G. H., & Casey, B. J. (2008). Biological Substrates of Emotional Reactivity and Regulation in Adolescence During an Emotional Go-Nogo Task. *Biological Psychiatry*, 63(10). <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.03.015>
- Haviland, N., Walsh, J., Roberts, R., & Bailey, T. S. (2016). Update on Clinical Utility of Continuous Glucose Monitoring in Type 1 Diabetes. In *Current Diabetes Reports* (Vol. 16, Issue 11). Current Medicine Group LLC 1. <https://doi.org/10.1007/s11892-016-0808-5>
- Henderson, J. M., & Hollingworth, A. (2003). Eye movements and visual memory: Detecting changes to saccade targets in scenes. *Perception and Psychophysics*, 65(1). <https://doi.org/10.3758/BF03194783>
- Hershey, T., Craft, S., Bhargava, N., & White, N. H. (1997). Memory and insulin dependent diabetes mellitus (IDDM): Effects of childhood onset and severe hypoglycemia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 3(6). <https://doi.org/10.1017/s1355617797005092>

- Hewitt, P. L., Flett, G. L., & Mikail, S. F. (2017). Perfectionism: A relational approach to conceptualization, assessment, and treatment. In *Perfectionism: A relational approach to conceptualization, assessment, and treatment*.
- Hofstadter, M., & Reznick, J. S. (1996). Response Modality Affects Human Infant Delayed-Response Performance. *Child Development*, 67(2). <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.1996.tb01757.x>
- Hollingworth, A., & Henderson, J. M. (2002). Accurate visual memory for previously attended objects in natural scenes. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 28(1). <https://doi.org/10.1037/0096-1523.28.1.113>
- Hongwanishkul, D., Happaney, K. R., Lee, W. S. C., & Zelazo, P. D. (2005). Assessment of hot and cool executive function in young children: Age-related changes and individual differences. *Developmental Neuropsychology*, 28(2). [https://doi.org/10.1207/s15326942dn2802\\_4](https://doi.org/10.1207/s15326942dn2802_4)
- Hughes, C., & Graham, A. (n.d.). *Measuring Executive Functions in Childhood: Problems and Solutions?*
- Inder, T. E., Warfield, S. K., Wang, H., Hüppi, P. S., & Volpe, J. J. (2005). Abnormal cerebral structure is present at term in premature infants. *Pediatrics*, 115(2). <https://doi.org/10.1542/peds.2004-0326>
- Irwin, D. E. (1991). Information integration across saccadic eye movements. *Cognitive Psychology*, 23(3). [https://doi.org/10.1016/0010-0285\(91\)90015-G](https://doi.org/10.1016/0010-0285(91)90015-G)
- Jaser, S. S., & Jordan, L. C. (2021). Brain Health in Children with Type 1 Diabetes: Risk and Protective Factors. In *Current Diabetes Reports* (Vol. 21, Issue 4). <https://doi.org/10.1007/s11892-021-01380-w>

- Jaser, S. S., Linsky, R., & Grey, M. (2014). Coping and psychological distress in mothers of adolescents with type 1 diabetes. *Maternal and Child Health Journal, 18*(1). <https://doi.org/10.1007/s10995-013-1239-4>
- Johnson, M. H. (2011). Interactive Specialization: A domain-general framework for human functional brain development? In *Developmental Cognitive Neuroscience* (Vol. 1, Issue 1). <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2010.07.003>
- Johnson, M. K., McMahon, R. P., Robinson, B. M., Harvey, A. N., Hahn, B., Leonard, C. J., Luck, S. J., & Gold, J. M. (2013). The relationship between working memory capacity and broad measures of cognitive ability in healthy adults and people with schizophrenia. *Neuropsychology, 27*(2). <https://doi.org/10.1037/a0032060>
- Jurado, M. B., & Rosselli, M. (2007). The elusive nature of executive functions: A review of our current understanding. In *Neuropsychology Review* (Vol. 17, Issue 3). <https://doi.org/10.1007/s11065-007-9040-z>
- Kapellou, O., Counsell, S. J., Kennea, N., Dyet, L., Saeed, N., Stark, J., Maalouf, E., Duggan, P., Ajayi-Obe, M., Hajnal, J., Allsop, J. M., Boardman, J., Rutherford, M. A., Cowan, F., & Edwards, A. D. (2006). Abnormal cortical development after premature birth shown by altered allometric scaling of brain growth. *PLoS Medicine, 3*(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030265>
- Karageorgiou, V., Papaioannou, T. G., Bellos, I., Alexandraki, K., Tentolouris, N., Stefanadis, C., Chrousos, G. P., & Tousoulis, D. (2019). Effectiveness of artificial pancreas in the non-adult population: A systematic review and network meta-analysis. In *Metabolism: Clinical and Experimental* (Vol. 90, pp. 20–30). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.10.002>



- Kariyawasam, D., Morin, C., Casteels, K., le Tallec, C., Sfez, A., Godot, C., Huneker, E., Garrec, N., Benhamou, P. Y., Polak, M., Charpentier, G., Franc, S., & Beltrand, J. (2022). Hybrid closed-loop insulin delivery versus sensor-augmented pump therapy in children aged 6–12 years: a randomised, controlled, cross-over, non-inferiority trial. *The Lancet Digital Health*, *4*(3), e158–e168. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(21\)00271-5](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(21)00271-5)
- Kerr-Wilson, C. O., MacKay, D. F., Smith, G. C. S., & Pell, J. P. (2012). Meta-analysis of the association between preterm delivery and intelligence. *Journal of Public Health (United Kingdom)*, *34*(2). <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdr024>
- Kimbell, B., Lawton, J., Boughton, C., Hovorka, R., & Rankin, D. (2021). Parents' experiences of caring for a young child with type 1 diabetes: a systematic review and synthesis of qualitative evidence. *BMC Pediatrics*, *21*(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02569-4>
- Kirchhoff, B. A., Jundt, D. K., Doty, T., & Hershey, T. (2017). A longitudinal investigation of cognitive function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes*, *18*(6). <https://doi.org/10.1111/pedi.12414>
- Krakauer, M., Botero, J. F., Lavallo-González, F. J., Proietti, A., & Barbieri, D. E. (2021). A review of flash glucose monitoring in type 2 diabetes. In *Diabetology and Metabolic Syndrome* (Vol. 13, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00654-3>
- Kulcu, E., Tamada, J. A., Reach, G., Potts, R. O., & Lesho, M. J. (2003). Physiological Differences Between Interstitial Glucose and Blood Glucose Measured in Human Subjects. In *DIABETES CARE* (Vol. 26, Issue 8).

<http://diabetesjournals.org/care/article-pdf/26/8/2405/660964/dc0803002405.pdf>

- Kwon, M. K., Luck, S. J., & Oakes, L. M. (2014). Visual Short-Term Memory for Complex Objects in 6- and 8-Month-Old Infants. *Child Development, 85*(2). <https://doi.org/10.1111/cdev.12161>
- Lammertink, F., Vinkers, C. H., Tataranno, M. L., & Benders, M. J. N. L. (2021). Premature Birth and Developmental Programming: Mechanisms of Resilience and Vulnerability. In *Frontiers in Psychiatry* (Vol. 11). <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.531571>
- Lin, A., Northam, E. A., Rankins, D., Werther, G. A., & Cameron, F. J. (2010). Neuropsychological profiles of young people with type 1 diabetes 12 yr after disease onset. *Pediatric Diabetes, 11*(4). <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00588.x>
- Lindner, S. E., Fichter, M. M., & Quadflieg, N. (2014). Set-shifting and its relation to clinical and personality variables in full recovery of anorexia nervosa. *European Eating Disorders Review, 22*(4). <https://doi.org/10.1002/erv.2293>
- Lindström, K., Lindblad, F., & Hjern, A. (2011). Preterm birth and attention-deficit/hyperactivity disorder in schoolchildren. *Pediatrics, 127*(5). <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1279>
- Linsell, L., Malouf, R., Morris, J., Kurinczuk, J. J., & Marlow, N. (2015). Prognostic factors for poor cognitive development in children born very preterm or with very low birth weight a systematic review. In *JAMA Pediatrics* (Vol. 169, Issue 12). <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.2175>
- Lohan, A., Morawska, A., & Mitchell, A. (2017). Associations between parental factors and child diabetes-management-related behaviors. *Journal of*

- Developmental and Behavioral Pediatrics*, 38(5).  
<https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000447>
- Luciana, M., & Nelson, C. A. (2002). Assessment of Neuropsychological Function Through Use of the Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery: Performance in 4-to 12-Year-Old Children. In *DEVELOPMENTAL NEUROPSYCHOLOGY* (Vol. 22, Issue 3).
- Luna, B., & Sweeney, J. A. (2001). Studies of brain and cognitive maturation through childhood and adolescence: A strategy for testing neurodevelopmental hypotheses. In *Schizophrenia Bulletin* (Vol. 27, Issue 3).  
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a006886>
- Mackey, A. P., Finn, A. S., Leonard, J. A., Jacoby-Senghor, D. S., West, M. R., Gabrieli, C. F. O., & Gabrieli, J. D. E. (2015). Neuroanatomical Correlates of the Income-Achievement Gap. *Psychological Science*, 26(6).  
<https://doi.org/10.1177/0956797615572233>
- Maffeis, C., Mancioppi, V., Piona, C., Avossa, F., Fedeli, U., & Marigliano, M. (2021). Type 1 diabetes prevalence and incidence rates in the pediatric population of Veneto Region (Italy) in 2015–2020. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 179. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109020>
- Maguire, M. J., & Schneider, J. M. (2019). Socioeconomic status related differences in resting state EEG activity correspond to differences in vocabulary and working memory in grade school. *Brain and Cognition*, 137.  
<https://doi.org/10.1016/j.bandc.2019.103619>
- Malone, J. I., Hanna, S. K., & Saporta, S. (2006). Hyperglycemic brain injury in the rat. *Brain Research*, 1076(1).  
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.12.072>

- Marlow, N., Hennessy, E. M., Bracewell, M. A., & Wolke, D. (2007). Motor and executive function at 6 years of age after extremely preterm birth. *Pediatrics*, *120*(4). <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0440>
- Marzocchi, G. M., & Schweiger, M. (2008). Lo sviluppo delle Funzioni Esecutive: uno studio su ragazzi dalla terza elementare alla terza media. *Giornale Italiano Di Psicologia*, *2*.
- Mauras, N., Buckingham, B., White, N. H., Tsalikian, E., Weinzimer, S. A., Jo, B., Cato, A., Fox, L. A., Aye, T., Arbelaez, A. M., Hershey, T., Tansey, M., Tamborlane, W., Foland-Ross, L. C., Shen, H., Englert, K., Mazaika, P., Marzelli, M., & Reiss, A. L. (2021). Impact of Type 1 Diabetes in the Developing Brain in Children: A Longitudinal Study. *Diabetes Care*, *44*(4). <https://doi.org/10.2337/DC20-2125>
- Mayer-Davis, E. J., Lawrence, J. M., Dabelea, D., Divers, J., Isom, S., Dolan, L., Imperatore, G., Linder, B., Marcovina, S., Pettitt, D. J., Pihoker, C., Saydah, S., & Wagenknecht, L. (2017). Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002–2012. *New England Journal of Medicine*, *376*(15). <https://doi.org/10.1056/nejmoa1610187>
- McKinlay, C. J. D., Alsweiler, J. M., Ansell, J. M., Anstice, N. S., Chase, J. G., Gamble, G. D., Harris, D. L., Jacobs, R. J., Jiang, Y., Paudel, N., Signal, M., Thompson, B., Wouldes, T. A., Yu, T.-Y., & Harding, J. E. (2015). Neonatal Glycemia and Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years. *New England Journal of Medicine*, *373*(16). <https://doi.org/10.1056/nejmoa1504909>
- McKinlay, C. J. D., Alsweiler, J. M., Anstice, N. S., Burakevych, N., Chakraborty, A., Chase, J. G., Gamble, G. D., Harris, D. L., Jacobs, R. J., Jiang, Y., Paudel, N., San Diego, R. J., Thompson, B., Wouldes, T. A., & Harding, J. E. (2017).

- Association of neonatal glycemia with neurodevelopmental outcomes at 4.5 years. *JAMA Pediatrics*, 171(10).  
<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.1579>
- McKinlay, C. J. D., Chase, J. G., Dickson, J., Harris, D. L., Alswailer, J. M., & Harding, J. E. (2017). Continuous glucose monitoring in neonates: a review. *Maternal Health, Neonatology and Perinatology*, 3(1).  
<https://doi.org/10.1186/s40748-017-0055-z>
- Mento, G., & Bisiacchi, P. S. (2012). Neurocognitive development in preterm infants: Insights from different approaches. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 36, Issue 1).  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.08.008>
- Mergenthaler, P., Lindauer, U., Dienel, G. A., & Meisel, A. (2013). Sugar for the brain: The role of glucose in physiological and pathological brain function. In *Trends in Neurosciences* (Vol. 36, Issue 10).  
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.07.001>
- Miyake, A., & Friedman, N. P. (2012). The nature and organization of individual differences in executive functions: Four general conclusions. *Current Directions in Psychological Science*, 21(1).  
<https://doi.org/10.1177/0963721411429458>
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000a). The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex “Frontal Lobe” Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49–100.  
<https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>

- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000b). The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex “Frontal Lobe” Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1).  
<https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>
- Montassir, H., Maegaki, Y., Ogura, K., Kurozawa, Y., Nagata, I., Kanzaki, S., & Ohno, K. (2009). Associated factors in neonatal hypoglycemic brain injury. *Brain and Development*, 31(9).  
<https://doi.org/10.1016/j.braindev.2008.10.012>
- Mörelus, E., Hellström-Westas, L., Carlén, C., Norman, E., & Nelson, N. (2006). Is a nappy change stressful to neonates? *Early Human Development*, 82(10).  
<https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2005.12.013>
- Murray, A. L., Thompson, D. K., Pascoe, L., Leemans, A., Inder, T. E., Doyle, L. W., Anderson, J. F. I., & Anderson, P. J. (2016). White matter abnormalities and impaired attention abilities in children born very preterm. *NeuroImage*, 124. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.08.044>
- Musen, G., In, K. L., Sparks, C. R., Weinger, K., Hwang, J., Ryan, C. M., Jimerson, D. C., Hennen, J., Renshaw, P. F., & Jacobson, A. M. (2006). Effects of type 1 diabetes on gray matter density as measured by voxel-based morphometry. *Diabetes*, 55(2). <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.02.06.db05-0520>
- Nevo-Shenker, M., & Shalitin, S. (2021). The impact of hypo- And hyperglycemia on cognition and brain development in young children with type 1 diabetes. In *Hormone Research in Paediatrics* (Vol. 94, Issues 3–4).  
<https://doi.org/10.1159/000517352>

- Nikolić, D., & Singer, W. (2007). Creation of visual long-term memory. *Perception and Psychophysics*, 69(6). <https://doi.org/10.3758/BF03193927>
- Northam, E. A., Anderson, P. J., Werther, G. A., Warne, G. L., Adler, R. G., & Andrewes, D. (1998). Neuropsychological complications of IDDM in children 2 years after disease onset. *Diabetes Care*, 21(3). <https://doi.org/10.2337/diacare.21.3.379>
- Noser, A. E., Dai, H., Marker, A. M., Raymond, J. K., Majidi, S., Clements, M. A., Stanek, K. R., & Patton, S. R. (2019). Parental depression and diabetes-specific distress after the onset of type 1 diabetes in children. *Health Psychology*, 38(2). <https://doi.org/10.1037/hea0000699>
- Ohmann, S., Popow, C., Rami, B., Knig, M., Blaas, S., Fliri, C., & Schober, E. (2010). Cognitive functions and glycemic control in children and adolescents with type 1 diabetes. *Psychological Medicine*, 40(1). <https://doi.org/10.1017/S0033291709005777>
- Olson, D. H. (2000). Circumplex model of marital and family systems. *Journal of Family Therapy*, 22(2). <https://doi.org/10.1111/1467-6427.00144>
- Olson, I. R., & Newcombe, N. S. (2013). Binding Together the Elements of Episodes: Relational Memory and the Developmental Trajectory of the Hippocampus. In *The Wiley Handbook on the Development of Children's Memory*. <https://doi.org/10.1002/9781118597705.ch13>
- Ortiz-Mantilla, S., Choudhury, N., Leever, H., & Benasich, A. A. (2008). Understanding language and cognitive deficits in very low birth weight children. *Developmental Psychobiology*, 50(2). <https://doi.org/10.1002/dev.20278>

- Patterson, C. C., Karuranga, S., Salpea, P., Saeedi, P., Dahlquist, G., Soltesz, G., & Ogle, G. D. (2019). Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 157. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107842>
- Patton, S. R., Noser, A. E., Youngkin, E. M., Majidi, S., & Clements, M. A. (2019). Early Initiation of Diabetes Devices Relates to Improved Glycemic Control in Children with Recent-Onset Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Technology and Therapeutics*, 21(7). <https://doi.org/10.1089/dia.2019.0026>
- Paulsen, M. E., Brown, S. J., Satrom, K. M., Scheurer, J. M., Ramel, S. E., & Rao, R. B. (2021). Long-term outcomes after early neonatal hyperglycemia in VLBW infants: A systematic review. In *Neonatology* (Vol. 118, Issue 5). <https://doi.org/10.1159/000517951>
- Pease, A., Lo, C., Earnest, A., Kiriakova, V., Liew, D., & Zoungas, S. (2020). The Efficacy of Technology in Type 1 Diabetes: A Systematic Review, Network Meta-analysis, and Narrative Synthesis. *Diabetes Technology and Therapeutics*, 22(5). <https://doi.org/10.1089/dia.2019.0417>
- Pelphrey, K. A., Reznick, J. S., Goldman, B. D., Sasson, N., Morrow, J., Donahoe, A., & Hodgson, K. (2004). Development of visuospatial short-term memory in the second half of the 1st year. *Developmental Psychology*, 40(5). <https://doi.org/10.1037/0012-1649.40.5.836>
- Peltola, M. J., Leppänen, J. M., Palokangas, T., & Hietanen, J. K. (2008). Fearful faces modulate looking duration and attention disengagement in 7-month-old



- infants. *Developmental Science*, 11(1). <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2007.00659.x>
- Peng, N. H., Bachman, J., Jenkins, R., Chen, C. H., Chang, Y. C., Chang, Y. S., & Wang, T. M. (2009). Relationships between environmental stressors and stress biobehavioral responses of preterm infants in NICU. *Journal of Perinatal and Neonatal Nursing*, 23(4). <https://doi.org/10.1097/JPN.0b013e3181bdd3fd>
- Perantie, D. C., Koller, J. M., Weaver, P. M., Lugar, H. M., Black, K. J., White, N. H., & Hershey, T. (2011). Prospectively determined impact of type 1 diabetes on brain volume during development. *Diabetes*, 60(11). <https://doi.org/10.2337/db11-0589>
- Perantie, D. C., Lim, A., Wu, J., Weaver, P., Warren, S. L., Sadler, M., White, N. H., & Hershey, T. (2008). Effects of prior hypoglycemia and hyperglycemia on cognition in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes*, 9(2). <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2007.00274.x>
- Perantie, D. C., Wu, J., Koller, J. M., Lim, A., Warren, S. L., Black, K. J., Sadler, M., White, N. H., & Hershey, T. (2007). Regional brain volume differences associated with hyperglycemia and severe hypoglycemia in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 30(9). <https://doi.org/10.2337/dc07-0351>
- Perez, K. M., Patel, N. J., Lord, J. H., Savin, K. L., Monzon, A. D., Whittemore, R., & Jaser, S. S. (2017). Executive Function in Adolescents with Type 1 Diabetes: Relationship to Adherence, Glycemic Control, and Psychosocial Outcomes. *Journal of Pediatric Psychology*, 42(6). <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsw093>
- Perkins, B. A., Halpern, E. M., Orszag, A., Weisman, A., Houlden, R. L., Bergenstal, R. M., & Joyce, C. (2015). Sensor-Augmented Pump and Multiple

- Daily Injection Therapy in the United States and Canada: Post-Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Canadian Journal of Diabetes*, 39(1), 50–54. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2014.03.003>
- Pertierra-Cortada, Á., Ramon-Krauel, M., Iriondo-Sanz, M., & Iglesias-Platas, I. (2014). Instability of glucose values in very preterm babies at term postmenstrual age. *Journal of Pediatrics*, 165(6). <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.08.029>
- Piaget, J. (1964). Part I: Cognitive development in children: Piaget development and learning. *Journal of Research in Science Teaching*, 2(3). <https://doi.org/10.1002/tea.3660020306>
- Pinchefsky, E. F., Schneider, J., Basu, S., Tam, E. W. Y., & Gale, C. (2021). Nutrition and management of glycemia in neonates with neonatal encephalopathy treated with hypothermia. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* (Vol. 26, Issue 4). <https://doi.org/10.1016/j.siny.2021.101268>
- Pinsker, J. E., Lee, J. B., Dassau, E., Seborg, D. E., Bradley, P. K., Gondhalekar, R., Bevier, W. C., Huyett, L., Zisser, H. C., & Doyle, F. J. (2016). Randomized crossover comparison of personalized MPC and PID control algorithms for the artificial pancreas. *Diabetes Care*, 39(7), 1135–1142. <https://doi.org/10.2337/dc15-2344>
- Plumer, P. J., & Stoner, G. (2005). The relative effects of classwide peer tutoring and peer coaching on the positive social behaviors of children with ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 9(1). <https://doi.org/10.1177/1087054705280796>

- Poletti, M. (2009). Sviluppo cerebrale, funzioni esecutive e capacità decisionali in adolescenza = Brain development, executive functions and decision making in adolescence. *Giornale Italiano Di Psicologia*, 36(3).
- Posner, M. I., Walker, J. A., Friedrich, F. J., & Rafal, R. D. (1984). Effects of parietal injury on covert orienting of attention. *Journal of Neuroscience*, 4(7).  
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.04-07-01863.1984>
- Powers, M. A., Richter, S. A., Ackard, D. M., & Craft, C. (2017). Diabetes Distress Among Persons With Type 1 Diabetes. *The Diabetes Educator*, 43(1).  
<https://doi.org/10.1177/0145721716680888>
- Putnick, D. L., Bornstein, M. H., Eryigit-Madzwamuse, S., & Wolke, D. (2017). Long-Term Stability of Language Performance in Very Preterm, Moderate-Late Preterm, and Term Children. *Journal of Pediatrics*, 181.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.006>
- Rath, C. P., Shivamallappa, M., Muthusamy, S., Rao, S. C., & Patole, S. (2022). Outcomes of very preterm infants with neonatal hyperglycaemia: a systematic review and meta-analysis. In *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition* (Vol. 107, Issue 3). <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-321449>
- Rechenberg, K., Grey, M., & Sadler, L. (2017). Stress and Posttraumatic Stress in Mothers of Children With Type 1 Diabetes. *Journal of Family Nursing*, 23(2).  
<https://doi.org/10.1177/1074840716687543>
- Rechenberg, K., Whittemore, R., Holland, M., & Grey, M. (2017). General and diabetes-specific stress in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 130. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.05.003>

- Reynolds, C. R., & Horton, A. M. (2008). Assessing executive functions: A life-span perspective. In *Psychology in the Schools* (Vol. 45, Issue 9, pp. 875–892).  
<https://doi.org/10.1002/pits.20332>
- Reynolds, G. D., & Romano, A. C. (2016). The development of attention systems and working memory in infancy. In *Frontiers in Systems Neuroscience* (Vol. 10, Issue MAR). Frontiers Research Foundation.  
<https://doi.org/10.3389/fnsys.2016.00015>
- Reynolds, K. A., & Helgeson, V. S. (2011). Children with diabetes compared to peers: Depressed? Distressed? A meta-analytic review. *Annals of Behavioral Medicine*, 42(1). <https://doi.org/10.1007/s12160-011-9262-4>
- Reznick, J. S., Morrow, J. D., Goldman, B. D., & Snyder, J. (2004). The onset of working memory in infants. *Infancy*, 6(1).  
[https://doi.org/10.1207/s15327078in0601\\_7](https://doi.org/10.1207/s15327078in0601_7)
- Riggins, T. (2014). Longitudinal investigation of source memory reveals different developmental trajectories for item memory and binding. *Developmental Psychology*, 50(2). <https://doi.org/10.1037/a0033622>
- Rodrigues, C. L., Rocca, C. C. de A., Serafim, A., Santos, B. dos, & Asbahr, F. R. (2019). Impairment in planning tasks of children and adolescents with anxiety disorders. *Psychiatry Research*, 274.  
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.02.049>
- Rogers, C. E., Lean, R. E., Wheelock, M. D., & Smyser, C. D. (2018). Aberrant structural and functional connectivity and neurodevelopmental impairment in preterm children. In *Journal of Neurodevelopmental Disorders* (Vol. 10, Issue 1). <https://doi.org/10.1186/s11689-018-9253-x>

- Rogers, D. G. (1994). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. In *Clinical Pediatrics* (Vol. 33, Issue 6). <https://doi.org/10.1097/00132586-199406000-00052>
- Rose, S. A. (1983). Differential rates of visual information processing in full-term and preterm infants. In *Child development* (Vol. 54, Issue 5). <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.1983.tb00539.x>
- Rose, S. A., Feldman, J. F., & Jankowski, J. J. (2001a). Attention and recognition memory in the 1st year of life: a longitudinal study of preterm and full-term infants. *Developmental Psychology*, 37(1). <https://doi.org/10.1037/0012-1649.37.1.135>
- Rose, S. A., Feldman, J. F., & Jankowski, J. J. (2001b). Attention and recognition memory in the 1st year of life: a longitudinal study of preterm and full-term infants. *Developmental Psychology*, 37(1). <https://doi.org/10.1037/0012-1649.37.1.135>
- Rose, S. A., Feldman, J. F., & Jankowski, J. J. (2002). Processing speed in the 1st year of life: a longitudinal study of preterm and full-term infants. *Developmental Psychology*, 38(6). <https://doi.org/10.1037/0012-1649.38.6.895>
- Rose, S. A., Feldman, J. F., & Jankowski, J. J. (2004). Infant visual recognition memory. *Developmental Review*, 24(1). <https://doi.org/10.1016/j.dr.2003.09.004>
- Russo, V. C., Higgins, S., Werther, G. A., & Cameron, F. J. (2012). Effects of fluctuating glucose levels on neuronal cells in vitro. *Neurochemical Research*, 37(8). <https://doi.org/10.1007/s11064-012-0789-y>

- Ryan, C. M. (2008). Searching for the origin of brain dysfunction in diabetic children: Going back to the beginning. In *Pediatric Diabetes* (Vol. 9, Issue 6).  
<https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2008.00481.x>
- Saigal, S., & Doyle, L. W. (2008). An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. In *The Lancet* (Vol. 371, Issue 9608).  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60136-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60136-1)
- Sander, L. W. (2002). Thinking differently: Principles of process in living systems and the specificity of being known. *Psychoanalytic Dialogues*, 12(1).  
<https://doi.org/10.1080/10481881209348652>
- Sansavini, A., Guarini, A., Alessandroni, R., Faldella, G., Giovanelli, G., & Salvioli, G. (2007). Are early grammatical and phonological working memory abilities affected by preterm birth? *Journal of Communication Disorders*, 40(3). <https://doi.org/10.1016/j.jcomdis.2006.06.009>
- Sansavini, A., Guarini, A., & Caselli, M. C. (2011a). Preterm birth: Neuropsychological profiles and atypical developmental pathways. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 17(2).  
<https://doi.org/10.1002/ddrr.1105>
- Sansavini, A., Guarini, A., & Caselli, M. C. (2011b). Preterm birth: Neuropsychological profiles and atypical developmental pathways. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 17(2).  
<https://doi.org/10.1002/ddrr.1105>
- Sansavini, A., Guarini, A., Justice, L. M., Savini, S., Broccoli, S., Alessandroni, R., & Faldella, G. (2010). Does preterm birth increase a child's risk for language impairment? *Early Human Development*, 86(12).  
<https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.08.014>

- Saslow, M. G. (1967). Latency for saccadic eye movement. *Journal of the Optical Society of America*, 57(8). <https://doi.org/10.1364/JOSA.57.001030>
- Schoemaker, K., Mulder, H., Deković, M., & Matthys, W. (2013). Executive functions in preschool children with externalizing behavior problems: A meta-analysis. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 41(3). <https://doi.org/10.1007/s10802-012-9684-x>
- Schore, A. N. (2021). The Interpersonal Neurobiology of Intersubjectivity. *Frontiers in Psychology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.648616>
- Siegel, D. J. (2012). Mind, Brain, and Relationships. *The Developing Mind: How Relationships and the Brain Interact to Shape Who We Are*.
- Slover, R. H., Welsh, J. B., Criego, A., Weinzimer, S. A., Willi, S. M., Wood, M. A., & Tamborlane, W. v. (2012). Effectiveness of sensor-augmented pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes in the STAR 3 study. *Pediatric Diabetes*, 13(1), 6–11. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2011.00793.x>
- Smith, M. M., Sherry, S. B., Ge, S. Y. J., Hewitt, P. L., Flett, G. L., & Baggle, D. L. (2022). Multidimensional Perfectionism Turns 30: A Review of Known Knowns and Known Unknowns. *Canadian Psychology*, 63(1). <https://doi.org/10.1037/cap0000288>
- Sparacino, G., Zanderigo, F., Corazza, S., Maran, A., Facchinetti, A., & Cobelli, C. (2007). Glucose concentration can be predicted ahead in time from continuous glucose monitoring sensor time-series. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 54(5), 931–937. <https://doi.org/10.1109/TBME.2006.889774>

- Spittle, A. J., Cameron, K., Doyle, L. W., & Cheong, J. L. (2018). Motor impairment trends in extremely preterm children: 1991-2005. *Pediatrics*, *141*(4). <https://doi.org/10.1542/peds.2017-3410>
- Steil, G., Rebrin, K., & Mastrototaro, J. J. (2006). Metabolic modelling and the closed-loop insulin delivery problem. In *Diabetes Research and Clinical Practice* (Vol. 74). [www.elsevier.com/locate/diabres](http://www.elsevier.com/locate/diabres)
- Stomnaroska, O., Petkovska, E., Jancevska, S., & Danilovski, D. (2017). Neonatal Hypoglycemia: Risk Factors and Outcomes. *PRILOZI*, *38*(1). <https://doi.org/10.1515/prilozi-2017-0013>
- Tam, E. W. Y., Haeusslein, L. A., Bonifacio, S. L., Glass, H. C., Rogers, E. E., Jeremy, R. J., Barkovich, A. J., & Ferriero, D. M. (2012). Hypoglycemia is associated with increased risk for brain injury and adverse neurodevelopmental outcome in neonates at risk for encephalopathy. *Journal of Pediatrics*, *161*(1). <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.12.047>
- Tamborlane, W., Beck RW, & Bode BW. (2008). Continuous Glucose Monitoring and Intensive Treatment of Type 1 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, *359*(14), 1464–1476. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0805017>
- Tau, G. Z., & Peterson, B. S. (2010). Normal development of brain circuits. In *Neuropsychopharmacology* (Vol. 35, Issue 1). <https://doi.org/10.1038/npp.2009.115>
- Tauschmann, M., Thabit, H., Bally, L., Allen, J. M., Hartnell, S., Wilinska, M. E., Ruan, Y., Sibayan, J., Kollman, C., Cheng, P., Beck, R. W., Acerini, C. L., Evans, M. L., Dunger, D. B., Elleri, D., Campbell, F., Bergenstal, R. M., Criego, A., Shah, V. N., ... Yong, J. (2018). Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised



- trial. *The Lancet*, 392(10155), 1321–1329. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31947-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31947-0)
- Tomlinson, D. R., & Gardiner, N. J. (2008). Glucose neurotoxicity. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 9, Issue 1). <https://doi.org/10.1038/nrn2294>
- Tottman, A. C., Alsweller, J. M., Bloomfield, F. H., Pan, M., & Harding, J. E. (2017). Relationship between Measures of Neonatal Glycemia, Neonatal Illness, and 2-Year Outcomes in Very Preterm Infants. *Journal of Pediatrics*, 188. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.05.052>
- Trevarthen, C. (1979). Communication and cooperation in early infancy: A description of primary intersubjectivity. In *Before speech: The beginning of interpersonal communication*.
- Trevarthen, C., & Aitken, K. J. (2001). Infant intersubjectivity: Research, theory, and clinical applications. In *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* (Vol. 42, Issue 1). <https://doi.org/10.1017/S0021963001006552>
- Troncione, A., Cascella, C., Chianese, A., Zanfardino, A., Piscopo, A., Borriello, A., Casaburo, F., del Giudice, E. M., & Iafusco, D. (2020). Body Image Problems and Disordered Eating Behaviors in Italian Adolescents With and Without Type 1 Diabetes: An Examination With a Gender-Specific Body Image Measure. *Frontiers in Psychology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.556520>
- Troncione, A., Chianese, A., Zanfardino, A., Cascella, C., Confetto, S., Piscopo, A., Loffredo, G., Golino, A., & Iafusco, D. (2020). Disordered Eating Behaviors Among Italian Adolescents with Type 1 Diabetes: Exploring Relationships with Parents' Eating Disorder Symptoms, Externalizing and Internalizing

- Behaviors, and Body Image Problems. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*, 27(4). <https://doi.org/10.1007/s10880-019-09665-9>
- Uettwiller, F., Chemin, A., Bonnemaïson, E., Favrais, G., Saliba, E., & Labarthe, F. (2015). Real-time continuous glucose monitoring reduces the duration of hypoglycemia episodes: A randomized trial in very low birth weight neonates. *PLoS ONE*, 10(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116255>
- Valenza, E., Otsuka, Y., Bulf, H., Ichikawa, H., Kanazawa, S., & Yamaguchi, M. K. (2015). Face orientation and motion differently affect the deployment of visual attention in newborns and 4-month-old infants. *PLoS ONE*, 10(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136965>
- van de Weijer-Bergsma, E., Wijnroks, L., & Jongmans, M. J. (2008). Attention development in infants and preschool children born preterm: A review. In *Infant Behavior and Development* (Vol. 31, Issue 3). <https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2007.12.003>
- van der Lugt, N. M., Smits-Wintjens, V. E. H. J., van Zwieten, P. H. T., & Walther, F. J. (2010). Short and long term outcome of neonatal hyperglycemia in very preterm infants: A retrospective follow-up study. *BMC Pediatrics*, 10. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-10-52>
- van Duinkerken, E., & Ryan, C. M. (2020). Diabetes mellitus in the young and the old: Effects on cognitive functioning across the life span. In *Neurobiology of Disease* (Vol. 134). <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104608>
- van Duinkerken, E., Snoek, F. J., & de Wit, M. (2020a). The cognitive and psychological effects of living with type 1 diabetes: a narrative review. In *Diabetic Medicine* (Vol. 37, Issue 4). <https://doi.org/10.1111/dme.14216>

- van Duinkerken, E., Snoek, F. J., & de Wit, M. (2020b). The cognitive and psychological effects of living with type 1 diabetes: a narrative review. In *Diabetic Medicine* (Vol. 37, Issue 4). <https://doi.org/10.1111/dme.14216>
- Van Noort-van Der Spek, I. L., Franken, M. C. J. P., & Weisglas-Kuperus, N. (2012). Language functions in preterm-born children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*, *129*(4). <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1728>
- Vandormael, C., Schoenhals, L., Hüppi, P. S., Filippa, M., Borradori Tolsa, C., & Montirosso, R. (2019). Language in Preterm Born Children: Atypical Development and Effects of Early Interventions on Neuroplasticity. In *Neural Plasticity* (Vol. 2019). <https://doi.org/10.1155/2019/6873270>
- Varni, J. W., Limbers, C. A., Bryant, W. P., & Wilson, D. P. (2009). The PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale in type 1 diabetes: Feasibility, reliability, and validity. *Pediatric Diabetes*, *10*(5). <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2008.00482.x>
- Vohr, B. (2014). Speech and language outcomes of very preterm infants. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* (Vol. 19, Issue 2). <https://doi.org/10.1016/j.siny.2013.10.007>
- von Schnurbein, J., Boettcher, C., Brandt, S., Karges, B., Dunstheimer, D., Galler, A., Denzer, C., Denzer, F., Vollbach, H., Wabitsch, M., Roenneberg, T., & Vetter, C. (2018). Sleep and glycemc control in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*, *19*(1). <https://doi.org/10.1111/pedi.12538>
- Voss, W., Neubauer, A. P., Wachtendorf, M., Verhey, J. F., & Kattner, E. (2007). Neurodevelopmental outcome in extremely low birth weight infants: What is the minimum age for reliable developmental prognosis? *Acta Paediatrica*,

*International Journal of Paediatrics*, 96(3). <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2006.00130.x>

Wachman, E. M., & Lahav, A. (2011). The effects of noise on preterm infants in the NICU. In *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition* (Vol. 96, Issue 4). <https://doi.org/10.1136/adc.2009.182014>

Ware, J., Allen, J. M., Boughton, C. K., Wilinska, M. E., Hartnell, S., Thankamony, A., de Beaufort, C., Schierloh, U., Fröhlich-Reiterer, E., Mader, J. K., Kapellen, T. M., Rami-Merhar, B., Tauschmann, M., Nagl, K., Hofer, S. E., Campbell, F. M., Yong, J., Hood, K. K., Lawton, J., ... Hovorka, R. (2022). Randomized Trial of Closed-Loop Control in Very Young Children with Type 1 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 386(3), 209–219. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2111673>

Weinzimer, S. A., Steil, G. M., Swan, K. L., Dziura, J., Kurtz, N., & Tamborlane, W. v. (2008). *Fully Automated Closed-Loop Insulin Delivery Versus Semiautomated Hybrid Control in Pediatric Patients With Type 1 Diabetes Using an Artificial Pancreas*. <https://doi.org/10.2337/dc07>

Weisman, A., Bai, J. W., Cardinez, M., Kramer, C. K., & Perkins, B. A. (2017). Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 5(7), 501–512. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30167-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30167-5)

Wessels, A. M., Simsek, S., Remijnse, P. L., Veltman, D. J., Biessels, G. J., Barkhof, F., Scheltens, P., Snoek, F. J., Heine, R. J., & Rombouts, S. A. R. B. (2006). Voxel-based morphometry demonstrates reduced grey matter density

- on brain MRI in patients with diabetic retinopathy. *Diabetologia*, 49(10).  
<https://doi.org/10.1007/s00125-006-0283-7>
- Whittemore, R., Jaser, S., Chao, A., Jang, M., & Grey, M. (2012). Psychological Experience of Parents of Children With Type 1 Diabetes: A Systematic Mixed-Studies Review. *The Diabetes Educator*, 38(4).  
<https://doi.org/10.1177/0145721712445216>
- Woythaler, M. (2019). Neurodevelopmental outcomes of the late preterm infant. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* (Vol. 24, Issue 1).  
<https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.10.002>
- You, J., Shamsi, B. H., Hao, M. C., Cao, C. H., & Yang, W. Y. (2019). A study on the neurodevelopment outcomes of late preterm infants. *BMC Neurology*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1336-0>
- Zamir, I., Stoltz Sjöström, E., Ahlsson, F., Hansen-Pupp, I., Serenius, F., & Domellöf, M. (2021). Neonatal hyperglycaemia is associated with worse neurodevelopmental outcomes in extremely preterm infants. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*, 106(5).  
<https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-319926>
- Ziegler, R., Heidtmann, B., Hilgard, D., Hofer, S., Rosenbauer, J., & Holl, R. (2011). Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*, 12(1), 11–17. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2010.00650.x>



## Appendice

### FOGLIO INFORMATIVO

#### **“Funzioni esecutive e adattamento psicologico di bambini e adolescenti con DMT1 e dei loro genitori: impatto sul controllo glicometabolico”**

Gentile Signora / Gentile Signore,

Le proponiamo di partecipare ad uno studio promosso dalla UOSD Diabetologia Pediatrica e Malattie Metaboliche dell'età Evolutiva che si propone di effettuare un assessment neuropsicologico a bambini e ragazzi con Diabete Mellito Tipo 1 (DMT1) al momento dell'esordio e ad 1 e 2 anni dalla diagnosi. Unitamente il medesimo studio si propone di svolgere un assessment psicologico agli stessi bambini/ragazzi e ai loro genitori.

Per realizzare questa ricerca avremmo bisogno della Sua collaborazione.

Prima che Lei decida se partecipare, è importante che abbia tutte le informazioni sullo scopo della ricerca e su cosa Le viene chiesto. Può conservare questo foglio informativo e mostrarlo a persone di Sua fiducia (familiari, amici, il Suo medico di medicina generale) che possano aiutarLa a prendere una decisione. Nell'ultima pagina troverà anche i contatti di una persona che Lei può contattare per qualsiasi chiarimento o spiegazione Le dovesse servire.

Qualora Lei acconsentisse a partecipare, Le verrà chiesto di firmare il Modulo per l'espressione del consenso informato alla partecipazione allo studio ed il Modulo di consenso al trattamento dei dati personali.

Le ricordiamo che, anche se accetterà di partecipare, potrà comunque ritirare il Suo consenso in ogni momento, senza dover fornire alcuna motivazione e senza subire alcun tipo di penalizzazione.

#### **1. Che cosa si propone questo studio?**

Nel corso dello sviluppo il cervello del bambino e dell'adolescente va incontro ad una profonda maturazione che consente di sviluppare progressivamente le funzioni cognitive

superiori, come attenzione, memoria, linguaggio, ecc., tra le quali un ruolo di primaria importanza è rivestito dalle cosiddette funzioni esecutive.

Le funzioni esecutive sono delle abilità cognitive che consentono agli individui di eseguire comportamenti indipendenti, volontari e controllati, orientati al raggiungimento di un obiettivo e adattivi rispetto al proprio contesto di riferimento.

Si tratta di abilità molto importanti, che sono coinvolte, ad esempio, nella gestione delle informazioni che abbiamo in memoria e che manipoliamo in mente al fine di raggiungere uno scopo (memoria di lavoro), nella capacità di frenare una risposta impulsiva (inibizione) e nella capacità di modificare il proprio assetto mentale per passare da un compito ad un altro (flessibilità cognitiva). Queste capacità sono fondamentali per prendere decisioni, pianificare e gestire cognitivamente ed emotivamente i propri comportamenti in maniera adattiva e lo sono ancor di più per coloro che si trovano a dover gestire una malattia cronica impegnativa come il diabete mellito di tipo 1. Infatti, un adeguato controllo glicometabolico richiede ai giovani pazienti di gestire in mente molteplici informazioni complesse contemporaneamente (basti pensare alla conta dei carboidrati) e di prendere decisioni adeguate rispetto alla quantità di insulina da somministrare e alle tempistiche corrette in cui farlo, richiede inoltre di controllare i propri impulsi e talora di inibire alcuni comportamenti, nonché una notevole flessibilità cognitiva e capacità di adattamento a situazioni quotidiane che spesso cambiano in maniera repentina.

Nel mettere in atto tutti questi processi cognitivi il glucosio è essenziale; infatti, è un sostrato energetico indispensabile al funzionamento cognitivo e del sistema nervoso centrale, poiché è la fonte principale di energia per il cervello e svolge un ruolo importante nello sviluppo neurocognitivo.

L'insorgenza del diabete, come evidenziato da molteplici studi, potrebbe ostacolare nel corso del tempo uno sviluppo adeguato di tali funzioni, che contemporaneamente risultano indispensabili per una corretta gestione della malattia.

In particolare, studi preliminari suggeriscono che un esordio precoce, episodi di ipoglicemia grave e ricorrente, episodi di iperglicemia grave e chetoacidosi, possano essere associati ad una fragilità in questi domini. Di conseguenza, pazienti con difficoltà nei domini delle funzioni esecutive potrebbero manifestare maggiori difficoltà nell'aderenza al trattamento; inoltre, tali difficoltà potrebbero avere una ricaduta anche sulle prestazioni scolastiche.



Il presente studio si propone pertanto di individuare nei pazienti con diabete mellito di tipo 1 quali siano le funzioni maggiormente coinvolte nella gestione della malattia e di monitorare il loro sviluppo nel corso del tempo, così da poter osservare il loro andamento e, qualora dovessero emergere delle fragilità in tali domini, in questo modo sarebbe possibile indicare tempestivamente specifici percorsi di potenziamento cognitivo, che possano avere un effetto positivo sia rispetto alla gestione della malattia, che rispetto agli apprendimenti scolastici e, in generale, all'adattamento ai propri contesti di vita.

## **2. Quali sono le caratteristiche di questo studio?**

Il presente studio si svolgerà presso la UOSD Diabetologia Pediatrica di Padova e prevede l'arruolamento di 50 bambini/ragazzi in età scolare all'esordio di DM1 e dei loro genitori. Si tratta di uno studio osservazionale longitudinale, che effettua ripetute osservazioni dello stesso costruito teorico (ovvero l'oggetto di studio, che in questa ricerca sono le funzioni esecutive) in un periodo di tempo di tre anni. Saranno valutate all'esordio di diabete (baseline) le funzioni cognitive dei bambini e ragazzi, mediante la scala di livello WISC IV, goldstandard per la valutazione del QI e delle funzioni cognitive, a livelli di euglicemia (90-180 mg/dL) per assicurare la migliore performance possibile del bambino/ragazzo. Questa valutazione è importante per raccogliere informazioni sul livello cognitivo di partenza dei partecipanti alla ricerca. Inoltre, verrà valutata la presenza di sintomi psicologici -ansia, depressione, disturbi del comportamento- mediante un questionario compilato dai genitori (CBCL) e verranno valutate le funzioni esecutive dall'osservazione dei genitori, mediante la compilazione del questionario parent-report BRIEF-2.

Successivamente, durante i periodici ambulatori diabetologici, che vengono svolti come di routine, verrà effettuata nuovamente una valutazione delle funzioni esecutive del bambino/ragazzo e sarà effettuato un assessment psicologico del bambino/ragazzo e del/i genitore/i ad 1 e 2 anni dalla diagnosi. Verranno somministrati dei questionari sul benessere soggettivo al genitore (PWB) e sulle funzioni esecutive del genitore stesso (BRIEF-A). Ai bambini e ragazzi verranno somministrati questionari che valutano la qualità della vita relativa al diabete (Peds-QL Diabetes Module), un questionario che valuta la presenza di ansia e depressione (TAD) ed una scala che misura il perfezionismo in bambini e adolescenti (CAPS). La necessità di raccogliere queste informazioni risiede nell'esigenza di osservare, oltre alle funzioni esecutive, anche altri fattori che potrebbero interferire nella gestione della malattia. Verranno valutate le funzioni esecutive dei

partecipanti allo studio mediante l'uso di un computer, di un dispositivo di tracciamento dei movimenti oculari (eye tracker) e la somministrazione di tre compiti sperimentali, che valutano la memoria di lavoro, l'inibizione e la flessibilità cognitiva.

### **3. Cosa comporta la mia partecipazione allo studio?**

La partecipazione allo studio comporta che all'esordio di diabete verranno valutate le funzioni cognitive dei bambini e ragazzi mediante la somministrazione di una scala di livello (WISC IV) che prevede l'esecuzione di alcune attività ludiche con un operatore per circa 1h. A Lei genitore verrà chiesto di compilare dei questionari a scelta multipla che descrivono il comportamento di suo figlio e che le occuperanno circa 20 min. Questa valutazione verrà effettuata in regime di ricovero o durante le visite in post-ricovero.

Durante i follow up ad 1 e 2 anni dall'esordio, ai bambini e ragazzi verranno somministrati i questionari (Peds-QI Diabetes Module, TAD e CAPS), per i quali si prevedono circa 10 minuti di tempo per la compilazione e verranno presentati al computer tre compiti cognitivi, che valutano la memoria di lavoro, l'inibizione e la flessibilità cognitiva. Ciascun compito ha una durata di circa 10 minuti. Verranno mostrate al computer alcune immagini (es. forme geometriche colorate) e si chiederà al bambino/ragazzo di rispondere manualmente o di indirizzare lo sguardo verso gli stimoli presentati allo schermo, a seconda delle istruzioni e delle richieste diverse previste per ciascun compito, le quali verranno fornite al bambino/ragazzo prima di iniziare la valutazione. Tali compiti consistono nell'identificare correttamente la posizione di un oggetto nello spazio sulla base di specifiche istruzioni, nell'orientare o distogliere (guardando nella direzione opposta) lo sguardo da uno stimolo (una moneta) a seconda dell'istruzione data (quadrato verde=orienta, cerchio rosso=distogli) e nell'appaiare tra loro in base ad una determinata regola (colore o forma) gli stimoli presentati (forme geometriche colorate). Questi tre compiti valutano rispettivamente la memoria di lavoro, l'inibizione oculomotoria e la flessibilità cognitiva.

Ci si avvarrà di un eye tracker, ossia di uno strumento non invasivo, ampiamente utilizzato nella ricerca in psicologia in neonati, bambini e adulti, il quale consente di rilevare e tracciare la posizione dello sguardo e la durata delle fissazioni mediante la rilevazione della riflessione della pupilla. Ciò è possibile grazie ad una telecamera ad infrarossi ed un software, che determina automaticamente la posizione degli occhi rispetto agli stimoli. Verranno effettuate nel corso dei due anni una rivalutazione delle funzioni esecutive del bambino/ragazzo ed un assessment psicologico sia del bambino/ragazzo, che del/i

genitore/i. In questi casi, si cercherà di concordare un appuntamento sulla base delle visite di controllo annuali.

#### **4. Quali benefici posso aspettarmi?**

Lo studio permetterà di ottenere conoscenze utili alla ricerca e pratica clinica; in particolare ci consentirà di individuare precocemente i pazienti che sono maggiormente a rischio di avere uno scarso controllo glicometabolico e consentirà di individuare in maniera mirata quali siano i domini delle funzioni esecutive maggiormente impattati nei pazienti con Diabete Mellito di Tipo 1 e di intervenire tempestivamente, effettuando training di potenziamento cognitivo ad hoc. Ciò non solo potrebbe giovare alla salute dei bambini e ragazzi con DMT1, migliorando il loro controllo glicometabolico, ma avrebbe un effetto positivo trasversale sugli apprendimenti e, più in generale, sull'adattamento ai diversi contesti di vita. Inoltre, dal momento che la gestione del DMT1 coinvolge l'intero sistema familiare, monitorare nel tempo lo stato di benessere dei genitori è utile ad intercettare precocemente eventuali difficoltà e a fornire tempestivamente un supporto psicologico, anch'esso utile a favorire migliori esiti a lungo termine del controllo glicometabolico.

#### **5. Quali sono i rischi e/o i disagi derivanti dalla partecipazione a questo studio?**

Lo studio non comporta eventi avversi né sono previsti inconvenienti correlati alla partecipazione allo studio. Non vi sono controindicazioni o effetti indesiderati relativi all'uso del dispositivo eye tracker e i compiti sperimentali non contengono stimoli emotigeni che possano infastidire o turbare il partecipante in alcun modo (si tratta infatti di forme geometriche colorate).

#### **6. Cosa mi succederebbe se decidessi di non partecipare?**

La partecipazione a questo studio è volontaria. Lei può rifiutare di partecipare allo studio o ritirarsi dallo studio in ogni momento, senza dover dare spiegazione alcuna e senza alcuna penalità o conseguenza negativa. Il suo rifiuto di partecipare o la decisione di interrompere la partecipazione allo studio non influenzeranno in alcun modo l'assistenza che riceve, che sarà comunque la migliore disponibile.

**7. Quali garanzie esistono a tutela dei partecipanti allo studio?**

Il protocollo di questo studio è stato redatto in conformità alle norme di Buona Pratica Clinica dell'Unione Europea e alla Dichiarazione di Helsinki, ed è stato approvato dal Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica (CESC) della Provincia di Padova.

**8. È previsto un rimborso spese per la mia partecipazione?**

La partecipazione allo studio non comporta per Lei alcun costo aggiuntivo diretto.

**9. Sarà tutelata la riservatezza dei dati personali?**

In accordo con le norme di buona pratica clinica e con il Dlgs 196/2003 (e successive modifiche e/o integrazioni) sarà garantita la riservatezza dei Suoi dati personali, così come descritto nel modulo “Informativa e consenso al trattamento dei dati personali”, che Le sarà chiesto di firmare.

**10. Posso essere informato dei risultati della ricerca?**

Se lo desidera, alla fine dello studio potrà essere informato dei risultati ottenuti.

**11. Chi posso contattare per ulteriori informazioni?**

*Per ulteriori informazioni sulla natura dello studio e sulla sua eventuale partecipazione allo stesso può contattare il Dott. Carlo Moretti, UOSD Diabetologia Pediatrica e Malattie del Metabolismo dell'Età Evolutiva.*

*Telefono: 049 821 1478*

*Email: [diabetologia.pediatria@aopd.veneto.it](mailto:diabetologia.pediatria@aopd.veneto.it) o [carlo.moretti@aopd.veneto.it](mailto:carlo.moretti@aopd.veneto.it)*

## MODULO PER L'ESPRESSIONE DEL CONSENSO INFORMATO

Io sottoscritto dichiaro di aver ricevuto spiegazioni esaurienti in merito alla richiesta di partecipazione allo studio *[riportare per intero il titolo dello studio]*, secondo quanto riportato nel foglio informativo qui allegato, copia del quale mi è stata consegnata in data \_\_\_\_\_.

Dichiaro di aver potuto discutere tali spiegazioni, di aver avuto modo di porre tutte le domande che ho ritenuto necessarie e di aver ricevuto in merito risposte soddisfacenti.

Accetto dunque liberamente di partecipare a questo studio, avendo compreso i rischi ed i benefici che esso implica.

Comprendo inoltre che riceverò una copia di questo documento, firmato e datato.

Acconsento / Non acconsento che si comunichi al mio medico di medicina generale quanto a me spiegato sul significato della ricerca cui prenderò parte.

Sono stato inoltre informato del mio diritto ad avere libero accesso alla documentazione relativa alla sperimentazione e alla valutazione espressa dal Comitato Etico.

### PARTECIPANTE

Nome e cognome Genitore 1: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Nome e cognome Genitore 2: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

**RAPPRESENTANTE LEGALE** *(Eliminare quando non è pertinente)*

Nome e cognome: \_\_\_\_\_

Data:

\_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

**MEDICO (O RICERCATORE) CHE HA PRESENTATO LO STUDIO**

Io sottoscritto dichiaro di aver spiegato lo studio in modo completo al partecipante e certifico che, al meglio delle mie conoscenze, egli/ella ha compreso la natura e le richieste correlate alla partecipazione a questo studio.

Dichiaro inoltre di aver consegnato al partecipante un originale del modulo di consenso informato, firmato e datato.

Nome e cognome: \_\_\_\_\_

Data:

\_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_



Regione del Veneto  
**AZIENDA OSPEDALE – UNIVERSITA' PADOVA**

Via Giustiniani, 1 – 35128 PADOVA – Tel. + 39 049 8211111

Cod.Fisc./P.IVA 00349040287 – [www.aopd.veneto.it](http://www.aopd.veneto.it) – P.E.C.: [protocollo.aopd@pecveneto.it](mailto:protocollo.aopd@pecveneto.it)

**UOSD Diabetologia Pediatrica e Malattie Metaboliche dell'Età Evolutiva**

**SCHEDA INFORMATIVA PER IL RAGAZZO (12-18 ANNI)**

Caro \_\_\_\_\_,

presso l'UOSD Diabetologia Pediatrica e Malattie Metaboliche dell'età evolutiva, vorremmo svolgere una ricerca medico scientifica per valutare alcune capacità (memoria, impulsività, flessibilità cognitiva ...) a 1 e 2 anni dall'inizio di Diabete Mellito Tipo 1 di ragazzi in età scolare e osservare l'associazione tra queste capacità e il controllo glicometabolico (ipo e iper glicemie, emoglobina glicata) oltre che alla tecnologia utilizzata per il controllo (sensore).

Verrà richiesta la disponibilità a partecipare allo studio a tutti i ragazzi tra i 12 e i 18 anni che come te hanno il Diabete Mellito di Tipo 1.

Vorremmo fare le misurazioni delle tue capacità cognitive tramite alcune attività ludiche con un operatore o al computer. Vorremmo inoltre sapere come stai tramite la compilazione di alcuni questionari.

Faremo anche alcune domande anche ai tuoi genitori per sapere alcune informazioni sul tuo comportamento.

Per svolgere questa ricerca abbiamo bisogno del tuo assenso.

Prima di prendere la decisione di accettare o rifiutare ti preghiamo di chiederci chiarimenti qualora non siano chiare le nostre spiegazioni.

Grazie della tua collaborazione e del tuo aiuto

Padova,

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Dottor Carlo Moretti



**DIABETOLOGIA PEDIATRICA** Responsabile Medico: Dott. Carlo Moretti

Medico Endocrinologo: Dott.ssa Benvenuti Teresa Medico in formazione specialistica: Dott. Joaquín Gutiérrez de Rubalcava Dobias

Sociologo: Dott.ssa Elena Righetto, Dott. Marcello Tosani, Educatore: Dott.ssa Elena Binotto, Dott.ssa Anna Zamparelli

Dieta: Dott.ssa Claudia Gabrielli Psicologo: Dott.ssa Maria Cusinato, Dott.ssa Nadia Lambera, Dott.ssa Arianna Negri

cell. per urgenze 335-7940960 (08:00-18:00)

segreteria: 049-821.1478, LUN-VEN dalle 10 alle 13

mail: [diabetologia.pediatria@aopd.veneto.it](mailto:diabetologia.pediatria@aopd.veneto.it)

whatsapp: 335-7940960

Indirizzo postale: via Giustiniani 3 - 35128 PADOVA



Regione del Veneto  
**AZIENDA OSPEDALE – UNIVERSITA' PADOVA**

Via Giustiniani, 1 – 35128 PADOVA – Tel. + 39 049 8211111

Cod.Fisc./P.IVA 00349040287 – [www.aospd.veneto.it](http://www.aospd.veneto.it) – P.E.C.: [protocollo.aospd@pecveneto.it](mailto:protocollo.aospd@pecveneto.it)

**UOSD Diabetologia Pediatrica e Malattie Metaboliche dell'Età Evolutiva**

**SCHEDA INFORMATIVA PER IL BAMBINO (6-11 ANNI)**

Caro \_\_\_\_\_,

presso l'UOSD Diabetologia Pediatrica e Malattie Metaboliche dell'Età Evolutiva, vorremmo svolgere una ricerca medico scientifica per valutare alcune tue capacità (memoria, frenare una risposta impulsiva...) a 1 e 2 anni dall'inizio di Diabete Mellito Tipo 1 di ragazzi in età scolare e osservare l'associazione tra queste e le glicemie.

Verrà richiesta la disponibilità a partecipare allo studio a tutti i bambini tra i 6 e gli 11 anni che come te hanno il Diabete Mellito di Tipo 1.

Vorremmo fare le misurazioni delle tue capacità tramite alcuni giochi con un dottore che conosci o al computer. Vorremmo inoltre sapere come stai tramite la compilazione di alcuni questionari.

Faremo anche alcune domande anche ai tuoi genitori per sapere alcune informazioni sul tuo comportamento.

Per svolgere questa ricerca abbiamo bisogno del tuo assenso.

Prima di prendere la decisione di accettare o rifiutare ti preghiamo di chiederci chiarimenti se le nostre spiegazioni non sono state chiare.

Grazie della tua collaborazione e del tuo aiuto

\_\_\_\_\_  
Dottor Carlo Moretti

Padova, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_



**DIABETOLOGIA PEDIATRICA** Responsabile Medico: Dott. Carlo Moretti  
Medico Endocrinologo: Dott.ssa Benvenuti Teresa Medico in formazione specialistica: Dott. Joaquin Gutierrez de Rubalcava Doblas  
Sociologi: Dott.ssa Elena Righetto, Dott. Marcello Tosoni Educatrici: Dott.ssa Elena Benato, Dott.ssa Anna Zampereff  
Dietista: Dott.ssa Claudia Gabriella Psicologhe: Dott.ssa Maria Cusinato, Dott.ssa Nadia Limberta, Dott.ssa Arianna Negri  
cell. per urgenze 335-7940960 (dr. Moretti)  
segreteria: 049-821.1478, LUN-VEN dalle 10 alle 13  
mail: [diabetologia.pediatrica@aospd.veneto.it](mailto:diabetologia.pediatrica@aospd.veneto.it) whatsapp: 335-7940960  
indirizzo postale: via Giustiniani 3 - 35128 PADOVA



## Ringraziamenti

*Desidero ringraziare quanti mi hanno accompagnato nel presente percorso. Innanzitutto, il Prof. Carlo Giaquinto per la fiducia e accoglienza. Il prof. Bisogno per aver saputo ascoltare ed essere disponibile ad integrare nuovi linguaggi.*

*Un ringraziamento speciale va a Sabrina Brigadoi senza la quale non sarebbe stato possibile tutto il presente lavoro, per la sua immensa disponibilità, umana comprensione e altissima passione e competenza. Grazie ad Alfonso Galderisi per aver saputo introdurmi ad altri e lontani spazi di crescita che non conoscevo, e per l'assistenza statistica. Grazie ad Alex Marson per il supporto nella seconda parte dell'analisi. Grazie a Livia Avagliano per non essere allieva ma maestra di compassione, indulgenza e meraviglia. Grazie al prof. Eugenio Baraldi per aver lasciato uno spazio di collaborazione. Grazie a Silvia Guiducci, Chiara Lasagni ed Elisa Di Giorgio per la costruzione paziente e quotidiana di un progetto grande.*

*Un grazie speciale va al "mio capo", dott. Carlo Moretti, per la sua paterna fiducia e per sapere trovare spazi, parole e risorse per ogni idea nuova e restituirmi spesso il coraggio che manca. Grazie a tutta l'equipe di Diabetologia Pediatrica, per l'instancabile voglia di crescere insieme, per la pazienza nell'accogliere la ricerca, per il quotidiano ascolto e per lo sguardo di cura dall'esterno all'interno. Grazie in particolare ad Arianna, per danzare assieme nelle difficoltà e saper accogliere ogni proposta e trasformarla in qualcosa di più grande insieme. Grazie alla SOD di Diabetologia Pediatrica di Ancona che mi ha fatto sentire accolta e a casa. Un ringraziamento particolare va al direttore Dott. Cherubini, per la generosità nell'insegnare ed includere e per saper intercettare aspetti più silenziosi. Grazie di cuore a Monica Marino, incontro speciale personalmente prima che professionalmente, per avermi insegnato la preziosità dello sguardo e la possibilità di non averne paura, senza contare l'immensa disponibilità nel coordinare gli appuntamenti.*

*Grazie di cuore a tutti i piccoli pazienti e le loro famiglie che hanno partecipato alle ricerche: per avere la generosità di credere in qualcosa di migliorativo per il futuro e dedicarne del tempo e dell'impegno.*

*Un grazie speciale va alla mia famiglia. Grazie a mio padre che silenziosamente custodisce il segreto del mio impegno quotidiano, a mia madre per rispettare i miei spazi di crescita ed esplorazione, a Lisa per la sua cura che presto diventerà materna. Grazie a mia zia per la stima e affetto che sostiene e supporta.*

*Desidero infine ringraziare quanti mi hanno accompagnato con affetto nel percorso. Grazie a Marta, che da amica di passeggiate è divenuta compagna di strada, grazie a Veronica per ricordarmi che posso rallentare, a Giulia e Pablo per le colazioni e attenzioni, grazie a Francesca per non avermi fatto sentire sola nel percorso del phd, a Giulia Z per ricordarmi che posso essere fragile, a Gaetano per aver saputo trovare le parole, a Federica per la stima che ripone in me, a Camilla per la comprensione e amore.*

*Un ringraziamento speciale è per gli amici "di Ancona", per aver saputo creare uno spazio sicuro di meraviglia e ascolto sotto un altro cielo. Grazie, infine, a Giacomo per aver saputo guardarmi con occhi indulgenti accogliendo la mia crescita potente e fragile, grazie per la sua fiducia che sottende il silenzio, per il suo immenso amore che si traduce in spazio, vicinanza, casa.*