

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

**SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E
FARMACEUTICHE**

CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA



**COMPARISON OF THE EFFECT OF A HIGH INTENSITY INTERVAL
TRAINING AND A MODERATE CONTINUOUS TRAINING IN
GLYCEMIC CONTROL IN ADULTS WITH TYPE 1 DIABETES
MELLITUS**

Relatore:

Prof. Maggi Davide

Corelatore:

Prof. Faelli Emanuela

Candidato:

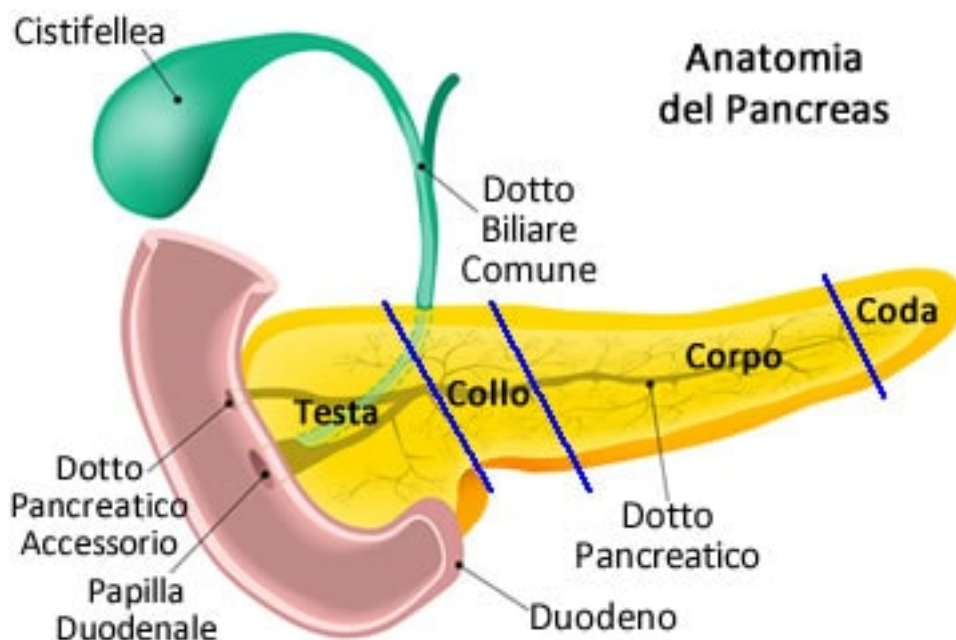
Matani Moreno

Anno accademico 2020-2021

Don't look down.
M.Garrix

ANATOMIA E MICROSCOPIA DEL PANCREAS ADULTO

Il pancreas è la seconda più grande ghiandola extramurale annessa al canale alimentare, è lungo 20 cm, alto 5, spesso 3, con un peso che si aggira sui 70 g, di colorito giallastro. E' un organo retroperitoneale, situato tra T12 e L3, con una posizione obliqua, diretto in alto e a sinistra. Anteriormente è intersecato dal mesocolon trasverso, il quale lo divide in una porzione sopra e una sottomesocolica. La testa pancreatico, accolta nella C duodenale, è coinvolta in numerosi e importanti rapporti vascolari e con il coledoco, il quale lascia un'importante impronta posteriore. Il passaggio tra testa e corpo è segnato dalla presenza dell'istmo, con le incisive superiore e inferiore; il corpo, che delimita posteriormente la retrocavità degli epiploon, è in rapporto con lo stomaco, mentre la sua faccia posteriore ha rapporti coi grandi vasi. La coda, infine, è rivestita da peritoneo parietale, che forma il legamento pancreaticolineale, con l'apice della coda che arriva a contatto con l'ilo splenico³.



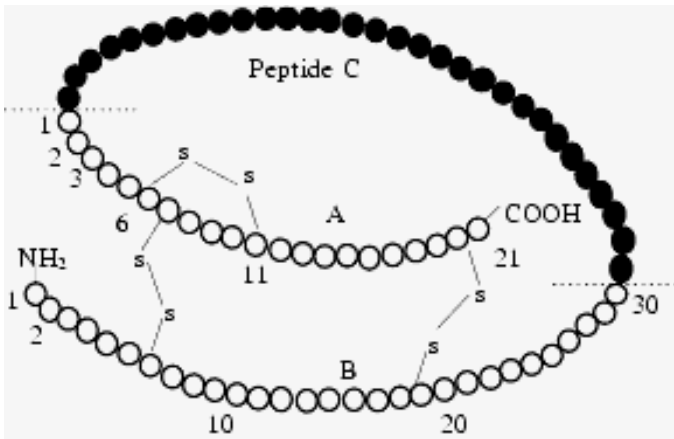
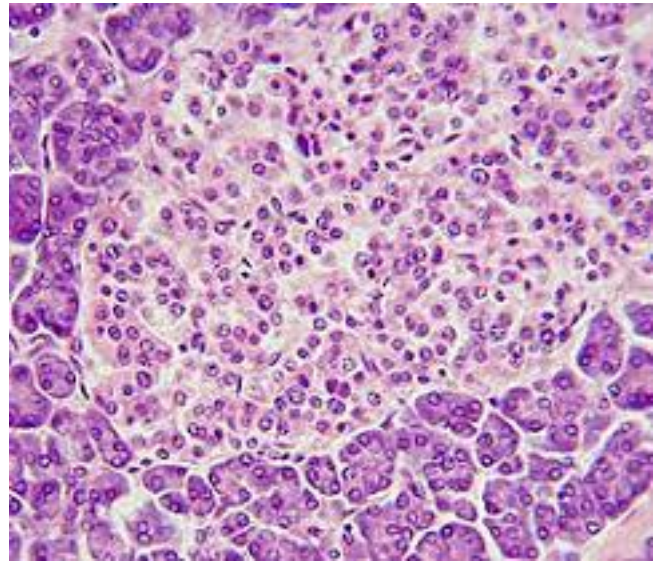
Il pancreas è una ghiandola anficrina e presenta quindi due componenti: una preponderante (98% dell'organo) porzione esocrina (acini

pancreatici che producono i succhi pancreatici) e una minima (2%) porzione endocrina costituita dalle isole di Langerhans (in numero di circa un milione) produttori, tramite vari tipi cellulari, gli ormoni indispensabili per il metabolismo glucidico e non solo. Le isole di Langerhans sono dei veri e propri “isolotti” endocrini dispersi nel “mare” della componente esocrina, separati da un esile capsula connettivale. La comunicazione con il duodeno, essenziale per la componente esocrina, è assicurata da due doti (Wirsung e Santorini), mentre la ricca vascolarizzazione permette il passaggio in circolo dei prodotti endocrini.

PANCREAS ENDOCRINO

Le isole di Langerhans sono costituite da cellule intrecciate intervallate da stroma reticolare, si distinguono molto facilmente all'esame istologico del parenchima pancreatico dalla componente esocrina, contengono varie tipologie cellulari³: cellule α (15–20%) produttori glucagone (ormone iperglicemizzante), cellule β (65–70%) produttori insulina (ormone ipoglicemizzante e anabolico), cellule γ (1–2%) produttori polipeptide pancreatico (PP), cellule δ (3–10%) produttori somatostatina (regolatrice negativa della secrezione delle cellule α , β e di molti altri processi metabolici) ed infine le cellule ϵ produttori grelina (ormone orezzizzante). I vari tipi cellulari sono visibili facilmente in microscopia elettronica, oppure con metodiche immunocitochimiche con anticorpi specifici diretti contro gli ormoni secreti; complessa la visualizzazione in microscopia ottica.

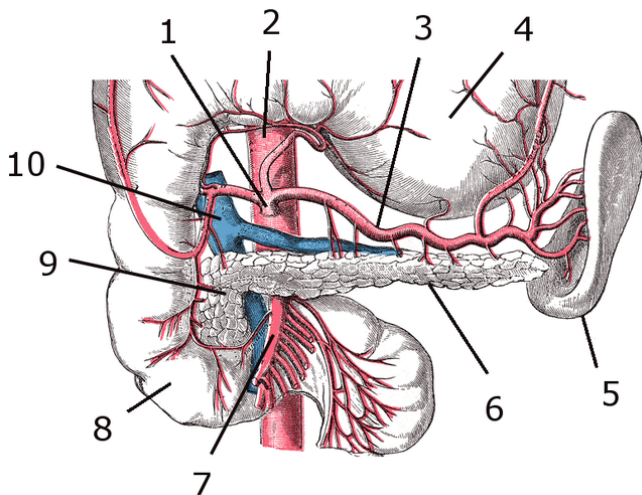
Le cellule più rappresentate nelle isole sono le cellule β : hanno vescicole di secrezione sferoidali di diametro di 300–400 nm contenute principalmente insulina, ma anche galanina e amilina il cui ruolo è incerto⁴.



VASCOLARIZZAZIONE E INNERVAZIONE

Il pancreas è irrorato da arterie provenienti dall'arteria epatica, lienale, mesenterica superiore. La testa è perfusa tramite due arcate anastomotiche: anteriore e posteriore,

le quali si formano dalla confluenza dei rami anteriori e posteriori delle arterie pancreaticoduodenale superiore e inferiore (rispettivamente ramo dell'epatica e della mesenterica superiore). La mesenterica inferiore fornisce anche l'arteria pancreatica inferiore, situata sul margine inferiore



dell'organo. L'arteria splenica, che decorre sul margine superiore del pancreas, fornisce diversi rami che, anastomizzandosi, irrorano parte di corpo e coda della ghiandola.

Il drenaggio venoso è pertinenza delle arcate venose corrispondenti alle arteriose per quanto concerne la testa, per quanto riguarda corpo e coda alcuni rami sono affluenti della vena lienale, altri delle mesenteriche, alcuni direttamente in porta; tutte sono accomunate dall'essere tributarie della vena porta stessa.

Il drenaggio linfatico è assicurato, per la testa, dai linfonodi pancreaticoduodenali anteriori e dai linfonodi mesenterici superiori; il corpo sfrutta i linfonodi dell'arteria lienale e i mesenterici superiori; infine la coda utilizza i linfonodi dell'ilo splenico³.

I nervi, derivanti dal plesso celiaco⁵, tramite plessi secondari seguono le arterie proprie del pancreas, penetrando l'organo.

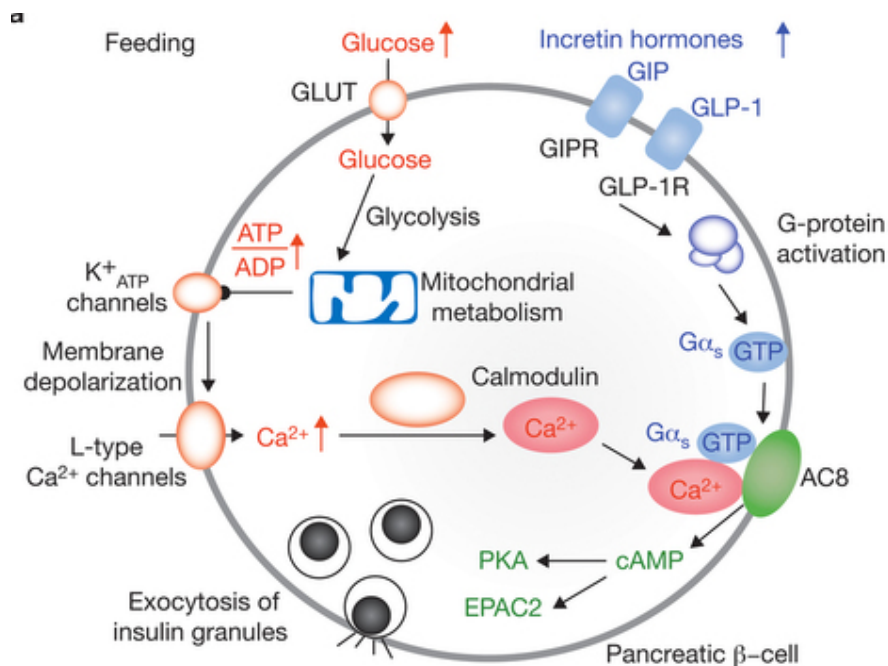
FISIOLOGIA DEL PANCREAS ENDOCRINO

Il pancreas endocrino ha la fondamentale funzione di regolamentare il metabolismo glucidico, in particolare con due ormoni: insulina, che abbassa la glicemia favorendo l'ingresso di glucosio nelle cellule; glucagone, che al contrario determina aumento della glicemia nei periodi interprandiali, favorendo i meccanismi di lipolisi, glicogenolisi e gluconeogenesi epatica, oltre che stimolare la secrezione insulinica.

L'insulina è un polipeptide formato da due catene, α (21 aa) e β (30 aa) legate da due ponti disolfuro che si creano tra le molecole di cisteina. La sua sintesi parte da un unico gene, situato sul braccio corto del Cr 11, il cui trascritto è la preproinsulina (110 aa), a cui, nel corpuscolo del Golgi, viene rimossa la porzione aminoterminale dando origine alla proinsulina (86 aa) alla quale vengono rimossi 35 aa generando le catene finali che verranno prima associate tramite i ponti disolfuro, creando la struttura

finale a cui si aggiungono peptide C e Zn, determinando i polimeri e il classico aspetto in cristalli⁶.

La sua secrezione è indotta principalmente dall'iperglicemia, con un meccanismo particolare: il glucosio entra nella cellula β grazie al trasportatore GLUT2, viene fosforilato dalla glucochinasi, metabolizzato generando ATP, il quale inibisce l'attività di un canale K^+ -ATP dipendente, il quale essendo inibito depolarizza la membrana, si aprono dei canali Ca^{++} voltaggio-dipendenti e avviene la secrezione ormonale. La stimolazione prolungata con glucosio determina due picchi: uno precoce e rapido, seguito da un picco tardivo che si mantiene per il tempo della stimolazione stessa.



Altri fattori che determinano secrezione insulinica sono: ormoni gastrointestinali (GIP, GLP-1, CCK, secretina, gastrina), arginina e alcuni aminoacidi, stimolazione β adrenergica, FFA, cortisolo, tiroxina, GH, alcuni neurotrasmettitori.

Alcuni fattori, al contrario, ne inibiscono il rilascio: stimolazione α adrenergica, somatostatina, farmaci (diazossido, colchicina, ecc).

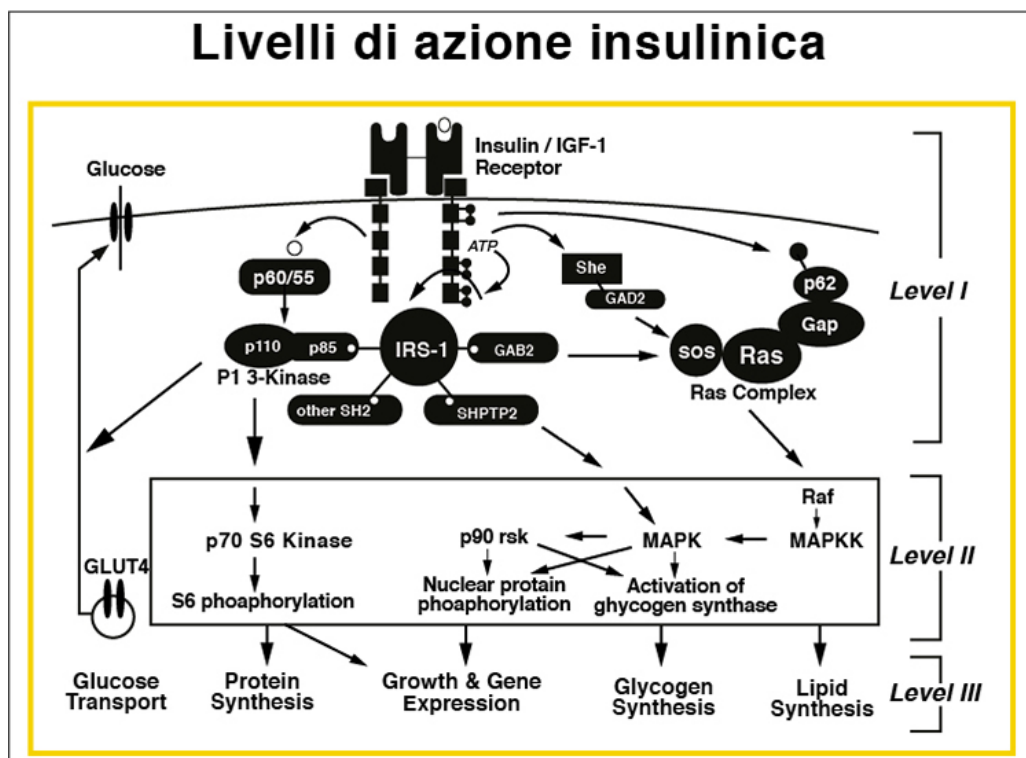
Nei soggetti normali, a digiuno, la concentrazione di insulina nel sangue (insulinemia) è $10\mu\text{u/ml}$, salendo, dopo i pasti, anche a $100\mu\text{u/ml}$. La secrezione giornaliera è nell'ordine di 40–50U, ripartita in 50% basale e 50% postprandiale⁶.

Non essendo sempre semplice valutare l'insulinemia, soprattutto per via del suo rapido metabolismo (3–5 minuti), spesso essa si valuta in modo indiretto dosando il peptide C: questa è una proteina associata all'insulina secreta dalle betacellule, che viene tagliata nel momento del passaggio da proinsulina a insulina. Viene secreta in rapporto 1:1, ha un'emivita maggiore (anche 30') e non reagisce ad eventuali ab anti insulina presenti nel paziente. Esso si utilizza sia per valutare la durata della malattia, il suo stadio, ma anche in forme tumorali iperinsulinemiche come l'insulinoma. Fino a qualche anno fa si pensava fosse inerte, ad oggi studi hanno invece dimostrato che ha un ruolo nella riparazione della tonaca muscolare delle arterie⁷. I suoi valori fisiologici si attestano a digiuno tra 0,78 e 1,89 ng/mL.

L'insulina influenza il metabolismo non solo dei glucidi, ma anche di protidi e grassi: tutti i tessuti, direttamente o indirettamente, ne sono influenzati, ma principalmente esercita effetto a livello di fegato, muscolo e tessuto adiposo. In quest'ultimo l'insulina promuove l'anabolismo, bloccando il catabolismo, più precisamente determinando aumento di glicogenosintesi e sintesi di trigliceridi a livello epatico (inibendo di contro gluconeogenesi, glicogenolisi e chetogenesi); nel muscolo aiuta la captazione degli aminoacidi, la sintesi proteica, la captazione di glucosio e la costruzione di glicogeno; nell'adipe, infine, influenza l'utilizzo degli acidi grassi a disposizione, esterificabili dalla lipoproteinlipasi grazie alla disponibilità intracellulare di glucosio, creando trigliceridi, bloccando, inoltre la via lipolitica⁸.

Il suo meccanismo d'azione prevede il legame ad un recettore tirosinocinasico specifico: il legame determina autofosforilazione con il reclutamento di molecole di segnale quali IRS 1 e IRS2, che attivano una

complessa cascata di fosforilazioni e defosforilazioni: l'attivazione della via del fosfatidilinositolo 3-chinasi determina la traslocazione del GLUT4 sulla superficie cellulare, cosicché possa assorbire il glucosio. L'attivazione del recettore, inoltre, permette la superficializzazione di transferrina, recettore per LDL, recettore per IGF2. Per un meccanismo di feedback negativo, maggiore è la concentrazione insulinica, minore è il numero dei recettori esposti in membrana: anche altri ormoni determinano il numero e la funzione dei recettori, come il GH (li aumenta) o il cortisolo (ne riduce l'affinità). Esistono, infine, comportamenti e sostanze esogene in grado di regolare il metabolismo recettoriale, come l'esercizio fisico che ne aumenta l'affinità, mentre alcuni farmaci ipoglicemizzanti ne aumentano il numero⁶.



Ogni situazione che determini diminuzione/assenza della disponibilità di insulina causa il DIABETE MELLITO³.

Il diabete è una malattia cronica caratterizzata dalla presenza di elevati livelli di glucosio nel sangue (iperglicemia) e dovuta a un'alterata quantità o funzione dell'insulina⁹.

TIPOLOGIE DI DIABETE

	TIPO 1	TIPO 1.5 (LADA)	TIPO 2
Età di insorgenza	INFANZIA Età adulta	ETÀ ADULTA	ETÀ ADULTA
Progressione all'insulino-dipendenza	RAPIDA (gg/sett)	LATENTE (mesi/anni)	LENTA (anni)
Presenza di auto-anticorpi*	SI	SI	NO
Insulino-dipendenza	ALLA DIAGNOSI	ENTRO 6 ANNI	PROGRESSIVA (ANNI)
Insulino-resistenza	NO	ALCUNI CASI	SI

* Proteine che indicano che il corpo ha lanciato un attacco auto-immunitario alle cellule beta pancreatiche, responsabili della produzione dell'ormone insulina.

Esistono moltissimi tipi diversi di diabete, divisi tendenzialmente in quattro grosse categorie:

- diabete tipo 1, nel quale un fenomeno autoimmune determina distruzione delle β cellule e completa assenza di insulina;
- diabete tipo 2, fortemente legato allo stile di vite, dieta, oltre che alla familiarità, nel quale si instaura una condizione di insulino-resistenza, che porta ad un progressivo esaurimento delle cellule secretrici e quindi ad iperglicemia, con però una persistente, seppur minima presenza di insulina;

–diabete gestazionale, insorgente in gravidanza e spesso autorisolventesi al termine;

–altri tipi di diabete, legati a difetti genetici della funzione delle β cellule (MODY), difetti nell'azione insulinica, disordini del pancreas esocrino, endocrinopatie, indotto da farmaci, infezioni e così via.

E' una delle patologie più frequenti, incidenti e prevalenti sia nel mondo occidentale che nei paesi in via di sviluppo, con un tasso di prevalenza in Italia del 3% circa per quanto riguarda il tipo 2. Il tipo 1 è molto più raro (incidenza di 10/100000 per anno nel mondo) con regioni dove è più presente di altre per questioni probabilmente genetico / ambientali.

DIABETE MELLITO TIPO 1

Il diabete tipo 1 a sua volta è suddiviso in due grandi tipologie: la forma autoimmune e la forma idiopatica.

I soggetti affetti dalla forma autoimmune presentano spesso dei fattori predisponenti, quali particolari HLA, come HLADR3/4 accoppiati a specifici antigeni come DQ. Il rischio assoluto, per persone con DR3/4, è di 6-7 volte maggiore confronto alla popolazione generale; gli eterozigoti sia per DR3 che per DR4 hanno un rischio relativo di 20 volte superiore^{6,10}.

L'insorgenza è tipicamente giovanile, ma esiste un 5-10% di persone che sviluppa diabete dopo i 40 anni, in cui viene riconosciuta una forma autoimmune (LADA, late autoimmune diabetes in adults). Spesso il diabete tipo 1, essendo una malattia autoimmune, si associa ad altre patologie di questo tipo (morbo di Addison, celiachia, morbo di Graves-Basedow, ecc).

La storia naturale della malattia è abbastanza tipica:

–la fase 1 consiste nella predisposizione genetica, associata sia a fattori HLA particolari, ma anche ad altre parti del genoma "alterate".

–la fase 2 è il cosiddetto “evento precipitante”, che si presenta in una bassa percentuale dei pazienti predisposti e determina l’inizio della cascata fisiopatologica: può essere un’infezione batterica (Mycobacterium avium che tramite mimetismo molecolare potrebbe scatenare la reazione), virale (come Coxackie, in particolare il sierotipo B4 è stato correlato all’insorgenza di diabete insulino-dipendente. La ragione va ricercata nell’omologia di sequenza con l’antigene self GAD65, un’isoforma della glutammico decarbossilasi espressa dalle cellule β del Pancreas, che condurrebbe ad una cross-reattività con esito di autoimmunità contro le insule stesse), esposizione a tossici, alimenti ma comunque un evento esterno, oppure un banale evento mutazionale che scatena la reazione autoimmune¹¹.

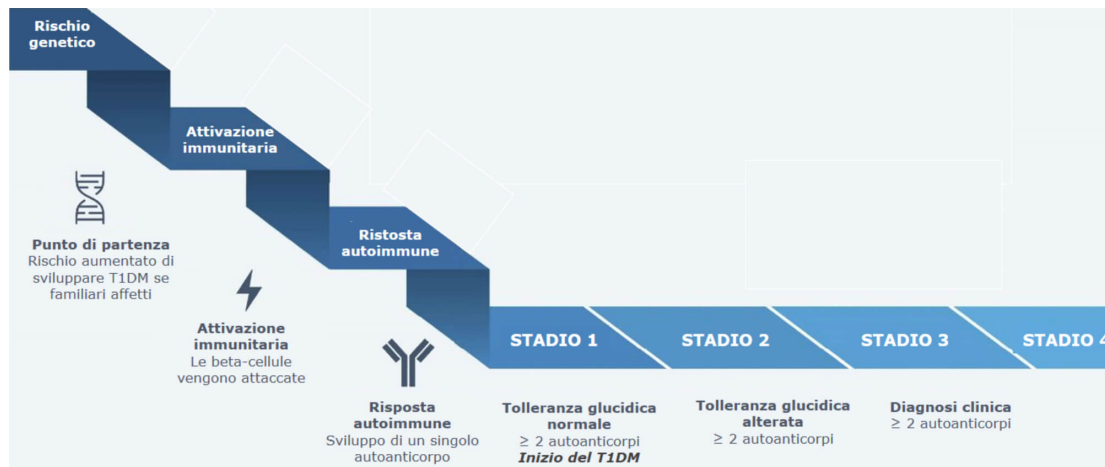
–la fase 3 è costituita dalla perdita della tolleranza nei confronti delle β cellule e la creazione degli autoanticorpi (come gli ICA, IAA, antiIA2 e anti GM2-1) e la presenza di linfociti T autoreattivi verso autoantigeni insulari (insulina, glutammico decarbossilasi, ecc) visualizzabili con metodi immunochimici, permettendo la diagnosi precoce in pazienti con autoreattività in assenza di patologia vera e propria.

Alcuni studi hanno evidenziato un ruolo del timo, tramite la produzione di insulina da parte della ghiandola, negli eventi che fisiologicamente portano alla tolleranza immunologica da parte delle cellule T verso le cellule beta pancreatiche. L’insorgenza dell’autoimmunità verso queste cellule, quindi, deriverebbe da un difettoso funzionamento di tale processo¹².

–la fase 4 si presenta con l’inizio delle anomalie metaboliche, di solito mancato picco insulinico precoce e perdita della pulsatilità.

–con la comparsa della fase 5, infine, vediamo la comparsa della sintomatologia clinica della malattia: questa si dimostra quando l’80/90% delle β cellule sono distrutte. Le isole si presentano invase da linfociti T CD4, CD8, B, macrofagi e cellule NK. La distruzione è mediata dai CD4 che riconoscono insulina e GAD56 e GAD67 formanti la glutammico

decarbossilasi. Gli autoanticorpi non partecipano attivamente all'attacco autoimmune, ma hanno per lo più un uso diagnostico.



La forma idiopatica del diabete tipo 1 è molto rara, presente in pazienti africani e asiatici, con ricorrenti episodi chetoacidotici in assenza di marker autoimmuni e associazione con HLA tipici; hanno una perdita di β cellule non spiegata.

Abbiamo, infine, la forma LADA che, come specificato sopra, è una forma di diabete tipo 1 insorgente in persone sopra i 40 anni, con positività ai fattori autoimmunitari, seppur meno evidenti della forma giovanile. Hanno, inoltre, caratteristiche ambigue: posseggono insulino-resistenza come i diabetici tipo 2 e spesso necessitano di insulina dopo molti anni, dato che per lungo tempo tendono ad avere un buon controllo glicemico con la sola terapia dietetica. Uno screening con anticorpi antiGAD viene offerto ai parenti tra i 35 e i 60 anni di pazienti con malattie autoimmuni, in particolare diabete tipo 1⁶.

SINTOMI E SEGNI

Il paziente diabetico tipo 1 si presenta coi classici sintomi legati all'iperglicemia: poliuria (quando la glicemia supera i 180 mg/dl, infatti, oltrepassa la capacità del rene di riassorbimento, cosicché il glucosio filtrato in eccesso rimane nella preurina richiamando liquidi attraverso meccanismo osmotico), polidipsia, calo ponderale nonostante la polifagia.

In alcuni casi, dopo una fase di esordio dei sintomi clinici, abbiamo un interruzione della sintomatologia stessa: questo periodo è detto "luna di miele" e dura per alcuni mesi, dopodiché le problematiche si ripresentano e permangono a lungo termine, portando in definitiva al diabete conclamato. L'iperproduzione compensatoria di insulina da parte delle cellule β rimaste ancora vitali è la spiegazione del fenomeno.

Talune volte, la prima manifestazione del paziente è il coma chetoacidotico: secondo la definizione ISPAD la chetoacidosi diabetica (DKA) è uno stato patologico caratterizzato da iperglicemia ($>250\text{mg/dl}$), acidosi metabolica ($\text{pH}<7,30$; $\text{HCO}_3^-<15\text{ mEq/L}$), chetonuria e chetonemia¹³. Questa condizione, di solito, viene slantetizzata da cause intercorrenti come stress, infezioni, infarto miocardico acuto, interventi chirurgici, oppure, nei pazienti già in terapia sostitutiva, più banalmente dalla non corretta terapia insulinica o dalla rottura del microinfusore nei pazienti che lo utilizzano. Alla base, infatti, vi è sempre una carenza di insulina assoluta o relativa. Tuttavia a questo deficit si accompagna anche un aumento di ormoni controinsulari come il glucagone, il cortisolo, GH e l'adrenalina o addirittura citochine¹⁴.

L'insieme di questi fattori comporta un incremento del rilascio di glucosio da parte del fegato (normalmente inibito dalla presenza in circolo di adeguate quantità di insulina) tramite la glicogenolisi e la gluconeogenesi. A ciò si accompagna invariabilmente la lipolisi come tentativo da parte

dell'organismo di avere una sufficiente quantità di precursori energetici utilizzabili. L'iperglicemia porta alla glicosuria che determina una perdita di acqua e di soluti (in particolare Na^+ e K^+ , il quale però, per meccanismi di scambio intra-extracellulare dovuti all'acidosi, può addirittura essere alto nel sangue), determinando diuresi osmotica. Questa a sua volta comporta poliuria e disidratazione, così come polidipsia compensatoria. La chetogenesi epatica, nello specifico, è favorita proprio dalla lipolisi che fornisce i precursori dai quali derivano i corpi chetonici: acetone (responsabile del tipico alito), acetoacetato e β -idrossibutirrato. Il glucagone in eccesso stimola, come detto, la gluconeogenesi che richiede ossalacetato sottratto al ciclo di Krebs, il quale sarà meno efficiente. La minore efficienza del ciclo di Krebs comporta una minore disponibilità del Co-A, rilasciato dall'acetil-CoA, e una ridotta disponibilità di coenzimi ridotti (NADH e FADH₂) per la fosforilazione ossidativa che produce l'ATP necessario alla cellula. L'epatocita può comunque alimentare la fosforilazione ossidativa grazie alla β -ossidazione degli acidi grassi che produce i coenzimi ridotti necessari e anche acetil-CoA, con ciò consumando grandi quantità di CoA che però se non funziona il ciclo di Krebs non si libera dall'acetil-CoA. La trasformazione di questo in corpi chetonici libera CoA che permette all'epatocita la β -ossidazione mentre i corpi chetonici prodotti inviati alle cellule non epatiche sono utilizzabili come materiale energetico (fino a quando la concentrazione degli stessi non supera i 10mmol/L). L'acido β -idrossibutirrico, per esempio, può servire come fonte di energia in assenza di adeguate quantità di glucosio nella cellula (azione insulino mediata). I corpi chetonici, tuttavia, hanno un basso pKa e quindi comportano con facilità l'instaurarsi di acidosi metabolica con anion gap aumentato. Inoltre tutti i chetoni, ma in particolare l'acido β -idrossibutirrico, inducono nausea e vomito, andando così ad aggravare la perdita di liquidi e di elettroliti che già esiste nella chetoacidosi diabetica.

Quando i chetoni accumulatisi nell'organismo superano la capacità del corpo di utilizzarli, vengono eliminati attraverso le urine (chetonuria).

L'organismo in una fase iniziale può tamponare questa acidosi metabolica tramite il sistema tampone del bicarbonato, ma questo sistema tampone viene ad essere rapidamente sopraffatto e pertanto altri meccanismi debbono entrare in gioco nel tentativo di compensare l'acidosi. Uno di questi meccanismi è l'iperventilazione, la cui funzione è quella di abbassare la concentrazione di anidride carbonica (di solito $<40\text{mmHg}$) nel sangue, il che induce una forma di compenso nota come alcalosi respiratoria. Questa iperventilazione, nella sua forma estrema, giustifica la comparsa della respirazione di Kussmaul (atti respiratori rapidi e profondi). Aumenta, inoltre, l'osmolarità plasmatica, con sofferenza delle cellule del SNC: quando supera 330 mosm/kg si instaura il coma, aggravato dalla condizione di acidosi, la quale ha anche effetto vasodilatatorio, inotropo negativo, cronotropo positivo che, associati alla deplezione di volume, provocano rischio di collasso cardiocircolatorio.

L'American Diabetes Association ha classificato la DKA in tre stadi:

- Lieve: pH ematico compreso tra 7,25 e 7,30; $\text{HCO}_3^- < 15-18\text{ mmol/l}$; clinicamente il soggetto si presenta vigile.
- Moderato: pH 7-7,25; HCO_3^- tra 10 e 15 mmol/l; è presente lieve sonnolenza.
- Grave: $\text{pH} < 7$; $\text{HCO}_3^- < 10\text{ mmol/l}$; presenza di stupor o coma.

Una temibile complicanza del DKA è l'edema cerebrale: può essere il risultato di una terapia reidratante infusiva eccessivamente vigorosa, anche se spesso si sviluppa prima che sia stato instaurato un trattamento di questo genere¹⁵.

Ad oggi l'esatta patogenesi dell'edema cerebrale in corso di chetoacidosi diabetica resta scarsamente compresa¹⁶. Questo colpisce con maggiore frequenza i soggetti che presentano una chetoacidosi diabetica grave e coloro che sono al primo episodio di DKA. Alcuni possibili fattori alla base dello sviluppo dell'edema cerebrale sono la disidratazione, l'acidosi e le

concentrazioni molto basse di biossido di carbonio. Si deve inoltre tenere presente che, l'aumento del livello di infiammazione e coagulazione può, insieme a questi fattori, causare un ridotto afflusso di sangue a diverse zone del cervello, il quale poi (in concomitanza con l'esecuzione della terapia infusiva volta al ripristino dei liquidi corporei) si imbibisce e va incontro ad edema. Il rapido rigonfiamento del tessuto cerebrale, porta ad aumento della pressione intracranica ed in ultima analisi anche, eventualmente, alla morte.

In alcuni casi, dopo una fase di esordio dei sintomi clinici, abbiamo un'interruzione della sintomatologia stessa: questo periodo è detto "luna di miele" e dura per alcuni mesi, dopodiché le problematiche si ripresentano e permangono a lungo termine, portando in definitiva al diabete conclamato. L'iperproduzione compensatoria di insulina da parte delle cellule β rimaste ancora vitali è la spiegazione del fenomeno.

DIAGNOSI

La diagnosi di diabete, qualunque sia la sua tipologia, secondo le linee guida ADA (American Diabetes Association) si può compiere in tre modi: determinando la glicemia a digiuno, tramite l'esecuzione di un carico orale di glucosio o con la valutazione dell'emoglobina glicata (HbA1c). In condizioni normali, la glicemia misurata sul plasma venoso dopo almeno 8 ore di digiuno deve essere inferiore a 100 mg/dl. Una glicemia eguale o superiore a 126 mg/dl consente di formulare la diagnosi di diabete. Glicemie comprese fra 100 e 125 mg/dl definiscono una condizione che, pur essendo anomala, non è ancora diabete e che, perciò, viene semplicemente definita "alterata glicemia a digiuno".

Un valore di HbA1c $>6,5\%$ è diagnostico di diabete, normale se $<5,7\%$, un valore tra $5,7\%$ e $6,5\%$ è invece indicativo di alterata glicemia a digiuno.

Il carico orale di glucosio viene eseguito assumendo la mattina, a digiuno, 75 g di glucosio e determinando la glicemia sia prima della assunzione del

carico sia a distanza di 2 ore. In condizioni normali, la glicemia due ore dopo il carico deve essere inferiore a 140 mg/dl. Valori eguali o superiori a 200 mg/dl fanno porre la diagnosi indiscussa di diabete, mentre valori intermedi fra 140

e 199 mg/dl indicano una condizione patologica che non è ancora diabete e alla quale viene data la definizione di “alterata tolleranza al glucosio”. E’

implicito che, qualora si ricorra inizialmente alla misura della glicemia a digiuno, laddove si riscontri la presenza di una glicemia anomala, compresa fra 100 e 126 mg/dl, è necessario procedere con l’esecuzione di un test di carico.

Di solito, soprattutto in caso di riscontro di valori anomali di glicemia a digiuno, il test va ripetuto per avere una conferma del valore riscontrato.

Sia l’“alterata glicemia a digiuno” sia l’“intolleranza al glucosio” meritano l’appellativo di pre-diabete, perché entrambe predispongono, se non corrette da una adeguata terapia, all’insorgenza di diabete e delle complicanze micro e macrovascolari, aterosclerotiche e cardiovascolari¹⁷.

Criteri diagnostici per diabete mellito e intolleranza al glucosio*

Test	Normale	Intolleranza al glucosio	Diabete
Glicemia basale a digiuno (mg/dL [mmol/L])	< 100 (< 5,6)	100-125 (5,6-6,9)	≥ 126 (≥ 7,0)
Test di tolleranza orale al glucosio (mg/dL [mmol/L])	< 140 (< 7,8)	140-199 (7,8-11,0)	≥ 200 (≥ 11,1)
HbA1C (%)	< 5,7	5,7-6,4	≥ 6,5

*Vedi anche [American Diabetes Association](#): Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 41: Supplement 1: S1-S158, 2018.

HbA1C = Hb glicosilata.



© 2019 Merck Sharp & Dohme Corp., una consociata di Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA

COMPLICANZE

Le conseguenze più temibili del diabete, però, sono quelle a lungo termine, dettate in particolar modo da un'inadeguata compliance alla terapia e da un mancato controllo costante della glicemia:

–microangiopatia (nefropatia, retinopatia, neuropatia)

–macroangiopatia (coronaropatia, vasculopatia periferica e cerebrale).

Inoltre abbiamo:

–dislipidemia

–complicanze infettive

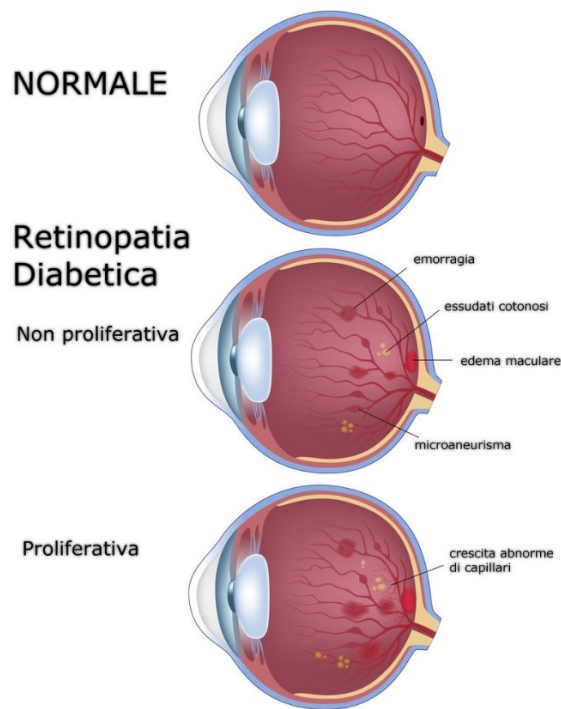
–alterazioni idroelettrolitiche.

–ipoglicemia (questa è una complicanza della terapia del diabete, che è molto frequente e può addirittura essere mortale).

Queste ultime sono determinate da molteplici fattori, i quali determinano un danno cronico vascolare: glicosilazione delle proteine del siero con produzione di AGE (prodotti avanzati di glicosilazione enzimatica), produzione di anioni superossido, attivazione della PKC, accelerazione della via dei polioli (con eccesso di fruttosio che altera le normali reazioni di ossidoriduzione), stress ossidativo, danno tossico portato dall'iperglicemia cronica¹⁸.

Tutte queste condizioni sono molto più frequenti e importanti nei pazienti diabetici tipo 2, ma non possono essere trascurate neanche nei pazienti diabetici tipo 1 per l'importanza delle conseguenze e per il rischio comunque presente anche in questa affezione.

La microangiopatia consiste in una lesione cronica, progressiva e degenerativa, orchestrata dai meccanismi suddetti, la quale determina alterazioni in alcuni organi in particolare: occhio (retinopatia diabetica), rene (nefropatia diabetica), SNP (neuropatia diabetica), oltre che determinare ritardi di cicatrizzazione delle ferite, infezioni e concorrere alla generazione del cosiddetto "piede diabetico".



La retinopatia diabetica è la principale causa di cecità negli USA tra 20 e 74 anni; dopo 20 anni di patologia, la stragrande maggioranza dei pz diabetici tipo1 presentano gradi variabili di questa condizione: criteri critici di valutazione della sua evoluzione sono infatti la durata e il compenso del diabete stesso.

Esistono due forme:

- _semplice
- _proliferante.

La tipologia semplice si caratterizza per la comparsa al polo posteriore di microaneurismi, emorragie, essudati cotonosi, ma anche molli o duri, anomalie del calibro venoso. Tipicamente compaiono aree non perfuse in media periferia (con evidenza fluorangiografica) ed edema maculare, a sua volta focale o diffuso che ne tempo tende a diventare di aspetto cistoide.

La forma proliferante, invece, presenta uno sviluppo di tessuto fibrovascolare, da reazione ipossica, in vari stadi: sul piano retinico (fusi neovasi sul piano retinico in corrispondenza degli incontri arterovenosi), sulla papilla ottica, nel gel vitreale; segue la fase di cicatrizzazione ed infine lo stage delle complicanze con cataratta (la quale può prescindere

dalla retinopatia e presentarsi autonomamente e regredire in seguito ad un buon controllo glicemico), distacchi regmatogeni, rubeosi iridea, glaucoma, atrofia del bulbo. Una volta instaurata la patologia proliferante, il decorso è inevitabile¹⁹.

La nefropatia diabetica è caratterizzata da stretta relazione col controllo glicemico, interessamento per lo più glomerulare, proteinuria, riduzione del filtrato (GFR), elevato rischio di evoluzione verso IR terminale, rischio cardiovascolare associato. Il 40% dei soggetti affetti da DM1 dopo 5-10 anni di malattia inizia a manifestare microalbuminuria (30-300mg/die) la quale corrisponde allo stadio 2 della nefropatia. I meccanismi dismetabolici evidenziati sopra, insieme alle alterazioni emodinamiche determinano produzione di citochine proinfiammatorie (TGF- β , PDGF, angiotensinall) che insieme all'ipertensione arteriosa che spesso questi pazienti manifestano, portano ad un'accentuazione del danno. Dal punto di vista anatomopatologico si ritrova ispessimento della MBG (membrana basale glomerulare), espansione mesangiale, perdita dei podociti, alterazioni del filtro, con in definitiva danno sclerotico ed essudativo che esita in proteinuria.

Classicamente la nefropatia diabetica si classifica in 5 stadi²⁰:

- lievi e non specifiche alterazioni alla MO e ispessimento GBM e ME
- lieve espansione mesangiale
- grave espansione mensangiale
- sclerosi nodulare (noduli di Kimmelstiel-Wilson)
- glomerulosclerosi diabetica avanzata.

A questa classificazione vanno poi associati i danni vascolari e tubulo-interstiziali.

La storia clinica inizia con un aumento del GFR, segue la comparsa di episodi di microalbuminuria (30-300mg/24h). La microalbuminuria col peggiorare della situazione diventa persistente e diviene macroalbuminuria (>3g/24h) con inoltre aumento della PA. Il GFR, intanto, inizia a calare fino all'uremia con quindi evoluzione terminale in

insufficienza renale cronica terminale con spesso anche necessità di dialisi²¹.

Importante è anche la neuropatia diabetica. Questi pazienti presentano quadri di parestesie periferiche per via del danno assonale a ritroso tipico di questa condizione, che determina delle polineuropatie sensitive (o più raramente sensitivo-motorie) simmetriche distali lunghezza dipendenti (più rare altre forme neuropatiche). Oltre alle parestesie abbiamo formicolii, iperalgesia, allodinia. La coesistenza, purtroppo frequente, di microangiopatia e neuropatia concorre nel determinare una delle condizioni più invalidanti per i pazienti diabetici: il piede diabetico²².



La neuropatia può, inoltre, presentarsi sotto forme alternative: una mononeuropatia craniale (specialmente del III nervo cranico), l'amiotrofia di Garland, radiculopatie del tronco oppure mononeuropatie compressive. La macroangiopatia consiste in un'alterazione dei grossi vasi sanguigni, che comporta la tendenza a sviluppare aterosclerosi più precocemente e più intensamente di quanto non si verifichi nella popolazione non affetta da questa condizione.

Come la microangiopatia, anch'essa è legata a dismetabolismi come l'accumulo di AGE, glicazione delle LDL e così via, rappresentando un importante fattore di rischio delle malattie cardiovascolari, quali coronaropatie, ictus, angina pectoris, infarto del miocardio e arteriopatia periferica.

CATEGORIE DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEI PAZIENTI CON DIABETE^a

RISCHIO MOLTO ALTO

Pazienti con diabete mellito e malattia cardiovascolare conclamata

- con danno d'organo^b
- con tre o più fattori maggiori di rischio^c
- diabete mellito di tipo 1 con insorgenza precoce e di lunga durata (>20 anni)

RISCHIO ALTO

Pazienti con diabete mellito di durata >10 anni senza danno d'organo più qualsiasi altro fattore di rischio

RISCHIO MODERATO

Pazienti giovani (DM di tipo 1 di età <35 anni o DM di Tipo 2 di età <50 anni) con DM di durata <10 anni, senza altri fattori di rischio

L'ipoglicemia, infine, è una temibile complicanza dovuta, nel diabete tipo 1, più spesso ad errori iatrogeni di somministrazione insulinica, errori di posologia, non compenso glicemico in condizioni di maggior necessità, malnutrizione. I sintomi sono di tipo neuroglicopenico e secondari all'attivazione adrenergica:

–se la glicemia cala rapidamente prima si manifestano i sintomi di attivazione adrenergica con cardiopalmo, sudorazione, ansietà, fame, tremore, pallore;

–se la glicemia, invece, cala lentamente si mostrano prima quelli neuroglicopenici con cefalea, affaticamento, disturbi visivi, convulsioni, ipotermia fino a coma (coma ipoglicemico) e morte.

I pazienti diabetici possono avere grossi deficit neuropatici, e quindi mancare completamente quest'ultime manifestazioni.

La diagnosi si media con il riscontro della triade di Whipple: glicemia <45mg/dl, segni e sintomi ipoglicemici e regressione dei sintomi dopo somministrazione di glucosio⁶.

PREVENZIONE

Molti sono stati, nel tempo, i tentativi di prevenzione del diabete mellito di tipo 1, ma non si sono mai avuti risultati degni di nota e si registrano anzi fallimenti, come quello degli studi condotti dal Diabetes Prevention Trial–

type 1 sulla somministrazione di insulina alle persone con elevati fattori di rischio²³.

TERAPIA

Il diabete tipo 1 è una malattia tipica dell'età giovanile, ma data le caratteristiche di cronicità e inguaribilità, diventa una condizione con la quale i pazienti devono convivere per tutta la loro vita. Le persone affette, al giorno d'oggi, possono sfruttare la tecnologia (rilevatori in continuo sottocute della glicemia, microinfusore di insulina, telemedicina) e per questo il controllo glicemico, fondamentale per controllare la patologia, è diventato più semplice e alla portata di tutti.

La terapia farmacologica per questi soggetti è imprescindibile e si basa su forme ricombinanti di insulina umana, ormai disponibili da diversi decenni (1982). Il protocollo classico di cura è il basal bolus, cioè associare ad una insulina cosiddetta "lenta" (con una cinetica senza picchi e di lunga durata come l'insulina glargina, la detemir, la deglutec) un'insulina "rapida" (picco rapido, brevissima latenza e rapido esaurimento come lispro, aspart) ai pasti, per ottenere un controllo nelle 24h ideale. Il target glicemico varia in base alle caratteristiche del paziente, ma si attesta in un range che va da 6,5 a 8,2 di HbA1c%. Il dosaggio insulinico viene stabilito dall'endocrinologo, che in base alle caratteristiche anatomiche, patologiche, antropometriche e di pregresse terapie che il paziente ha seguito sceglierà un valore compreso tra 0,1 e 1UI/kg di insulina: la posologia risultante viene divisa a metà, cosicché ne venga somministrata una metà come forma lenta, in unica somministrazione serale, e l'altra metà come forma rapida, come somministrazione in boli ai pasti, con eventuali successivi aggiustamenti²⁴.

La somministrazione del farmaco avviene con iniezioni sottocutanee con ago dedicato: esistono "penne" precaricate con la giusta dose, siringhe

preriempte oppure i microinfusori: sono dispositivi intelligenti che somministrano insulina in modo continuo ed automatico, in risposta ai livelli glicemici del paziente. Siamo ancora lontani da un vero e proprio “pancreas artificiale” perchè tutti richiedono un fine controllo oltre che del medico anche del paziente: abbiamo forme con sensore, gestore dell’algoritmo e infusore dotato di serbatoio in grado di sospendere la somministrazione in caso di ipoglicemia; forme che somministrano durante la giornata l’insulina basale ma necessitano, ai pasti, che il paziente comunichi alla macchina i g di carboidrati ingeriti per calcolare il bolo; forme biormonali che somministrano anche glucagone. In linea di massima il futuro è comunque tutto in questo senso, verso cioè il pancreas intelligente artificiale.

Sicuramente, soprattutto negli ultimi anni, si è capito, tramite diversi studi e ricerche, quanto l’esercizio fisico aiuti questi pazienti nel controllo della glicemia: un’attività fisica adeguata e una dieta corretta ed equilibrata possono ridurre le richieste di insulina per una migliore gestione del metabolismo glucidico ed energetico, quindi, specialmente per i giovani, l’attività fisica è ritenuta fondamentale.

Nella comunità medica attuale, qualora si presenti un paziente diabetico, a prescindere che sia giovane o adulto, è prassi consigliare sport a basso impatto cardiovascolare: lunghe passeggiate, corse leggere, ciclismo tendenzialmente in piano, evitando assolutamente sport a maggior tasso di stress come il sollevamento pesi, la velocità, l’ HIIT (high intensity interval training).

SPORT E DIABETE

I casi di persone con diabete tipo 1 diventati agonisti ed eccellenze nel proprio sport non mancano: Gary Hall Jr vinse 5 ori olimpici nel nuoto di velocità (50 m e staffetta 4x100m) tra Sydney 2000 e Atene 2004; il

canottiere Steve Redgrave vinse 5 ori consecutivi tra le olimpiadi del 1984 e il 2000; il tennista Arthur Ashe vinse 3 Slam; per finire a calciatori famosi come Borja Mayoral (cresciuto nel Real Madrid e attualmente alla Roma) fino al fenomenale Paul Scholes, colonna del Manchester United anni 90' e 00', considerato uno dei centrocampisti più forti e completi di tutti i tempi. Molto significativo, anche per l'età dell'atleta, è il caso di Delaney Wade, 15enne statunitense che quest'anno ha partecipato ai NoBull CrossFit Games 2021, la competizione di CrossFit più importante al mondo (CrossFit è uno sport nel quale coesistono varie discipline: nuoto, corsa, arrampicata, sollevamento pesi, ginnastica, vogatore, ecc mischiati in modo tale da determinare intensi e duri workout che mettono alla prova gli atleti in tutte le condizioni) nella categoria teen14-15 piazzandosi al 12° posto, assicurandosi il titolo di "12° teenager femmina più in forma del mondo".

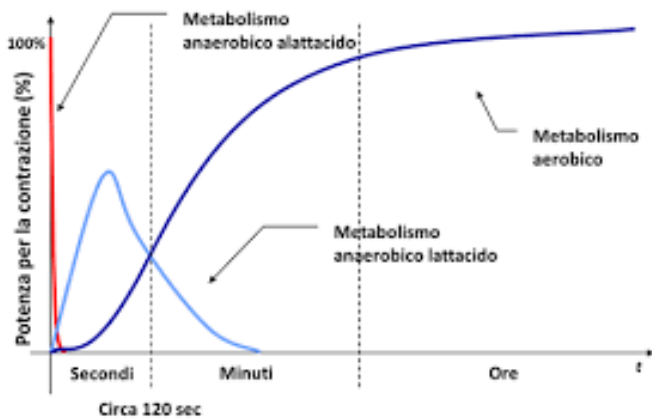
Un altro esempio, che si pone inoltre l'obiettivo di migliorare la cultura su questa malattia, è il Team Novo Nordis: si tratta della prima squadra al mondo di ciclisti professionisti con diabete che ha partecipato alla Milano-Sanremo e ha visto anche due giovani atleti italiani farne parte, Andrea Peron, 32 anni padovano, e Umberto Poli, 24 anni veronese.

Tutti i soggetti che svolgono attività fisica, dal soggetto anziano che passeggia sul lungomare, all'agonista, durante lo svolgimento della stessa ed in base al tipo di sforzo compiuto, utilizzano dei sistemi energetici differenti, i quali non sono dipartimenti stagni ma intervengono simultaneamente, si sovrappongono e si sostituiscono in modo omogeneo e ordinato:

- metabolismo anaerobico alattacido
- metabolismo anaerobico lattacido
- metabolismo aerobico.

Il primo utilizza, in assenza di ossigeno e senza produzione di lattato, come fonte di energia il CP (creatinfosfato), fisiologicamente presenti in basse quantità nei muscoli, per produrre ATP. E' il responsabile della

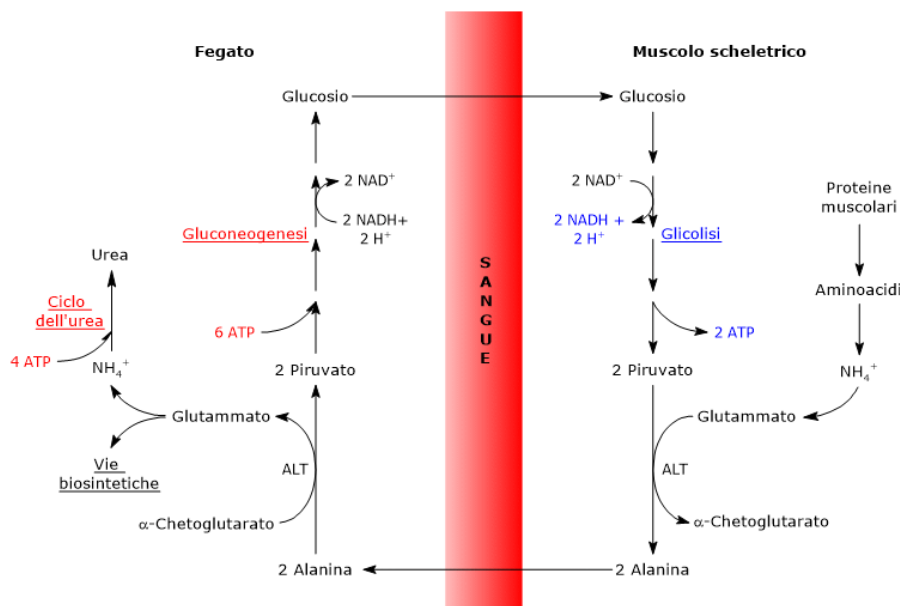
<i>Tempo</i>	<i>attività motoria</i>	<i>qualità della prestazione</i>
Fino a 10"	Anaerobica alattacida	Alta
Fino a 45"	Anaerobica lattacida	medio-alta
Fino a 4'	<i>Cala l'attività anaerobica lattacida e aumenta l'attività aerobica</i>	<i>medio-bassa</i>
Oltre i 4'	<i>Prevale l'attività aerobica</i>	<i>bassa</i>



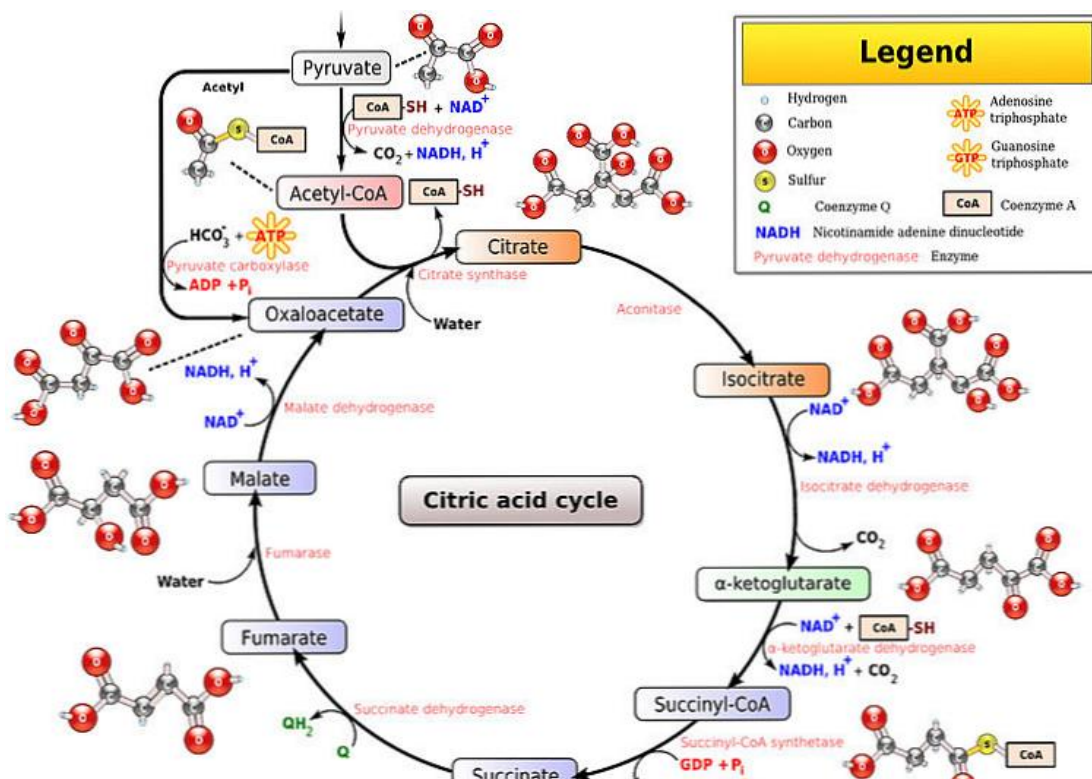
produzione di energia negli sforzi di brevissima durata (max 15") in cui dobbiamo sviluppare una potenza massimale o submassimale (powerlifting, weightlifting, salti, scatti, ecc).

Anche il secondo tipo produce energia in assenza di ossigeno, ma questa volta con la produzione di acido lattico (se rimane nei muscoli) o lattato (se in circolo). Sfrutta la glicolisi anaerobica per produrre ATP dal glucosio, entra in gioco dopo il primo e dura per circa 2'. La formazione di energia presuppone, appunto, che in assenza di ossigeno si formi anche acido lattico a partire dal piruvato; proprio questo è il fattore limitante: oltre i 60"-90" di esercizio ad intensità altissima, dove si sono succeduti metabolismo anaerobico alattacido e lattacido, l'atleta non potrà sostenere quello sforzo, quindi dovrà abbassare l'intensità, andando verso il terzo tipo di sistema energetico, o interromperlo del tutto. In presenza, poi, di O₂ l'80% del lattato può essere riconvertito a piruvato (staccando un H⁺) riottenendo piruvato che può entrare nel ciclo di Krebs per formare ATP; mentre il 20%, nel fegato grazie al ciclo di Cori, torna ad essere glucosio. Questo sistema energetico è molto sfruttato durante l'allenamento ad intervalli HIIT, per esempio, dove abbiamo finestre di lavoro da pochi minuti, ripetute più volte, intervallate da un recupero.

Infine, analizziamo l'ultimo sistema energetico, cioè l'aerobico: esso utilizza ossigeno, ed è in grado di sostenere sforzi di medio/bassa intensità per periodi anche molto prolungati. Sfrutta sia i carboidrati (glicolisi aerobica per esercizi intensi di durata media, cioè dai 2' ai 15') ma anche i lipidi (lipolisi aerobica per sforzi blandi di lunga durata, cioè



oltre i 15–20’); entrambe le vie producono acetilCoA, il quale infine entra nel ciclo di Krebs per produrre elevate quantità di energia.



Questo sistema, ovviamente, è quello maggiormente sfruttato classicamente dai pazienti diabetici tipo 1, svolgenti per lo più attività fisiche a bassa intensità per un periodo di tempo medio / lungo²⁵.

Prendendo come riferimento un attività massimale queste sono le % di intervento dei vari sistemi:

Durata attività	% anaerobica	% aerobica
0-15"	88	12
0-30"	73	27
0-45"	63	37
0-60"	55	45
0-90"	44	56
0-120"	37	63
0-180"	27	73
0-240"	21	79

L'ACSM²⁶ ha pubblicato le linea guida per l'esercizio fisico nei pazienti affetti da DM1, in cui raccomanda un esercizio di 20-45 minuti a un'intensità del 40-60% del consumo massimo di ossigeno ($\dot{V}O_2\text{max}$) almeno 5-7 volte a settimana, o giornalmente se effettuato a bassa o media intensità.

Nonostante, quindi, la comunità scientifica converga verso questa direzione, non ci sono evidenze che per diabetici tipo 1, ben controllati e compensati, l'esercizio fisico di lunga durata a bassa intensità (che sfrutta, quindi, maggiormente il metabolismo aerobico) abbia maggiori benefici di un esercizio maggiormente tassante e stressante per la pompa cardiaca (che sfrutta, appunto, più un metabolismo anaerobico).

Innanzitutto, "Risk factors of hypoglycaemia in type 1 diabetes individuals during intensive sport exercise"²⁷ dimostra che l'ipoglicemia dopo lo sport, condotto ad alta intensità, in pazienti compensati, è improbabile, fattore rassicurante dato che uno dei rischi maggiori per i pazienti diabetici in terapia è la crisi ipoglicemica; questo eventuale rischio, inoltre, determina nei soggetti una certa riluttanza allo svolgimento di attività fisica intensa, dunque questa rassicurazione è determinante.

La maggior parte degli studi tra cui “The effect of resistance versus aerobic training on metabolic control in patients with type-1 diabetes mellitus”²⁸, sembrerebbe dimostrare che nessuno dei due tipi di esercizi sia in grado di migliorare l’HbA1c%, ma migliorano il profilo lipidico (abbassamento LDL, colesterolo totale, trigliceridi, aumento HDL), abbassano il peso, diminuiscono la necessità di insulina, migliorano il profilo pressorio, diminuiscono ovviamente il rischio cardiovascolare²⁹.

Oltre all’esercizio in sé, la formulazione ad HIIT potrebbe essere in grado di favorire il rilascio, a distanza di tempo, di ormoni dello stress (cortisolo, glucagone, GH per esempio) ma anche neurotrasmettitori (come norepinefrina) che da un lato proteggerebbero dall’ipoglicemia, dall’altro aumentano però la disponibilità di glucosio (essendo fattori controregolatori) con possibili effetti negativi sul controllo glicemico. In realtà^{30,31} si è notato che l’esercizio fisico intenso potrebbe aumentare la sensibilità di quei recettori insulinici fondamentali per la gestione della risposta all’ormone (esogeno) ipoglicemizzante: in sostanza si ha maggior presenza di zuccheri (glucosio) nel sangue, ma che possono però essere gestiti in maniera più efficace. Abbiamo, infatti, aumentata espressione e reclutamento di GLUT4 (trasportatore del glucosio nei muscoli), aumento del letto vascolare muscolare e conseguentemente aumento del flusso ematico in questi distretti.

Diventa quindi fondamentale la corretta gestione della terapia insulinica pre performance: non eccedere per il rischio di ipoglicemia ed inibizione dell’utilizzo di fonti energetiche alternative come gli acidi grassi; ma neanche lesinare per il rischio di iperglicemia, che non permetterebbe la corretta utilizzazione delle risorse, e di acidosi.

La letteratura scientifica, comunque, discretamente ricca per pazienti con diabete tipo 2, è scarsa per il tipo 1 che necessiterebbe maggior attenzione scientifica³².

In particolare, c’è una grande discordanza tra i diversi studi, non riuscendo ad arrivare ad una conclusione definitiva. Questo probabilmente per via

del basso numero di pazienti reclutati, per la difficoltà di valutazione degli outcomes a lungo termine, per la complessità nel seguire anche dal punto di vista nutrizionale e della vita quotidiana i soggetti e probabilmente anche per via di un bias intrinseco di tanti di questi studi: viene, infatti, utilizzata la sola HbA1c% come misura del controllo glicemico a lungo termine; questa potrebbe, però, non essere il parametro migliore. A tal fine potrebbe essere più adatto lo studio della variabilità glicemica (attraverso la misura di indici adatti): alcune ricerche²⁹ dimostrano infatti che in soggetti sportivi l'emoglobina glicata non migliora, ma la variabilità diminuisce in pazienti allenati confronto a sedentari. In definitiva, seppure preliminari, questi dati sostengono l'ipotesi che con i sistemi di terapia e controllo oggi a nostra disposizione, praticare sport ad alta intensità e frequenza è un elemento favorevole al controllo glicemico medio, in termini anche di stabilità a lungo termine della stessa.

Lo scopo di questa ricerca è quindi valutare quale attività abbia i maggiori benefici prendendo in considerazione volontari diabetici tipo 1 sottoposti ai due tipi di allenamento: attività ad alta intensità ad intervalli ed esercizio fisico continuo moderato.

OBIETTIVO DELLO STUDIO

Obiettivo dello studio è valutare se esista una qualche differenza significativa, in acuto, sul controllo glicemico e sulla necessità di insulina, nei pazienti svolgenti i due diversi tipi di esercizio e, dunque, se sia lecito continuare a suggerire ai diabetici tipo 1, giovani e ben compensati, un esercizio fisico tipo "lungo lento", oppure se sia maggiormente conveniente indicare uno sforzo maggiormente intenso e meno prolungato.

In particolare è stato monitorato l'andamento della glicemia durante l'allenamento e nell'ora successiva; le unità di insulina utilizzate nel giorno dello sforzo e in quello seguente confronto alla norma. Ciò che abbiamo

valutato è come vari il controllo glicemico e la necessità di insulina in soggetti sottoposti a sforzo puramente aerobico e in quelli sottoposti ad un'attività con importante componente anaerobica.

Lo scopo di questo studio, e più in generale di tutta la ricerca scientifica riguardante diabete e sport, è quello di fornire indicazioni cliniche per modificare i parametri dell'attività fisica rendendo la stessa efficace e sicura, oltre che per garantire un miglioramento del compenso di questi soggetti.

Sottolineiamo che questa ricerca prende in esame persone che non svolgono sport dal punto di vista agonistico, ma solo ricreativo.

MATERIALI E METODI

SOGGETTI

Lo studio ha preso in esame 6 pazienti diabetici tipo 1 seguiti presso l'unità di Endocrinologia e Diabetologia del DIMI dell'IRCCS San Martino di Genova.

I soggetti, per prendere parte allo studio dovevano essere in possesso delle seguenti caratteristiche:

- età compresa tra i 21 e 32 anni;
- buon compenso glicemico ($6,9 < \text{HbA}_{1c} \% < 8$);
- essere in terapia insulinica sostitutiva;
- avere un background sportivo medio (attività fisica pretest media di 150 minuti/settimana);
- qualsiasi sesso;



- essere dotati di rilevatore in continuo della glicemia (tipo FLASH o similari);
- avere un BMI (body mass index) compreso tra 19 e 25.

Classificazione	BMI (kg/m ²)
Sottopeso	< 18.5
Normopeso	18.5 - 24.9
Sovrappeso	≥ 25.0
pre-obeso	25.0 - 29.9
obeso classe I	30.0 - 34.9
obeso classe II	35.0 - 39.9
obeso classe III	≥ 40.0

Vengono esclusi pazienti in condizioni cliniche a rischio.

Tre dei sei soggetti, per motivazioni diverse, sono venuti meno all'impegno e/o non hanno completato il training, quindi i volontari effettivi sono rimasti tre; questi sono stati randomizzati in due gruppi:

- un gruppo ha svolto un protocollo di corsa da 25' continuativi al 65% della FC max calcolata con l'esame iniziale (moderate continuous training) a cui ha preso parte un volontario;

- l'altro gruppo ha svolto un protocollo sempre di corsa ma strutturato ad HIIT con 4' di lavoro all' 85–95% di FC max per quattro volte, intervallati da recupero attivo di 3' al 50–70% della FC max (HIIT, high intensity interval training) a cui hanno preso parte due volontari.

Lo studio è stato creato in modo da sottoporre i due gruppi ad uno stesso volume di lavoro (25'), ma lavorando in modo diverso sull'intensità e sulla risposta cardiopolmonare:

- il gruppo del primo protocollo, in linea di massima, ha sfruttato quasi esclusivamente il sistema energetico aerobico, in particolare i substrati energetici prevalentemente bruciati sono stati i lipidi;

–il gruppo impegnato nel secondo protocollo si è servito maggiormente del sistema anaerobico, almeno nei primi 1–2' di lavoro, dove la glicolisi anaerobica la fa da padrona con accumulo di lattato, per poi lasciare il passo al sistema aerobico.

TEST INIZIALE (CPET)

Prima di iniziare lo studio tutti i volontari sono stati sottoposti al test per la determinazione del loro Vo_{2max} (indicatore del massimo consumo di ossigeno) e della massima frequenza cardiaca, al cicloergometro con protocollo CPET (test incrementale cardiopolmonare).

Tutti, durante lo studio e durante il test, sono stati equipaggiati con fascia toracica con cardiofrequenzimetro e cardiofrequenzimetro da polso per il monitoraggio del battito cardiaco.

Il test preliminare ha sfruttato un cicloergometro, con resistenza prestabilita. Si è partiti con 3' di riscaldamento seguiti dall'inizio del test vero e proprio ad una potenza di 40W, aumentando ogni minuto di 20W



fino all'esaurimento, dove si è venuto a determinare il massimo consumo di ossigeno e la FC max (visualizzata tramite il cardiofrequenzimetro). La frequenza di pedalata è stata costante durante tutto l'esercizio, ad un valore maggiore o uguale a 50 RPM.

Al termine, il soggetto ha continuato a pedalare per altri 3' in modo da poter terminare in sicurezza l'esame.

Durante la valutazione il tester è stato collegato, tramite una maschera oronasale stagna, ad un metabolimetro in grado di rilevare gli scambi gassosi di O₂ e CO₂, in modo da dimostrare la relazione esistente formando 2 curve visibili sullo schermo di un PC e determinando il Vo₂max³³.

PARAMETRI DI VALUTAZIONE

Durante gli allenamenti ai soggetti è stata monitorata la glicemia in continuo da remoto, sfruttando il sensore di cui sono provvisti.

Sono state inoltre monitorate le U (unità) insuliniche utilizzate dai soggetti nel giorno di allenamento e nel giorno successivo.

Il rilevatore in continuo della glicemia FGM (flash glucose monitoring), in questo caso modello Freestyle, di cui sono dotati questi pazienti, viene impiantato sotto la cute della porzione laterale del braccio. A differenza dei CGM (continuous glucose monitoring) che leggono continuamente i livelli glicemici, questi danno una risposta solamente nel caso il device esterno elettronico (che può essere lo smartphone dell'individuo oppure uno strumento rilasciato dall'azienda produttrice) venga passato sul sensore cutaneo, riducendo alle necessità del paziente il numero di rilevazioni; l'apparecchio registra comunque la glicemia ogni 5' per determinare la curva glicemica. Questo strumento è offerto gratuitamente dal SSN a tutti i pazienti diabetici tipo 1, resiste all'acqua e agli urti, deve essere sostituito ogni 4 settimane. E', inoltre, collegato da remoto con i server ospedalieri, in modo che il medico possa tener traccia dell'andamento del compenso glicemico del paziente in tempo reale.

ALLENAMENTI

I volontari hanno svolto gli allenamenti presso Villa Gentile a Genova, seguiti dal sottoscritto e dal team di ricercatori e studenti di Scienze Motorie per assicurare la massima sicurezza e corretta gestione dello sforzo, oltre che il rispetto di tutte le normative relative al Covid-19.

Non è stata fornita nessuna limitazione dietetica o di stile di vita ai volontari, in modo da poter analizzare quale allenamento possa essere più vantaggioso.

Questo piccolo studio pilota ha seguito i volontari in tre allenamenti ciascuno, per un totale di tre attività MCT e sei attività HIIT.

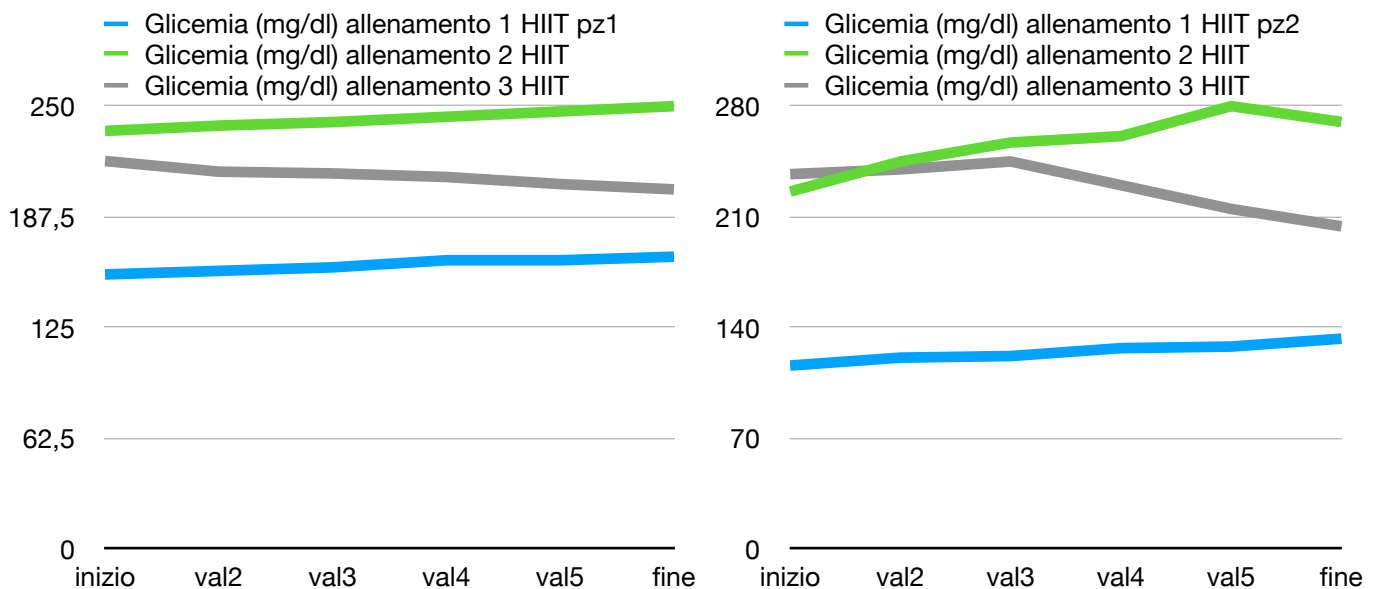
DESCRIZIONE

Tramite il test preliminare abbiamo individuato la massima frequenza cardiaca di ciascun volontario (media 175bpm, range 168-185bpm). Successivamente li abbiamo randomizzati nei due gruppi: MCT e HIIT.

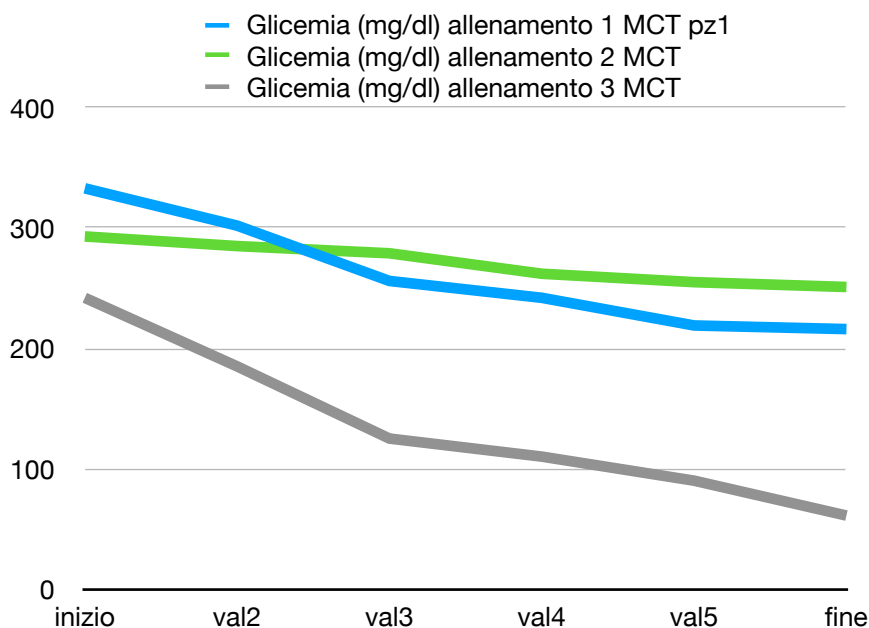
Soggetti	Tipo di esercizio	MHR (BPM)	FC da mantenere durante l'esercizio (BPM)
n.1	MCT	176	120-130
n.2	HIIT	185	165-175 nei 4' di lavoro 110-120 nei 3' di recupero
n.3	HIIT	170	155-165 nei 4' di lavoro 100-110 nei 3' di recupero

La glicemia dei pazienti che hanno svolto l'attività HIIT nel 66,67% dei casi è aumentata, mediamente del 11,65% (19,5/5,9). Considerando anche il 33,33% delle volte nelle quali è diminuita, abbiamo avuto comunque un aumento medio del 4,23% (19,5/-13,9), il quale non ha fatto altro che confermare le indicazioni che si trovano in letteratura: lo sforzo anaerobico per motivi poco chiari (probabilmente di natura ormonale, in

particolare per lo stress derivante da un'attività che mette sotto pressione il sistema cardiorespiratorio, ma anche metabolico, tende ad aumentare i livelli di glucosio nel sangue, favorito anche dall'ambiente insulinico carente tipico del paziente diabetico tipo 1.

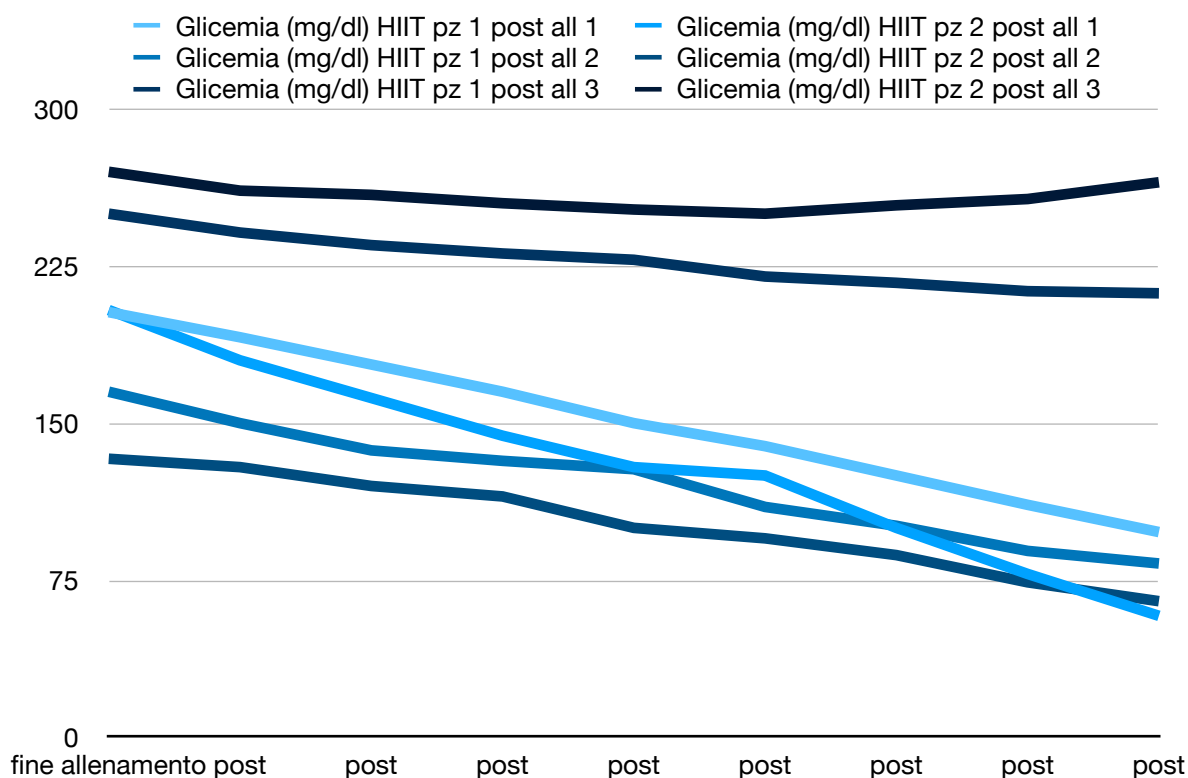


Nonostante l'esiguo numero di dati a disposizione per quanto riguarda il gruppo che ha eseguito l'attività MCT, questa ha dimostrato nel 100% dei casi una diminuzione dei livelli glicemici (-41,4% con un range da -74,8/-14,3), con anche in questo caso una conferma dei dati della letteratura e della pratica clinica: l'esercizio aerobico provocava un costante e più evidente abbassamento della curva glicemica.



Tipo allenamento	Variazioni % glicemia inizio-fine allenamento
HIIT 1	6,5%
HIIT 2	5,9%
HIIT 3	-7,3%
HIIT 4	14,7%
HIIT 5	19,5%
HIIT 6	-13,9%
MCT 1	-35,1%
MCT 2	-14,3%
MCT 3	-74,8%

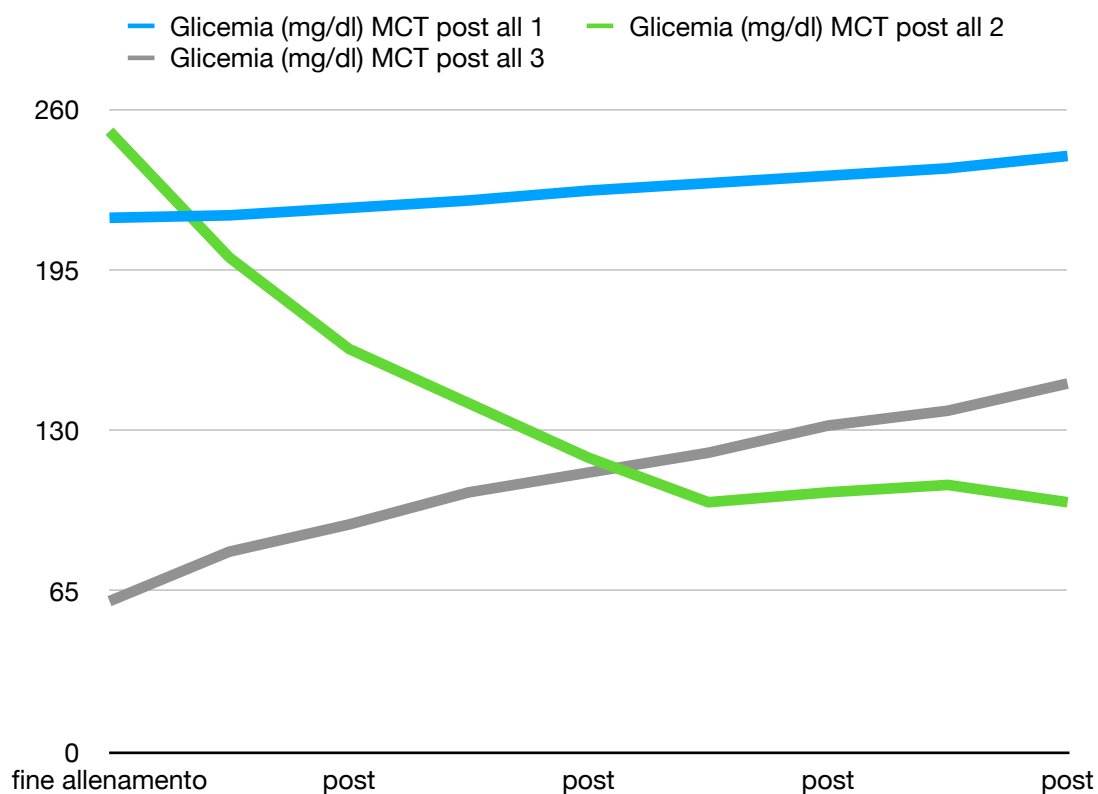
Per quanto riguarda l'andamento glicemico nell'ora seguente l'allenamento, anche in questo caso sono emerse differenze tra le due tipologie: i soggetti sottoposti ad HIIT hanno presentato nel 100% dei casi un calo, con un valore medio del $-40,2\%$ ($-71,6 / -1,9$) il quale è stato significativo per due aspetti:



–abbiamo avuto una riduzione glicemica che si è protratta più a lungo confronto alla riduzione molto più acuta che è stata notata nell’attività aerobica;

–il calo è stato più veloce ed importante quando la glicemia di partenza (cioè alla fine dell’allenamento) era “buona”, ossia per valori intorno a 140/160 mg/dl; mentre quando essa era maggiore (>210 mg/dl) il decremento era presente, ma limitato.

Per quanto concerne l’MCT, il basso numero di dati a disposizione non ha permesso di trarre conclusioni soddisfacenti, ma è stato notato un andamento non univoco come nell’HIIT: in due allenamenti su tre la glicemia era aumentata (una volta, però, a causa di un pasto consumato immediatamente dopo), nel terzo allenamento questa era continuata a scendere.



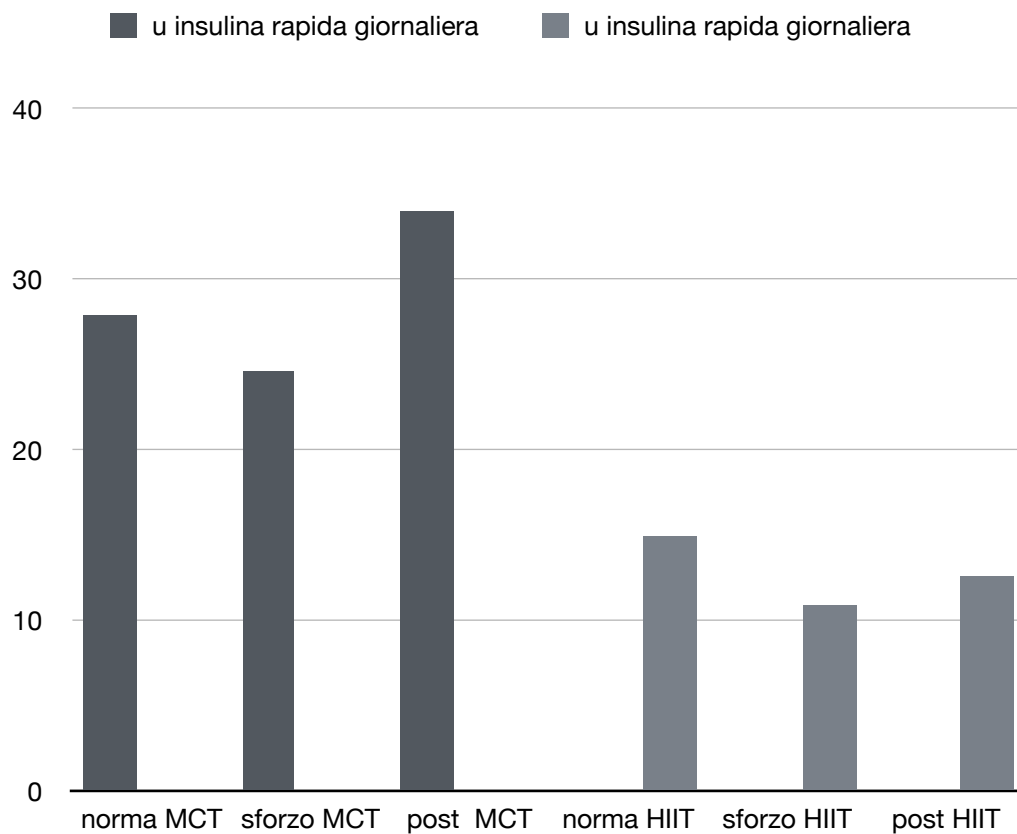
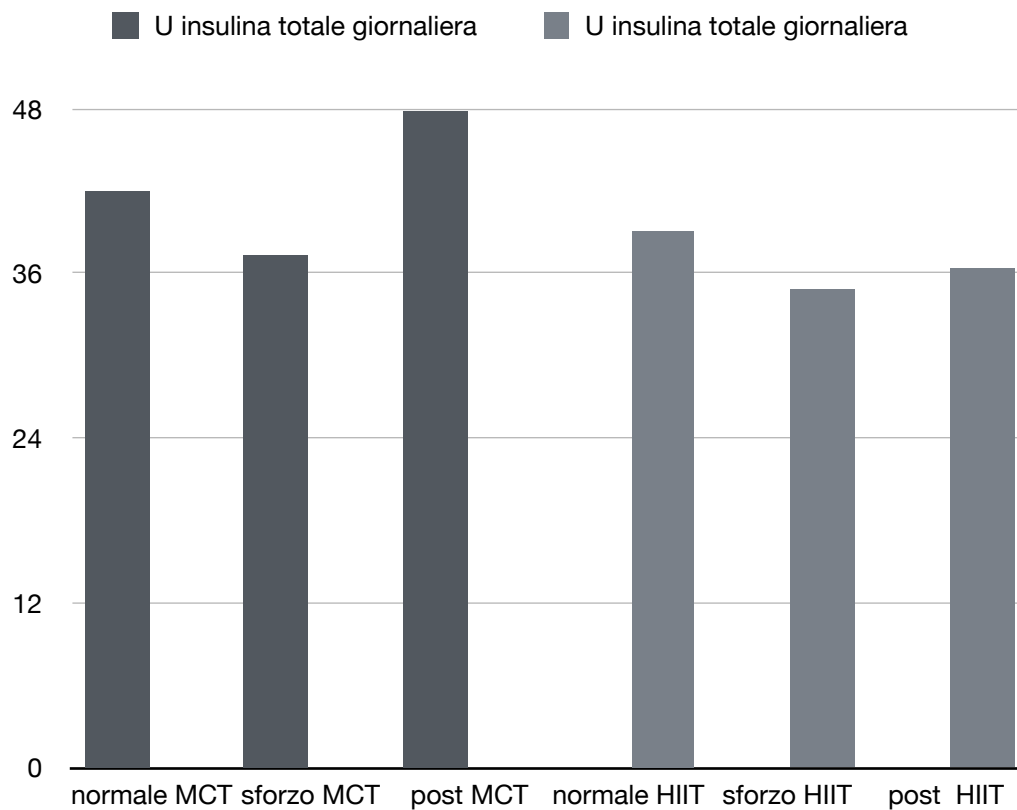
Tipo allenamento	Variazioni glicemia fine allenamento-1h post allenamento
HIIT 1	-49,7%
HIIT 2	-15,2%
HIIT 3	-51,7%
HIIT 4	-51,1%
HIIT 5	-1,9%
HIIT 6	-71,6%
MCT 1	11,6%
MCT 2	-59,8%
MCT 3	144,3%

Veniamo, infine, alle unità insuliniche che i soggetti hanno utilizzato confronto alla norma: gli appartenenti al gruppo HIIT, nel giorno dell'allenamento, hanno visto una riduzione nel 88,89% dei casi, mediamente del $-27,2\%$ ($-57,1/15,6$). Il paziente che eseguiva il protocollo MCT ha subito una riduzione nel 100% dei casi, con una media del $-11,8\%$ ($-21,4/-7,1$). In entrambi i gruppi, a calare è stata l'insulina rapida, che i pazienti modulano in base ai propri livelli glicemici giornalieri; non diminuiva mai, invece, l'uso della forma basale (o lenta).

Il giorno successivo allo sforzo le unità di insulina rapida usate hanno avuto la tendenza, in entrambi i gruppi, a tornare verso il range di normalità.

L'analisi di questi dati, seppur parziali ed iniziali, ci ha permesso di definire come l'utilizzo di insulina sia stata prevalentemente influenzata dalla dieta e dal lifestyle piuttosto che dall'allenamento, come dimostrato da due esempi: nell'unico caso su sei allenamenti nel quale un soggetto del gruppo HIIT ha avuto un aumento della necessità di insulina rapida ($+15,6\%$) nel giorno dell'attività è stato perchè ha pranzato a base di sushi; mentre il volontario sottoposto a MCT ha visto un aumento del

42,9% confronto alla norma nel giorno successivo allo sforzo per via della partecipazione ad un matrimonio.



Allenamento svolto	U insulina rapida norma	U insulina rapida giorno allenamento	U insulina rapida giorno post allenamento
HIIT 1 PZ 1	14	6	10
HIIT 2	14	9	8,5
HIIT 3	14	6	9
HIIT 1 PZ 2	16	10	16
HIIT 2	16	16	16
HIIT 3	16	18,5	16
MCT 1 PZ 1	28	26	34
MCT 2	28	22	40
MCT 3	28	26	28

DISCUSSIONE

La valutazione dei seppur parziali e minimi dati raccolti ha permesso di confermare ciò che la letteratura scientifica preesistente indicava: l'esercizio anaerobico, determinante un maggior stress fisico, stimola il rilascio di ormoni controinsulari, in particolare cortisolo e glucagone, che provocano in genere un aumento del glucosio ematico durante l'attività, determinando un basso rischio di eventi ipoglicemici durante e subito dopo l'attività stessa. Di contro, l'esercizio aerobico, da sempre consigliato ai pazienti diabetici per il miglior profilo di sicurezza e benefici metabolici, provoca un costante calo glicemico durante l'allenamento, spesso marcato, il quale non va sottovalutato per il rischio di crisi ipoglicemiche.

La curva glicemica, nella prima ora seguente lo sforzo, ha evidenziato un andamento sempre in decremento per quanto riguarda il gruppo HIIT, in

particolare utile notare come una glicemia “migliore” alla fine dell’allenamento portava ad un calo molto più marcato di quando la glicemia di partenza era più elevata. Il motivo sarebbe da ricercare nel fatto che quando il paziente ha glicemia nella norma, significa che ha ancora in circolo dell’insulina (quasi esclusivamente esogena in questo caso), che svolge il suo compito favorendo l’utilizzo di glucosio; quando i livelli glicemici sono troppo elevati, invece, l’insulina non è presente, determinando l’instaurarsi di meccanismi di produzione di corpi chetonici, utilizzati per la contrazione muscolare, che quindi tende a fare a meno dello zucchero, provocando il mancato abbassamento della concentrazione ematica di glucosio. Questo è il motivo per il quale qualunque attività fisica andrebbe iniziata (e terminata) con glicemia attestata a 180/190 mg/dl: livelli superiori porterebbero al suo mancato consumo, livelli inferiori ad un rischio di ipoglicemia.

Per il protocollo MCT i dati raccolti sono stati troppo esigui per poter trarre conclusioni definitive: l’unica cosa che si è evinta è che al contrario dell’HIIT, la curva glicemica non ha sempre avuto un andamento in negativo.

In ultimo, l’analisi dell’utilizzo di insulina ha portato all’evidenza di come l’influenza del lifestyle e della dieta, almeno in acuto, abbiano avuto un impatto superiore confronto a quello dell’allenamento: nel giorno dello sforzo la riduzione è costante in entrambi gruppi, come prevedibile, per lo stress metabolico creato: è bastato, però, un pranzo ricco di carboidrati e grassi (in particolare a base di sushi in questo caso) che gli effetti dell’attività (HIIT nello specifico) sono stati compensati e le richieste insuliniche aumentate (+15,6%) oltre i valori abituali.

Nel giorno successivo, poi, le unità insuliniche usate tendevano già a tornare verso la norma: anche in questo caso un evento di vita sociale (un matrimonio) ha provocato un deciso aumento (+42,9%) della sua necessità confronto a giornate normali (nel gruppo MCT questa volta).

Questi sono stati solamente due esempi che hanno confermato come la dieta e lo stile di vita del soggetto siano fondamentali per la gestione della terapia.

CONCLUSIONI

Questo piccolo elaborato è soltanto l'inizio di un lavoro più ampio che sta proseguendo ed è dunque solamente un'analisi iniziale.

La prima cosa da dire è sicuramente che l'attività fisica è determinante per mantenere e promuovere il benessere fisico di ogni individuo, in particolare in pazienti diabetici tipo 1, ma deve essere sempre associata ad una corretta terapia insulinica e ad uno stile di vita equilibrato.

Alla domanda che molto spesso i pazienti diabetici tipo 1, in particolare giovani, pongono ai medici "che attività fisica posso o meno svolgere?" si dovrebbe rispondere, come succede spesso in medicina, "dipende": si devono valutare le caratteristiche del paziente, la sua storia clinica, il suo compenso, la sua terapia, il suo grado di autonomia dal punto di vista della gestione della propria condizione, le caratteristiche dello sport che il paziente si propone di compiere.

Ad esempio, ciò che sembrerebbe emergere dai pochi dati a disposizione, è che per un paziente con storia di ipoglicemie frequenti, almeno inizialmente sarà "safe" proporre uno sforzo più orientato verso un metabolismo anaerobico, visto il basso rischio di questi avvenimenti; fondamentale sarà poi valutare le motivazioni e cercare dei rimedi per queste frequenti crisi.

Per un soggetto, invece, con difficoltà nel mantenere la glicemia in range adeguato, sarebbe indicato uno sforzo che sfrutti più il sistema aerobico, che permette un abbassamento della glicemia più evidente, almeno in acuto.

Queste due conclusioni, frutto del piccolo studio presentato ed in accordo con la preesistente letteratura scientifica, devono però sempre essere

individualizzate e personalizzate sul singolo paziente e sono da intendersi come una guida di base ed iniziale per una migliore consapevolezza di quanto lo sforzo fisico possa aiutare nella gestione della patologia.

Discorso completamente diverso riguarda i tanti soggetti diabetici svolgenti sport a livello agonistico: qui il punto focale cambia, divenendo la performance. La ricerca scientifica, quindi, perseguirà quest'obiettivo anziché il miglioramento della vita quotidiana modificando i target di valutazione.

Due concetti assumono importanza capitale:

–personalizzazione: l'attività fisica deve essere sempre basata sull'individuo, ricordando che essa è necessaria per la corretta gestione della condizione diabetica, ma deve essere condotta in sicurezza e in modo adeguato.

–associazione: tra corretto stile di vita, dieta, esercizio fisico e soprattutto terapia farmacologica, fondamentale e insostituibile.

Non bisogna mai dimenticare che il fine ultimo dell'allenamento non deve essere l'abbassamento della glicemia o ancora dell'emoglobina glicata (questo compito spetta all'unica sostanza terapeutica, l'insulina), ma deve quello di migliorare l'ambiente metabolico ed ormonale del soggetto permettendo alla terapia farmacologica di essere massimalmente efficace. Non bisogna sottovalutare, infine, come lo sforzo fisico aiuti ed abbia un ruolo anche dal punto di vista psicologico per i pazienti affetti, essendo per definizione, momento di aggregazione, condivisione ed inclusione utile per far sentire questi soggetti allo stesso livello degli individui sani.

BIBLIOGRAFIA

- ¹Yamada T., Alpers D. P., Owyang S., Powell DW, Silverstein FE, eds. Textbook of Gastroenterology, 2a edizione. Philadelphia: JB Lippincott, 1992; 2: 2181.
- ²Embriologia Umana, Bertini, Bentivoglio, Fabene, Idelson Gnocchi, 8879476866
- ³Trattato di anatomia umana, Anastasi, Capitani, Carnazza, Cinti et all, EdiErmes, 8870514285
- ⁴Atlante di istologia e anatomia microscopica, Ross, Pawlina, Barnash, Casa editrice Ambrosiana, 8808183203
- ⁵Atlante di anatomia umana, Anastasi, Tacchetti et all., EdiErmes, 9788870513929
- ⁶Core Curriculum, Endocrinologia e metabolismo, Faglia, Beck-Peccoz et all, McGraw Hill Education, 9788838639791.
- ⁷ Peptide_c, che cos'è e cosa misura, Luca Montesi, Servizi Diabetologici AUSL Modena, Emilia Romagna.
- ⁸Manuale di endocrinologia, Lombardo, Lenzi, EdiSes, 8879599569
- ⁹Definizione Istituto Superiore Sanità (ISS).
- ¹⁰Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention, Kathleen M. Gillespie CMAJ July 18, 2006 175 (2) 165–170
- ¹¹Rosu V, Ahmed N, Paccagnini D 2009 Specific immunoassays confirm association of Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis with type-1 but not type-2 diabetes mellitus PLoS ONE 4(2): e4386.
- ¹²Fan Y., Rudert WA, Grupillo M, He J, Sisino G, Trucco M., Thymus-specific deletion of insulin induces autoimmune diabetes., in EMBO J., vol. 18, n. 28, 16, pp. 2812–24, PMID 19680229.
- ¹³AE. Kitabchi, GE. Umpierrez; MB. Murphy; RA. Kreisberg, Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association., in Diabetes Care, vol. 29, n. 12, Dic 2006, pp. 2739–48, DOI:10.2337/dc06-9916, PMID 17130218.

- ¹⁴DB. Dunger, MA. Sperling; CL. Acerini; DJ. Bohn; D. Daneman; TP. Danne; NS. Glaser; R. Hanas; RL. Hintz; LL. Levitsky; MO. Savage, European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents., in *Pediatrics*, vol. 113, n. 2, Feb 2004, pp. e133–40, PMID 14754983.
- ¹⁵TB. Brown, Cerebral oedema in childhood diabetic ketoacidosis: is treatment a factor?, in *Emerg Med J*, vol. 21, n. 2, Mar 2004, pp. 141–4, PMID 14988335.
- ¹⁶A. Haringhuizen, DH. Tjan; A. Grool; R. van Vugt; AR. van Zante, Fatal cerebral oedema in adult diabetic ketoacidosis., in *Neth J Med*, vol. 68, n. 1, Gen 2010, pp. 35–7, PMID 20103820.
- ¹⁷Linee guida ADA (American Diabetes Association)
- ¹⁸Complicanze del Diabete Mellito, Erika F. Brutsaert, MD, NY Medical College, MSDmanuals.com
- ¹⁹Lezione di Oftalmologia, Calabria, Ciurlo, ECIG, 9788875443351.
- ²⁰Classificazione Renal Patology Society
- ²¹Manuale di Nefrologia, Garibotto, Pontremoli, Edizioni Minerva Medica, 9788877118868.
- ²²Manuale di Neurologia, Fazio, Loeb, Società Editrice Universo, 9788865151532.
- ²³Barker JM, McFann KK, Orban T., Effect of oral insulin on insulin autoantibody levels in the Diabetes Prevention Trial Type 1 oral insulin study., in *Diabetologia*., vol. 50, agosto 2007, pp. 1603–1606.
- ²⁴Linee guida nazionali SID (Società Italiana Diabete).
- ²⁵Project Cross–Athlete, Riccaldi, Project Invictus, 9788894205428.
- ²⁶Linee guida ACSM (American College of Sport Medicine)
- ²⁷Hohendorff J, Ucieklak D, Skupien J, Matejko B, Di Giacomo A, Malecki MT, Klupa T. Risk factors of hypoglycaemia in type 1 diabetes individuals during intensive sport exercise–Data from the SPORTGIVECHANCE

event. Int J Clin Pract. 2019 Nov;73(11):e13411. doi: 10.1111/ijcp.13411. Epub 2019 Sep 4. PMID: 31456268.

²⁸Ramalho AC, de Lourdes Lima M, Nunes F, Cambuí Z, Barbosa C, Andrade A, Viana A, Martins M, Abrantes V, Aragão C, Temístocles M. The effect of resistance versus aerobic training on metabolic control in patients with type-1 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2006 Jun;72(3):271-6. doi:10.1016/j.diabres.2005.11.011. Epub 2006 Jan 6. PMID: 16406128

²⁹Sport e diabete di tipo 1: qualcosa è cambiato? Girelli A, Unità Operativa di Diabetologia, Azienda Spedali Civili, Brescia.

³⁰Elementi di endocrinologia applicata allo sport, G. Fortunio e C. Moretti.

³¹Le basi fisiologiche dell'educazione fisica e dello sport, Fox, Bowers e Foss.

³²What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus? A literature review, M. Chimen, A. Kennedy, K. Nirantharakumar, T. T. Pang, R. Andrews & P. Narendran.

³³Moser et al. 2015

ELENCO DELLE TABELLE

- 1: tipi di Diabete Mellito.
- 2: diagnosi di Diabete Mellito.
- 3: sistemi energetici e loro utilizzo in base alla durata dell'esercizio.
- 4: % utilizzo sistemi energetici nei vari domini di tempo di esercizio.
- 5: classificazione BMI.
- 6: riassunto parametri allenamenti
- 7: variazioni % glicemia durante allenamento
- 8: variazioni % glicemia 1 h post allenamento
- 9: variazioni u insuliniche norma / allenamento / giorno post allenamento

ELENCO DELLE FIGURE

- 1: embriologia pancreas
- 2: anatomia del pancreas
- 3: isole di Langherans (veduta microscopica)
- 4: struttura chimica insulina
- 5: vascolarizzazione pancreas
- 6: meccanismo di rilascio dell'insulina
- 7: livelli di azione insulinica
- 8: storia naturale del diabete tipo 1
- 9: retinopatia diabetica
- 10: piede diabetico
- 11: rischio cardiovascolare in pazienti diabetici
- 12: sistemi energetici
- 13: ciclo di Cori
- 14: ciclo di Krebs
- 15: rilevatore di glicemia tipo FLASH
- 16: apparecchio per test CPET (cicloergometro)

RINGRAZIAMENTI

Voglio ringraziare, innanzitutto, il Prof. Davide Maggi, relatore di questo elaborato per avermi dato la possibilità di sviluppare un'idea che avevo da anni nel modo migliore possibile in relazione anche al momento storico che stiamo vivendo. Grazie davvero.

Fondamentale è stato il sostegno della Prof. Faellii, del Prof. Ruggeri e del loro fantastico team di dottori di ricerca, il dott. Marco Panasci e la dott. ssa Valeria Ferrando. Senza di loro sarebbe stato impossibile completare il tutto.

Doveroso è anche citare i tre ragazzi che si sono sottoposti allo studio: non è stato facile, spero che in minima parte questa ricerca possa aiutarvi a gestire ancora meglio la vostra situazione.

A questo punto devo ringraziare la persona che ha creduto in me più di chiunque altro, che mi è stata vicino in momenti difficili, che mi ha accompagnato negli anni più complicati e ardui non solo per me, ma penso per tutta l'umanità, che mi ha dato la calma, la tranquillità necessaria per affrontare questo percorso, che ha fatto in modo che avessi ancora più convinzione nei miei mezzi, che mi ha sopportato quando neanche io stesso mi sopportavo: grazie amore mio, senza di te nulla sarebbe così bello, spero di poterti rendere ogni giorno più felice e ogni giorno più fiera di ciò che sono e di ciò che siamo, perchè sei davvero tutto quello che ho sempre sognato. Siamo una famiglia. Ti amo fufi del mio cuore.

Grazie a Gianna e Marco, che mi hanno accolto in un modo che non si può descrivere, facendomi sempre sentire a casa. Non ci sono parole che possano spiegare la gratitudine che provo nei vostri confronti. Grazie.

Grazie ai miei genitori e a mio fratello, che mi hanno permesso di studiare, che non mi hanno giudicato dopo alcune scelte sbagliate dopo il liceo e mi hanno sostenuto anche in momenti non semplici.

Grazie alle mie zie Giorgia e Ombretta, che nonostante non veda di frequente so che per me ci saranno sempre, come ci sono sempre state.

Grazie ai miei zii Luca, Ceciccio e Maurizio, con i quali continuerò a discutere di calcio ad ogni occasione.

Grazie a mia nonna Maria, che ha contribuito fortemente alla mia educazione e non ha mai smesso di viziarmi.

Grazie ai miei amici, Marco e Samu, gli unici che ci sono sempre stati, ricordo ancora la chiacchierata al MoloH il giorno dopo l'ammissione mentre mi incitavate a scegliere Medicina a discapito di Fisioterapia, quindi in qualche modo il merito è anche vostro.

Grazie a Fabi, che ormai non è solo praticamente una sorella per Marti, ma un pò quasi anche la mia, le cene in gelateria sono un rito a cui davvero fatico a rinunciare.

Grazie a Gilda, per l'aiuto nel correggere questa tesi e per tutte le informazioni che in futuro le chiederò.

Grazie a tutti quelli che in questi anni mi sono stati vicino, chi più, chi meno aiutandomi a completare questo percorso.

Infine, ma non perchè sia meno importante, anzi, un grazie enorme a Jerrino del mio cuore: durante i vari lockdown passati a studiare lui era sempre lì con me, a volte dormiva, a volte mi chiamava per le coccole, altre volte inseguiva qualunque tipo di essere vivente fosse nella stanza, altre volte ascoltava, altre volte abbaiva al minimo rumore, alcune altre sognava. Ecco, la sua presenza mi ha sempre fatto sentire meno solo, e penso che con tutto ciò che si è dovuto sorbire, un pò medico lo è anche lui.

0 to 100 real quick.
Drake
O.H.Oskarsson

