

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Scienze Biomediche

Corso di Laurea Triennale in Scienze Motorie

Tesi di Laurea

IL RUOLO DELL'ESERCIZIO FISICO NEL DIABETE DI TIPO 2

Relatore: Prof. Rigoni Michela

Laureando: Pesce Andrea

N° di matricola: 2009608

Anno Accademico 2022/2023

INDICE

INTRODUZIONE	2
CAPITOLO PRIMO	3
IL DIABETE DI TIPO 2	3
1.1 TIPOLOGIE DI DIABETE	9
1.2 OMEOSTASI DEL GLUCOSIO E PROCESSI FISIOPATOLOGICI.....	10
1.3 LE COMPLICANZE	22
1.4 TRATTAMENTO.....	29
CAPITOLO SECONDO	30
ATTIVITÀ FISICA E DIABETE DI TIPO 2	30
2.1 ATTIVITÀ FISICA REGOLARE E DIABETE DI TIPO 2	32
2.2 ATTIVITÀ FISICA ACUTA E DIABETE DI TIPO 2.....	38
CAPITOLO TERZO	43
ESERCIZIO AD ALTA E MODERATA INTENSITÀ NEL DIABETE DI TIPO 2	43
3.1 ESERCIZIO AEROBICO CONTINUO A MODERATA INTENSITÀ E DIABETE DI TIPO 2.....	50
3.2 HIGH INTENSITY INTERVAL TRAINING E DIABETE DI TIPO 2.....	55
3.3 HIIT VS MICT IN PAZIENTI DIABETICI DI TIPO 2	61
CONCLUSIONI	67
BIBLIOGRAFIA	68

INTRODUZIONE

Il diabete mellito è un disordine metabolico caratterizzato da iperglicemia, la quale è causata da problematiche relative alla secrezione e/o funzione dell'insulina che impediscono l'ingresso del glucosio all'interno delle cellule. Secondo l'*International Diabetes Federation (IDF)*, nel 2021 i soggetti diabetici erano 537 milioni e si stima possano raggiungere la cifra di 643 milioni entro il 2030 e di 783 milioni entro il 2045. I numeri confermano il progredire della patologia a livello mondiale, rappresentando una sfida per la salute e il benessere di individui, famiglie e società. Secondo quanto riportato dall'IDF, la spesa sanitaria generata dal diabete ammonta ad almeno 966 miliardi di dollari nel solo anno 2021, costi che stanno mettendo a dura prova l'economia dei diversi paesi.

La gran maggioranza dei soggetti diabetici (90-95% di tutti i casi) soffre di diabete di tipo 2, in cui l'iperglicemia è dovuta a resistenza insulinica periferica e un'inadeguata secrezione dello stesso ormone dalle cellule β del pancreas. Come poi vedremo, i più importanti fattori di rischio per il diabete di tipo 2 sono l'obesità e la sedentarietà, questa indipendentemente dalla presenza o meno dello stato di obesità. Probabilmente, la combinazione di abitudini alimentari non corrette e la mancanza di esercizio fisico contribuiscono alla progressione della patologia.

Ad oggi, l'esercizio fisico risulta essere una delle strategie più utilizzate per i pazienti affetti da diabete di tipo 2 e, assieme a una dieta sana e uno stile di vita corretto, è considerata una delle componenti strutturali principali di tutti i programmi di prevenzione per il diabete di tipo 2 e l'obesità [1]. Analizzando le diverse linee guida per l'esercizio fisico (*American Diabetes Association, American College of Sports medicine*), ai soggetti diabetici (tipo 2) si consigliano almeno 150 minuti settimanali di attività aerobica ad intensità moderata/vigorosa o almeno 75 minuti di attività ad alta intensità. Essendo due tipologie di esercizio fisico differenti, nasce l'interesse di scoprire quale delle due possa risultare più efficace e/o efficiente.

Innanzitutto, approfondiremo nel dettaglio la fisiopatologia e le complicanze del diabete, così da creare un percorso coinvolgente che ci permetta di comprendere al meglio il ruolo dell'esercizio fisico nel diabete di tipo 2.

Partiremo dallo studio di *Gibala* e colleghi [2], condotto su soggetti sani, in base al quale entrambe le tipologie di allenamento si sono dimostrate equamente efficaci nel miglioramento della capacità ossidativa, della *performance* e del contenuto di glicogeno a riposo, sebbene le differenti ore di esercizio (~ 2,5 ore ad alta intensità e ~ 10,5 ore a moderata intensità). Analizzeremo quindi gli studi che hanno indagato gli effetti dei protocolli HIIT e MICT in pazienti diabetici di tipo 2, approfondendo il legame tra le due tipologie di esercizio e il controllo glicemico. In conclusione, esamineremo gli studi che hanno confrontato i risultati ottenuti in contemporanea da pazienti diabetici di tipo 2 suddivisi nei gruppi MICT e HIIT.

CAPITOLO PRIMO

IL DIABETE DI TIPO 2

Il metabolismo è l'insieme di reazioni chimiche che genera come prodotto finale il metaboloma, un complesso di innumerevoli metaboliti. Durante il processo digestivo le macromolecole vengono ridotte in più piccole subunità assorbibili. Le proteine vengono convertite in aminoacidi, i carboidrati complessi in monosaccaridi e i trigliceridi in monogliceridi e acidi grassi liberi. Tali subunità vengono poi assorbite nel lume del tratto digestivo e trasferite direttamente nel sangue; in questa fase prendono parte a continui processi di scambio tra il sangue e lo spazio intracellulare, che possiamo suddividere in due tipologie:

- Anabolismo, cioè l'insieme delle reazioni di sintesi delle molecole organiche a partire da piccole subunità

- Catabolismo, quindi l'insieme delle reazioni di degradazione delle molecole organiche per la produzione di energia. L'energia prodotta verrà poi in parte utilizzata dai processi anabolici per produrre le molecole organiche

Le molecole organiche sono sottoposte a processi anabolici o catabolici a seconda dello stato metabolico funzionale dell'organismo. Lo stato può essere di assorbimento o di post assorbimento, e fa riferimento rispettivamente al momento dell'assunzione del cibo e del digiuno rispettivamente. I nutrienti subiscono trattamenti differenti a seconda dello stato metabolico:

- Durante l'assorbimento, vengono assorbiti ed entrano in circolo; di conseguenza aumenta la concentrazione di glucosio, il quale viene utilizzato come primaria risorsa energetica. Solo una parte dei grassi e degli aminoacidi assorbiti vengono utilizzati a scopo energetico. Gli alimenti in eccesso, non immediatamente utilizzati a scopo energetico o per la riparazione strutturale, vengono indirizzati nei diversi tessuti per essere stoccati sotto forma di riserva.
- Durante lo stato di post-assorbimento o digiuno le scorte energetiche immagazzinate vengono mobilitate per produrre energia, mentre la gluconeogenesi ed il glucosio risparmiato vengono utilizzati per mantenere l'omeostasi del glucosio plasmatico. La gluconeogenesi è il processo endoergonico citoplasmatico che permette di sintetizzare glucosio da precursori non glucidici, quali: glicerolo, lattato e aminoacidi glucogenici. L'insieme di reazioni avviene principalmente a livello epatico e richiede 6 molecole di ATP e 2 di NADH+ H⁺ per ogni molecola di glucosio prodotto. La gluconeogenesi svolge quindi un ruolo essenziale nel rifornire glucosio all'organismo durante condizioni di digiuno (anche dopo poche ore dal termine del pasto).

Alcuni tessuti svolgono una funzione chiave negli stati metabolici:

- Il fegato svolge un ruolo primario nel mantenere costanti i valori di glucosio nel sangue, grazie alla sintesi di glicogeno che poi, se necessario, verrà degradato nuovamente a glucosio e immesso nel torrente circolatorio.
- I tessuti adiposo e muscolare risultano essere rispettivamente i principali depositi di acidi grassi e aminoacidi. Inoltre, il tessuto adiposo serve come deposito energetico primario, mentre il tessuto muscolare funge da principale utilizzatore di glucosio come fonte di energia.
- Il cervello utilizza solo glucosio come risorsa energetica.

Gli stati metabolici funzionali dell'organismo vengono regolati attraverso una serie di segnali mediati da ormoni, ivi inclusi l'insulina, il glucagone, l'adrenalina, il cortisolo e l'ormone della crescita (GH). I primi due ormoni vengono prodotti dal pancreas, un organo costituito sia da tessuto endocrino sia da tessuto esocrino.

La porzione esocrina è costituita da grappoli di cellule secretorie che formano sacchi, detti acini, che si connettono a dotti, i quali sfociano nel duodeno. Le cellule acinari secernono enzimi pancreatici; le cellule duttali, che rivestono i dotti pancreatici, secernono una soluzione alcalina acquosa ricca di bicarbonato di sodio (NaHCO_3). Gli enzimi pancreatici vengono prima sintetizzati e poi racchiusi all'interno di vescicole secretorie, pronti per essere rilasciati per esocitosi. Una volta rilasciati sono in grado di digerire quasi completamente il cibo in assenza di altre secrezioni digestive. Esistono tre tipologie di enzimi pancreatici: enzimi proteolitici per la digestione delle proteine, amilasi pancreatica per la digestione dei carboidrati e lipasi pancreatica, l'unico enzima prodotto dal nostro sistema digerente in grado di scomporre i grassi. Questi enzimi necessitano di un ambiente neutro o moderatamente alcalino per poter funzionare al meglio, dal momento che il contenuto gastrico, fortemente acido, viene rilasciato in prossimità del lume duodenale in concomitanza con il rilascio degli enzimi pancreatici, creando il rischio di alterarne la funzione e danneggiare la mucosa duodenale. il pancreas

rilascia una soluzione alcalina acquosa in grado di neutralizzare il chimo acido quando quest'ultimo viene svuotato nel duodeno dallo stomaco.

Le secrezioni pancreatiche vengono regolate da meccanismi ormonali. Nella prima fase cefalica della digestione, la secrezione è promossa dal sistema parasimpatico, mentre nella fase intestinale viene regolata dal rilascio di secretina e colecistochinina (CCK). Questi due ormoni vengono rilasciati in risposta alla presenza di chimo del duodeno e svolgono funzioni distinte:

- la secretina viene rilasciata dalle cellule S del duodeno in presenza di diversi stimoli, tra cui: acidi grassi, ambiente acido, ipertonicità e distensione. Il fattore che più incide nel rilascio è la presenza di acido nel duodeno, una condizione che promuove la secrezione e il trasporto dell'ormone dal sangue al pancreas con la funzione di incrementare la produzione di liquido acquoso dalle cellule duttali.
- la colecistochinina viene rilasciata dalle cellule I del duodeno in presenza di grassi e, in misura minore, di prodotti proteici. Una volta trasportata dal sistema vascolare al pancreas è in grado di promuovere la secrezione di lipasi ed enzimi proteolitici dalle cellule acinari. A differenza di grassi e proteine, la concentrazione di carboidrati non stimola direttamente la secrezione pancreaticata di enzimi digestivi.

La porzione endocrina è costituita da piccoli gruppi di cellule raggruppate a "isole" che prendono il nome di isole di Langerhans, il cui insieme costituisce circa l'1-2% dell'intera massa pancreatica. Queste, a loro volta, sono costituite da 4 tipologie di cellule maggiori e 2 minori, le quali vengono suddivise, a seconda delle caratteristiche dei granuli secretori e del loro contenuto in: cellule β , α , δ e PP (polipeptidi pancreatici).

Le cellule β costituiscono il 60-80% dell'insieme di cellule delle insule e ne definiscono il nucleo centrale, delimitato poi da cellule A, D e F. Le cellule β producono l'insulina, un potente ormone anabolico formato da due catene polipeptidiche connesse tra loro da due ponti disolfurici. La catena α è costituita da 21 aminoacidi, mentre la catena β da 30. La sintesi di insulina è permessa dalla

codifica operata da un singolo gene localizzato nel cromosoma 11 che trascrive la pre-proinsulina (104 aminoacidi). Da questa viene prodotta la pro-insulina (81 aminoacidi), grazie alla rimozione per proteolisi del peptide di segnale aminoterminale. Il clivaggio della pro-insulina di un trattamento interno di 35 aminoacidi genera le catene α e β dell'insulina, legate da ponti disolfuro orici e un segmento di connessione, il quale, dopo aver ceduto due aminoacidi basici a ciascun sito di clivaggio nell'apparato del Golgi, genera il peptide C di 31 aminoacidi.

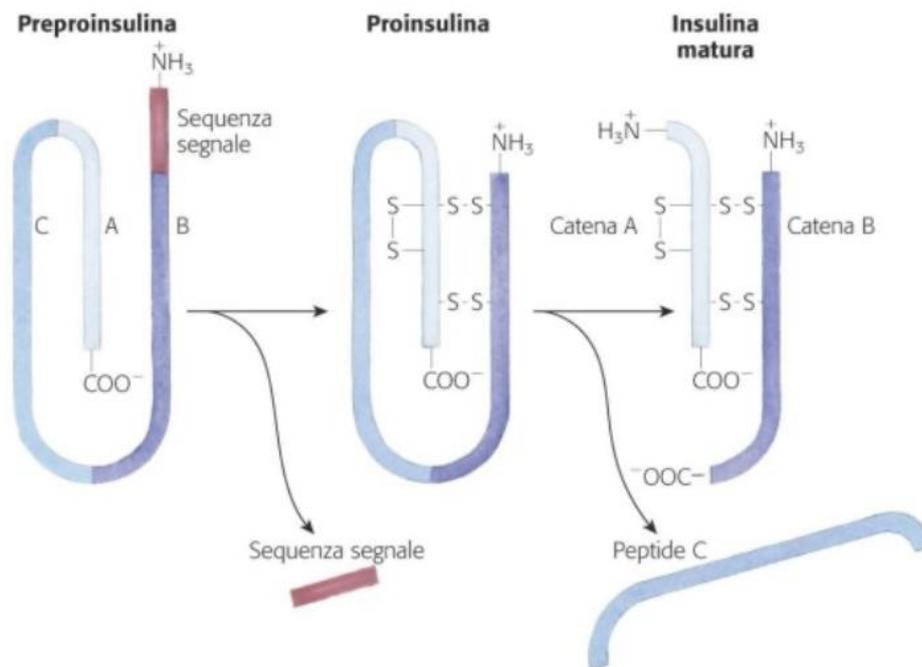


Figura n.1; tratta dal libro *I principi di biochimica di Lehninger* [3], tappe necessarie per la sintesi di insulina.

L'insulina è in grado di abbassare i livelli plasmatici di glucosio, acidi grassi ed aminoacidi, promuovendo il loro immagazzinamento sotto forma di glicogeno, trigliceridi e proteine. Il nostro organismo ne produce 40-50 unità (U) giornaliere, dove il 50 % viene secreto in condizioni di base e la restante parte in risposta a stimoli esogeni. In farmacologia, U.I. è la sigla di unità internazionale (vocabolario

Treccani), ed è un'unità di misura della quantità di una sostanza, basata sulla sua attività. Una unità di insulina è in grado di abbassare la glicemia di circa 60 mg/dl. Terminata la sua funzione (emivita 3-5 min), l'insulina viene degradata nel fegato, nel rene e nella placenta.

Le cellule α producono glucagone. Quest'ultimo, a differenza dell'insulina, è un ormone iperglicemizzante che viene rilasciato in caso di ipoglicemia e che promuove la glicogenolisi e gluconeogenesi a livello epatico, riducendo la glicogenosintesi; inoltre, inibisce i processi di sintesi di trigliceridi e proteine, promuovendo invece la loro degradazione; infine, presenta un'emivita di 3-6 min e viene metabolizzato dal fegato e dal rene.

Le cellule δ secernono somatostatina, un ormone costituito da 14 aa (SRIH-14) derivante dalla pre-pro-somatostatina (116aa). Nel tratto gastroenterico prevale la forma costituita da 28 aa (SRIH-28); questa risulta essere 10 volte più potente nell'inibire il rilascio di GH e insulina rispetto alla SRIH-14 che però è più efficace nell'inibire la secrezione di glucagone. La somatostatina inibisce la digestione e l'assorbimento dei nutrienti in risposta all'aumento della concentrazione plasmatica di glucosio e aminoacidi durante l'assorbimento di un pasto.

Le cellule PP, localizzate nelle isole di Langerhans o sparpagliate nella porzione pancreatica esocrina, secernono polipeptidi pancreatici (36 aa), i quali producono effetti nella porzione gastrointestinale, quali: la stimolazione alla secrezione di enzimi gastrici e intestinali e l'inibizione della motilità intestinale. La concentrazione aumenta al termine di un pasto misto e si mantiene elevata per alcune ore. Il livello ematico di polipeptide pancreatico aumenta in relazione all'età, al consumo di alcol, all'insufficienza renale cronica, a stati infiammatori e ipoglicemia.

Vi sono altre due tipologie di cellule più rare, le cellule D1 e le enterocromaffini. Le prime elaborano il polipeptide vasoattivo intestinale (VIP), un ormone che scatena la glicogenolisi, induce iperglicemia e secrene fluidi dal tratto gastrointestinale, causando diarrea. Le enterocromaffini secernono serotonina, un

ormone a cui vengono attribuite diverse funzioni: neurotrasmissione, tono vascolare, emostasi, riassorbimento osseo, funzioni intestinali e proliferazione cellulare [4]

1.1 TIPOLOGIE DI DIABETE

Il diabete mellito è un disordine metabolico caratterizzato da iperglicemia, la quale è causata da difetti di secrezione e/o funzione dell'insulina che impediscono al glucosio di essere assunto dalle cellule per essere utilizzato o immagazzinato.

Conseguentemente, il glucosio assunto continua a permanere a livello del flusso ematico, innalzando la glicemia.

Le tipologie di diabete sono sostanzialmente due : I) diabete di tipo 1 (5-10% di tutti i casi), una patologia autoimmune caratterizzata dalla perdita di cellule pancreatiche β e l'assenza di insulina endogena. Solitamente si manifesta in soggetti di giovane età (< 20 anni) che necessitano di insulina esogena; II) diabete di tipo 2 (90-95 % di tutti i casi), causata da resistenza insulinica periferica e un'inadeguata secrezione dello stesso ormone dalle cellule β . Si manifesta principalmente in soggetti adulti e anziani (tipicamente >40 anni), spesso in sovrappeso o obesi, ma anche in bambini e adolescenti.

Prima di immergerci nella spiegazione della patogenesi del diabete, risulta fondamentale descrivere i criteri di inclusione affinché un soggetto possa essere considerato diabetico:

1. Glicemia a digiuno superiore ai 125 mg/dL misurata in due giorni diversi
2. Glicemia in un qualsiasi momento della giornata superiore ai 200 mg/dL
3. Glicemia con valori superiori ai 200 mg/dL durante un test di tolleranza dopo una razione di glucosio di 75 gm somministrata per via orale (OGTT)

4. Livelli di emoglobina glicata nel sangue (Hb_{A1C}) superiori ai 6.5%

Esistono inoltre criteri di inclusione per i soggetti pre-diabetici, quali:

1. Glicemia a digiuno compresa tra 100 e 125 mg/dL
2. Glicemia compresa tra 140 e 199 mg/dL dopo OGTT
3. Livelli di emoglobina glicata compresa tra 5,7% e 6,4%

La glicemia a digiuno è compresa tra gli 85 e 120 mg/dL nell'individuo sano; valori inferiori a 60 mg/dL definiscono stati ipoglicemici, la cui gravità aumenta con la riduzione del valore.

Stati di affaticamento ingiustificati, stordimento e vista offuscata possono rappresentare un campanello di allarme. Molto frequentemente, la diagnosi di diabete di tipo 2 viene fatta dopo gli esami del sangue di routine in soggetti asintomatici. Alla luce del gran numero di soggetti asintomatici al quale non è stata diagnosticata la patologia, negli USA viene raccomandata un'analisi di routine del glucosio nel sangue per qualsiasi soggetto con età maggiore di 45 anni. [5]

1.2 OMEOSTASI DEL GLUCOSIO E PROCESSI FISIOPATOLOGICI

L'omeostasi del glucosio è regolata da tre processi tra loro interconnessi: liberazione di glucosio nel fegato; *uptake* di glucosio e il suo utilizzo nei tessuti periferici; azione dell'insulina e il rapporto tra questa e altri ormoni, tra cui il glucagone.

L'insulina e il glucagone esercitano funzioni opposte nella regolazione dell'omeostasi del glucosio. Infatti, durante gli stati di digiuno o post-assorbimento, vengono rilasciate basse quantità di insulina e alte quantità di glucagone, favorendo

la glicogenolisi principalmente a livello epatico ed inibendo la glicogenosintesi, così da prevenire l'ipoglicemia. Dopo il pasto, aumentano i livelli di insulina rilasciata e si riducono quelli di glucagone, permettendo l'*uptake* cellulare di glucosio e il suo utilizzo a livello tissutale. In questa fase l'insulina promuove i processi anabolici e inibisce quelli catabolici a livello muscolare, adiposo ed epatico.

Il sito con maggiori qualità responsive post-prandiali è il tessuto muscolare, il quale svolge un ruolo fondamentale nella prevenzione degli stati di iperglicemia e nel mantenimento dell'omeostasi del glucosio. Questo ci permette di comprendere come l'integrità e una buona funzionalità di questo tessuto siano fondamentali per la prevenzione del diabete e, di conseguenza, come l'esercizio fisico sia fondamentale nella gestione del diabete di tipo 2 [1].

Come precedentemente accennato, l'insulina viene prodotta dalle cellule β delle isole di Langerhans sotto forma di precursore proteico che aderisce all'apparato del Golgi per generare la forma finale dell'insulina e il C-peptide. Le medesime cellule esprimono a livello di membrana un canale per il K^+ sensibile all'ATP coinvolto nella secrezione di insulina. Lo stimolo principale che induce la sintesi e rilascio di insulina è il glucosio plasmatico. L'aumento dei livelli di glucosio nel sangue favorisce il trasporto dello stesso all'interno delle cellule β , grazie all'*insuline-independent glucose-transporter GLUT-2*. Il glucosio trasportato all'interno delle cellule viene metabolizzato attraverso la glicolisi e la respirazione cellulare, generando ATP, il quale inibisce il canale per il K^+ sensibile all'ATP, portando alla depolarizzazione della membrana e all'entrata di Ca^{2+} . La depolarizzazione induce il rilascio di insulina dai granuli secretori per esocitosi. Questo canale è bersaglio delle *sulfiniluree*, una famiglia di farmaci ipoglicemici utilizzati per il trattamento del diabete di tipo 2.

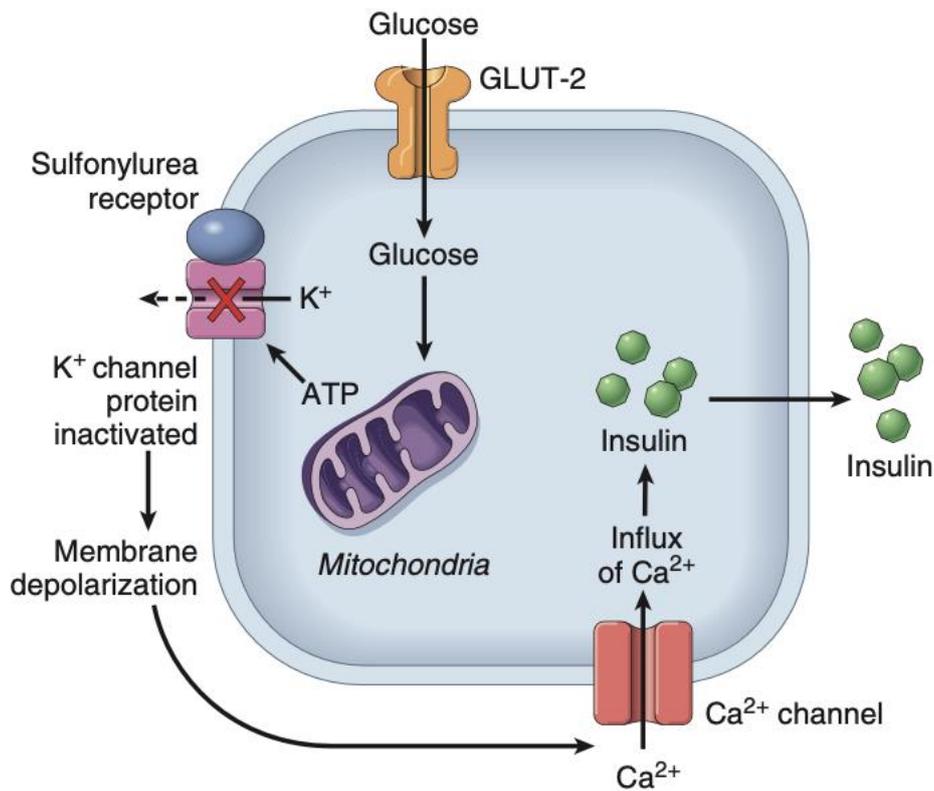


Figura n.2; Tratta dal libro *Robbins and Coltran pathologic basis of disease* [5], trasporto del glucosio nelle cellule β e secrezione di insulina.

Il processo che permette al glucosio di entrare nelle diverse cellule è il trasporto facilitato, cioè un meccanismo di diffusione passiva secondo gradiente di concentrazione che viene facilitato dall'intervento di specifiche proteine, dette trasportatori di glucosio (GLUT). Questi sono una famiglia di 14 proteine, da GLUT-1 a GLUT-14, che eseguono la medesima funzione sebbene la sequenza primaria degli aminoacidi sia differente. Nelle cellule *insulino indipendenti*, come globuli rossi, neuroni e cellule epatiche, il trasporto viene facilitato prevalentemente da trasportatori la cui concentrazione in membrana non dipende dai livelli di insulina circolanti. Questi si localizzano in maniera costitutiva sulla membrana plasmatica in assenza o in presenza di insulina e regolano il trasporto di glucosio tra sangue e interno della cellula a seconda del gradiente di concentrazione. Per permettere il trasporto del glucosio nelle cellule nervose è necessaria la presenza di trasportatori indipendenti dall'insulina, quali: GLUT-1 e GLUT-3; quest'ultimo risulta essere il principale trasportatore di glucosio nei neuroni. L'espressione di

trasportatori per il glucosio, la cui presenza non dipende dall'insulina, è una caratteristica fondamentale che permette al tessuto nervoso di essere liberamente permeabile al glucosio per poter sopperire alle sue richieste energetiche istante per istante.

Il GLUT-4 è l'unico trasportatore che risponde all'insulina e si localizza principalmente nei tessuti responsabili della maggior parte dell'assorbimento di glucosio nel sangue, ossia il muscolo scheletrico a riposo e il tessuto adiposo. Grazie al legame tra recettore insulinico e insulina, i GLUT-4 vengono portati in membrana in seguito alla fusione di vescicole intracellulari. In assenza di insulina, i GLUT-4 sono internalizzati per endocitosi e si localizzano in vescicole. Il tessuto muscolare a riposo risulta essere quasi impermeabile al glucosio, in quanto esprime un piccolo quantitativo di GLUT-1 a livello del sarcolemma; invece, durante uno stato di attività, in assenza di insulina, viene stimolata l'espressione di GLUT-4 sulla membrana plasmatica delle fibrocellule.

I GLUT-2 si localizzano nelle membrane plasmatiche delle cellule β del pancreas, degli epatociti e nei nefroni e, la loro concentrazione non dipende dall'insulina. Sebbene il tessuto epatico regoli la concentrazione ematica di glucosio tramite la glicogenolisi, gluconeogenesi e glicogenosintesi a seconda della quantità di glucosio libero e di insulina, non è considerato un tessuto insulino-dipendente, esprimendo GLUT-2 in membrana. Tale trasportatore è in grado di regolare l'ingresso del glucosio nell'epatocita e il suo rilascio dopo glicogenolisi.

Il rilascio di insulina segue una cadenza pulsatile, composta da piccole secrezioni ogni 10 min e oscillazioni di maggiore ampiezza della durata di circa 80-150 min. I pasti sono in grado di aumentare la secrezione basale di insulina di 4-5 volte, che solitamente viene mantenuta per 2-3 ore prima di ritornare a livelli basali. In questo caso si assiste ad un rilascio bifasico caratterizzato da un picco precoce seguito da un picco di secrezione più tardivo che si manifesta nelle 2-3 ore successive alla stimolazione. L'ipotesi alla base di tale processo prevede la presenza di due compartimenti intracellulari di insulina in equilibrio tra loro, rispettivamente di insulina pre-formata e di insulina di neosintesi [6].

Una volta immessa in circolazione, si lega alla membrana dei tessuti periferici sensibili all'insulina, tra cui i tessuti muscolare e adiposo, attraverso i recettori per l'insulina (IR). Gli IR sono glicoproteine di membrana che presentano una struttura tetramerica formata da 2 subunità α e 2 subunità β ; quest'ultime presentano un dominio citosolico con attività tirosin chinasi. Una volta costituito il legame tra insulina e il dominio extracellulare della subunità α , vengono attivate le subunità β con azione tirosin chinasi che induce l'autofosforilazione del recettore e la fosforilazione di diversi substrati proteici intracellulari: *insuline receptor substrates* (IRS), tra cui IRS1-IRS4; e GAB1. Questa cascata di segnali intracellulari comprende anche l'attivazione di PI3K e MAPK, i quali mediano l'azione metabolica e mitogena dell'insulina a livello cellulare.

L'insulina ha la capacità di promuovere il rilascio e l'adesione alla membrana di GLUT-4, permettendo l'ingresso del glucosio e il suo utilizzo. Questo processo avviene per via PI3K attraverso AKT, o per via indipendente da PI3K attraverso la proteina citoplasmatica CBL, la quale è un target diretto della fosforilazione mediata dal legame tra insulina e recettore.

Il processo è inoltre modulato indirettamente dalla concentrazione intracellulare di *adenosin-monofosfato ciclico* (cAMP). L'aumento della concentrazione di cAMP, generato dall'azione di diversi ormoni (corticotropina, dopamina, adrenalina, ormone follicolo stimolante, glucagone, istamina, ormone luteinizzante, prostaglandine, serotonina, somatostatina e ormone di stimolo della tiroide) come secondo messaggero, porta all'attivazione di PKA, una proteina chinasi cAMP-dipendente che promuove la glicogeno fosforilasi e inibisce la glicogenosintasi. La stimolazione adrenergica nel tessuto adiposo attiva l'enzima adenilato ciclasi, il quale utilizza l'ATP per formare cAMP. Quest'ultimo, legandosi alla subunità regolativa di PKA, attiva la subunità catalitica della proteina chinasi cAMP-dipendente che fosforila una serie di enzimi chiave della glicogenolisi. Grazie all'attivazione di PKA, viene aumentata l'attività della lipasi adipolitica ormone-sensibile, un enzima che idrolizza il legame tra gli acidi grassi e il glicerolo e la cui attivazione viene inibita dall'insulina.

Attraverso differenti vie di segnale, il legame insulina-IR induce la traslocazione in membrana di proteine, tra cui: la transferrina, il recettore per l'IGF-2 (*Insulin-like Growth Factor 2*) e quello per le lipoproteine a bassa densità (LDL).

La transferrina è addetta al trasporto del ferro assorbito nella porzione intestinale o derivante dal processo catabolico degli eritrociti al midollo, dove viene reso disponibile per l'eritropoiesi, la formazione di mioglobina e dei citocromi. I livelli plasmatici di ferro sono posti in equilibrio con la concertazione di ferritina, una proteina che lega il ferro all'interno della cellula. Nei pazienti che soffrono di resistenza insulinica si potrebbe quindi verificare una ridotta traslocazione in membrana di transferrina; quindi, per il midollo sarebbe disponibile una ridotta quantità di ferro, che tenderebbe invece ad accumularsi a livello cellulare.

Esistono molecole che presentano una struttura e una sequenza simile a quella dell'insulina, quali: IGF-1 (*insulin-like Growth Factor*) e l'IGF-2. Entrambi si legano al rispettivo recettore, IGF-1R e IGF-2R, mediando come risposta la proliferazione cellulare, l'apoptosi, la sintesi proteica e il metabolismo [7]. Di fatto, l'insulina svolge un ruolo importante nella sintesi proteica, mediata da IGF-2 e IGF-1. Uno dei principali meccanismi di regolazione della sintesi proteica è l'attività ribosomiale, che viene sfruttata dall'insulina per provocarne un aumento. Nello specifico, l'insulina aumenta la produzione di RNA messaggero a carico dei ribosomi, i quali cessano di funzionare in assenza di insulina. Una prolungata stimolazione ribosomiale porta direttamente all'aumento della trascrizione di sequenze genomiche per la sintesi proteica, la divisione cellulare e la differenziazione cellulare [8]. Oltre a promuovere l'anabolismo, l'insulina è in grado di inibire il catabolismo muscolare attraverso la diminuzione del gene codificante la *carboamilfosfato sintetasi I* [8]. Quest'ultimo enzima viene attivato durante la prima reazione a livello mitocondriale del ciclo dell'urea, partecipando alla formazione di carbamilfosfato a partire da ammonio e NaHCO_3 , consumando 2 molecole di ATP.

I lipidi, insolubili in acqua, necessitano di particolari proteine per essere veicolati nel plasma, a differenza di quelli solubili che invece vengono trasportati grazie all'albumina. L'insieme di lipidi e proteine forma le lipoproteine che a seconda

della quantità di grassi associati si distinguono in: *Low Density Lipoprotein* (LDL), *High Density Lipoprotein* (HDL) e *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL).

Le LDL trasportano i lipidi ai tessuti, dove vengono utilizzati per la sintesi di membrane biologiche cellulari e per la creazione di un deposito; invece, le HDL trasportano il colesterolo dai vasi al fegato attraverso il processo di *Reverse cholesterol transport*. Come accennato precedentemente, il controllo ormonale regola i processi di deposito e mobilizzazione degli acidi grassi. L'insulina attiva la *lipoproteinlipasi* (LPL), un enzima presente sull'endotelio vascolare che ha lo scopo di legare la lipoproteina circolante e indurre l'idrolisi del legame tra acidi grassi e glicerolo, permettendone l'assunzione da parte della cellula. Nel tessuto adiposo, gli acidi grassi vengono depositati sotto forma di trigliceridi (molecola di glicerolo esterificata con tre molecole di acidi grassi).

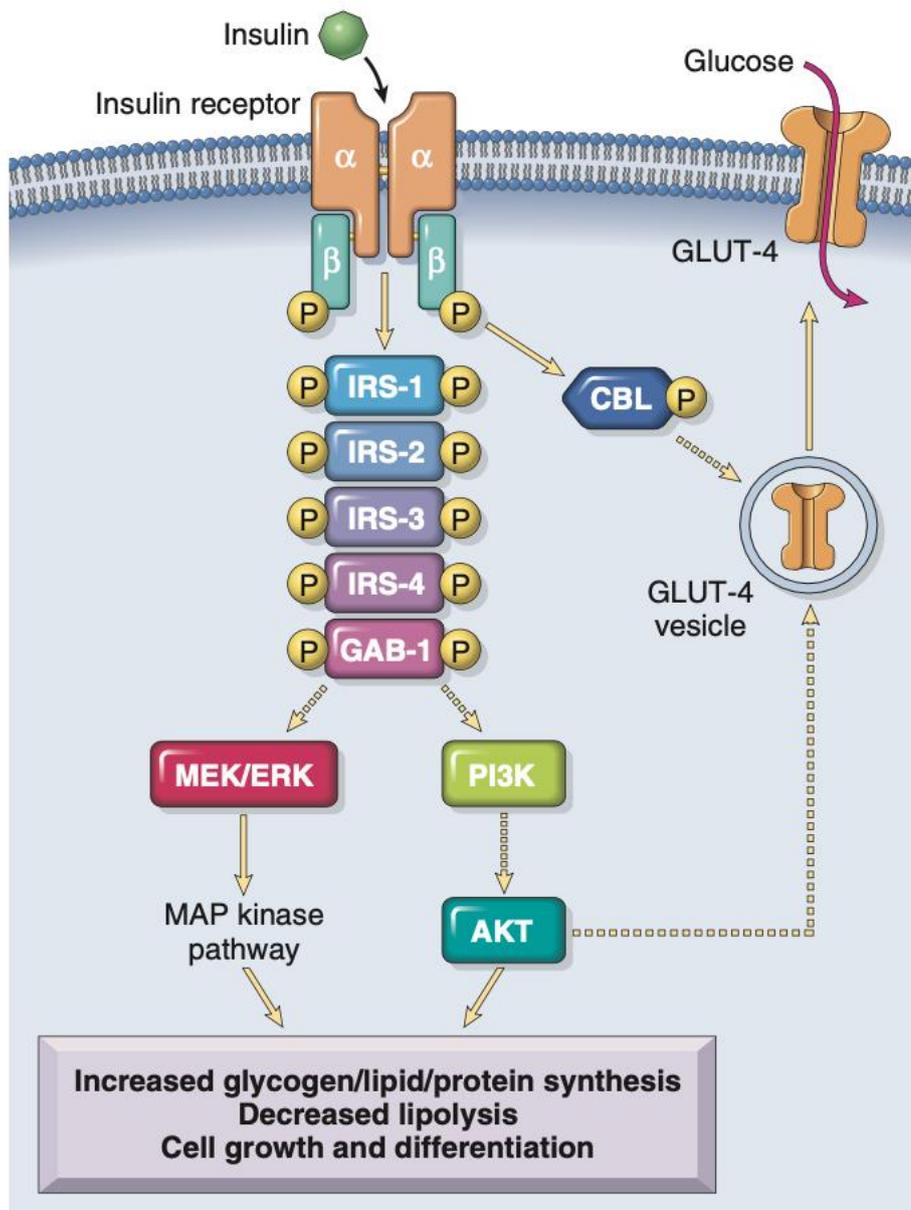


Figura n.3; tratta dal libro *Robbins and Coltran pathologic basis of disease* [5]; Azione dell'insulina nella cellula target.

Quindi, la secrezione di insulina è il principale ormone che regola l'*uptake di* glucosio all'interno della cellula. Esistono però altri ormoni che giocano un ruolo fondamentale nell'omeostasi del glucosio e nella sazietà. Alcuni di questi ormoni sono le *incretine*, le quali vengono rilasciate al seguito di un pasto. Le principali identificate sono: *glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)*, secrete da cellule enteriche *K cell*, e *glucagon-like peptide-1 (GLP-1)*, secrete dalle *L cell*

nella porzione distale dell'ileo e nel colon. Questi ormoni, oltre ad essere fondamentali nella secrezione di insulina, sono in grado di ridurre la secrezione di glucagone e ritardare il riempimento gastrico, promuovendo la sazietà. Una volta in circolo vengono degradati da una classe di enzimi conosciuti come *dipeptidil peptidase* (DPP_s), soprattutto DPP-4. L'effetto delle incretine è notevolmente ridotto nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2; di conseguenza, la capacità dell'organismo di migliorare la regolazione glicemica e la perdita di peso.

Il diabete di tipo 2 è il risultato del contributo di fattori genetici, ambientali e di uno stato pro-infiammatorio. Per quanto riguarda la componente genetica, possiamo dire che questa concorre alla patogenesi del diabete di tipo 2, come dimostra il tasso di concordanza della malattia superiore al 90% nei gemelli omozigote [5]. Inoltre, le persone con un familiare di primo grado affetto da diabete di tipo 2 hanno una probabilità di sviluppare la patologia dalle 5 alle 10 volte superiore rispetto a coloro che non hanno alcuna familiarità. Una serie di analisi genomiche (*Genome-wide association studies*) ha identificato almeno 30 *loci* che singolarmente conferiscono un aumento da minimo a modesto del rischio di diabete di tipo 2 [5].

Analizzando i fattori ambientali, quello che più incide nello sviluppo del diabete di tipo 2 è l'obesità; infatti, più dell'80% dei soggetti che soffrono di questa tipologia di diabete sono obesi [5][5]. Il rischio di diabete aumenta in maniera proporzionale rispetto al valore di *body mass index* (*BMI*), ossia il rapporto tra la massa totale e l'altezza al quadrato:

$$BMI = m(Kg)/h^2(m)$$

I valori di *body mass index* sotto riportati non devono essere utilizzati per valutare eventuali stati di sovrappeso e obesità nei bambini-adolescenti (5-19 anni); in questi casi si utilizzano tabelle che tengono in considerazione le deviazioni standard.

Il BMI, in sostanza, è un indicatore biometrico indiretto in grado di stimare lo stato di adiposità, quindi eventuali condizioni di obesità o sovrappeso. Il Ministero della Salute della Repubblica italiana ne suddivide i valori in 7 classi:

1. BMI < 16, grave magrezza
2. 16 < BMI < 18,49, sottopeso
3. 18,50 < BMI < 24,99, normopeso
4. 25 < BMI < 29,99, sovrappeso
5. 30 < BMI < 34,99, obeso classe 1
6. 35 < BMI < 39,99, obeso classe 2
7. BMI ≥ 40, obeso classe 3

Purtroppo, tale indicatore non tiene in considerazione il quantitativo di tessuto adiposo e muscolare, ma semplicemente la massa corporea totale. Questo porta a sottostimare o sovrastimare lo stato di adiposità; inoltre, non tiene in considerazione la distribuzione del tessuto adiposo, che rappresenta un fattore responsabile della resistenza insulinica, in quanto le maggiori quantità di grasso viscerale sono maggiormente correlate alla resistenza insulinica rispetto ai depositi adiposi periferici (gluteo/subcutanea).

L'obesità può impattare la resistenza insulinica attraverso differenti vie:

L'eccesso di acidi grassi liberi (FFA_s); quando un loro iperafflusso supera le capacità metaboliche di ossidazione e deposizione, gli FFA e i loro metaboliti, tra cui il diacilglicerolo (DAG), si accumulano nei tessuti, provocando l'attivazione della *Protein-chinasi C (PKC)*, che a sua volta fosforila due *serin-chinasi*, *c-JUN NH2-terminal-kinase (JNK)* e l'inibitore di *kB-kinase (IKK)*; tali chinasi fosforilano IRS-1 a livello della serina, determinando il suo blocco funzionale e la conseguente insorgenza di resistenza insulinica a causa della mancata interazione fra recettore insulinico e complesso IRS-1 [9]. Inoltre, a livello intracellulare, le grandi quantità di FFA entrano in competizione con il glucosio per l'ossidazione del substrato, inibendo gli enzimi glicolitici e rendendo instabile l'omeostasi glucidica.

- La riduzione dei livelli di adiponectina; un'adipochina prodotta dal tessuto adiposo che riduce le concentrazioni di glucosio libero, in parte grazie all'aumento della sensibilità insulinica nei tessuti periferici. Altre adipochine rilasciate dalla porzione endocrina del tessuto adiposo in risposta ai cambiamenti dello stato metabolico promuovono invece l'iperglicemia;
- L'infiammazione. L'eccesso di nutrienti, come gli FFA e il glucosio, promuove il rilascio di citochine pro-infiammatorie, causando resistenza insulinica e disfunzioni delle cellule β . Le alte concentrazioni di citochine pro-infiammatorie all'interno di macrofagi e cellule β possono attivare l'inflammasoma, un processo multiproteico citosolico che converte la procaspasi 1 in caspasi 1 e quest'ultima la pro-IL-1 β in IL-1 β , un mediatore che recluta leucociti e induce la febbre. L'IL-1 β promuove il rilascio di altre citochine pro-infiammatorie da macrofagi, cellule delle isole di Langerhans e altre cellule. Tali citochine vengono rilasciate nel corrente ematico e agiscono a livello dei principali siti di azione dell'insulina, promuovendo la resistenza insulinica. La citochina principalmente responsabile sembra essere il *tumor necrosis factor α* (TNF- α). Sebbene questa citochina sia prodotta anche dagli adipociti, sembra che nel diabete la principale sorgente siano i macrofagi [10]; Inoltre, nei pazienti obesi sono stati rilevati alti valori di leptina, la quale è potenzialmente coinvolta nella patogenesi dell'aumento di TNF- α e di interleuchina-6 (IL-6). Quest'ultime attivano le serin-kinasi JNK e IKK, disattivando il complesso IRS-1 e inducendone il distacco dal recettore insulinico. Questo provoca il blocco funzionale del recettore stesso e della trasmissione del segnale insulinico [9].

Anche l'iperespressione di resistina, una citochina infiammatoria i cui valori risultano essere elevati nel paziente obeso, inducono insulino resistenza attraverso la fosforilazione di IRS-1 nel residuo di serina mediato da JNK e p70s6k [11].

Altro fattore di rischio ambientale è la sedentarietà, indipendentemente dalla presenza o meno dello stato di obesità. Ad oggi, l'esercizio fisico risulta essere una delle strategie più utilizzate per i pazienti affetti da diabete di tipo 2 e, assieme a una dieta sana e uno stile di vita corretto, è considerata una delle componenti strutturali principali di tutti i programmi di prevenzione per il diabete di tipo 2 e l'obesità.[1]

A livello metabolico vi sono due principali difetti che caratterizzano il diabete di tipo 2: l'insulino resistenza e/o la disfunzione delle cellule β .

- L'insulino resistenza è l'incapacità dei tessuti target di rispondere all'insulina, comportando delle disfunzioni tissutali:
 1. incapacità di inibire, a livello epatico, la produzione endogena di glucosio (gluconeogenesi), contribuendo ad innalzare la glicemia a digiuno; difatti, la gluconeogenesi viene regolata a seconda del rapporto tra insulina e glucagone: il secondo la stimola, la prima invece la inibisce. A livello epatico, l'insulina rallenta i processi di gluconeogenesi attraverso il blocco della fosfoenolpiruvato carbossichinasi (PEPCK); di conseguenza, una ridotta azione dell'insulina nella porzione epatica permette alla PEPCK di aumentare la produzione di glucosio attraverso la gluconeogenesi, che a sua volta contribuisce ad aumentare le concentrazioni ematiche di glucosio. Se l'organismo fosse resistente all'insulina, il glucosio prodotto durante la gluconeogenesi verrebbe recepito solo in piccole quantità dalle cellule, definendo poi stati iperglicemici.
 2. Inibizione dell'*uptake* di glucosio e la conseguente sintesi di glicogeno a livello del tessuto muscolare, innalzando i livelli di glucosio durante l'arco di tempo post-prandiale.
 3. Mancata attivazione della lipoproteinlipasi (LPL) nel tessuto adiposo, con conseguente aumento della concentrazione di acidi grassi liberi (FFAs), amplificando lo stato di resistenza insulinica.

L'insulino resistenza può anche essere dovuta a difetti genetici che comportano mutazioni dei recettori insulinici, influenzando sulla loro sintesi, nel legame tra insulina e recettore o sull'attività tirosin-chinasica della subunità β .

- La disfunzione delle cellule β risulta essere un requisito chiave nella manifestazione della patologia. Inizialmente, la produzione di insulina aumenta come misura compensatoria nei confronti della resistenza insulinica e nel mantenimento della normale glicemia.

Successivamente, le cellule β esauriscono le loro capacità di adattamento nel lungo termine a causa della continua incapacità dei tessuti di rispondere all'insulina, passando da uno stato iperinsulinemico a un deficit di insulina. Anche in questo caso esistono dei fattori di rischio che promuovono tale condizione:

1. L'eccesso di acidi grassi liberi che compromettono la funzione delle cellule β , riducendo la quantità di insulina rilasciata.
2. L'iperglicemia cronica.
3. La riduzione della secrezione di incretine (GIP, GLP-1).
4. L'accumulo di amiloide all'interno delle cellule di Langerhans;
5. La componente genetica. L'1-2% dei soggetti affetti da diabete presentano difetti primari genetici relativi alla massa delle cellule β e/o alla produzione di insulina. Esistono alcuni polimorfismi associati a un maggior rischio di sviluppo del diabete di tipo 2. Oltre ai difetti relativi al DNA mitocondriale, che impediscono la corretta sintesi di ATP, altri disturbi genetici comportano mutazioni dei geni che codificano per le due subunità dei canali per il K^+ sensibili all'ATP e per l'insulina.

1.3 LE COMPLICANZE

Le complicanze principali, che derivano da frequenti stati iperglicemici e resistenza insulinica, possono essere divise in due grandi macrocategorie:

1) Le complicanze acute, come la chetoacidosi, il coma iperosmolare non chetossico e l'ipoglicemia.

- La chetoacidosi è uno scompenso metabolico caratterizzato dal grave deficit di insulina associato all'aumentata secrezione di ormoni controinsulari, come il glucagone, che provoca una massiva attivazione dei processi di gluconeogenesi e chetogenesi.
- Il coma iperosmolare non chetossico è una complicanza che compare preferenzialmente nei pazienti con DM di tipo 2. La diuresi osmotica determina una perdita di liquidi ingente che definisce uno stato di disidratazione non compensato a causa del ridotto apporto esogeno di liquidi. L'ipovolemia che ne deriva riduce la filtrazione glomerulare e l'escrezione renale di glucosio, peggiorando lo stato iperglicemico.
- Il coma ipoglicemico deriva dalla progressiva degenerazione di episodi ipoglicemici.

2) Le complicanze croniche. L'iperglicemia cronica, che è tipica del diabete, provoca il danneggiamento della muscolatura liscia, sia di grandi-medie arterie sia dei piccoli vasi. Tale condizione accelera l'aterosclerosi nei soggetti diabetici, aumentando il rischio di infarto, ictus e ischemia. Il rischio di infarto dovuto dall'aterosclerosi dei vasi coronarici è la più comune causa di morte nei diabetici [6]. Le complicanze croniche vengono quindi suddivise in microangiopatiche e macroangiopatiche. Le ipotesi patogeniche delle complicanze microangiopatiche coinvolgono: la via dei polioli, la glicazione non enzimatica e lo stress ossidativo. Per glicazione proteica non enzimatica si intendono le reazioni con cui una proteina lega covalentemente una molecola di glucosio senza l'intervento di enzimi, alterando la funzionalità proteica e causando danni. Gli effetti dell'iperglicemia cronica a livello microvascolare

definiscono complicanze a retina, reni e nervi periferici. Di seguito si riportano le più comuni:

- La retinopatia, che è classificata in due stadi: non proliferativa e proliferativa. Il primo stadio, che insorge al termine della prima decade o all'inizio della seconda decade di malattia, è caratterizzato da microaneurismi (microdilatazioni localizzate in un vaso) della retina, emorragie puntiformi ed essudati cotonosi.

Le alterazioni microvascolari che ne derivano sono alla base dei processi patogenici della retinopatia non proliferativa, che non è caratterizzata da deficit e disturbi visivi se microaneurismi, emorragie ed essudati non hanno coinvolto la zona della macula. Gli stadi più severi di retinopatia non proliferativa hanno una maggior probabilità di evolvere in retinopatia proliferativa entro i cinque anni. Il secondo stadio della retinopatia è caratterizzato da neo-vascularizzazione in risposta all'ipossia della retina. I vasi neoformati si possono danneggiare in corrispondenza del nervo ottico e/o della macula, provocando emorragie del vitreo e distacco dello stesso dalla retina a causa della formazione di tessuti fibrosi.

- La cataratta, che è un'opacizzazione del cristallino, ossia una lente biconvessa situata all'interno del bulbo oculare tra iride e corpo vitreo, che permette di mettere a fuoco le immagini sulla retina. Esistono due tipologie di cataratte che colpiscono i diabetici: subcapsulare e senile. La seconda è caratterizzata dalla sclerosi del nucleo del cristallino e risulta essere la più diffusa nella popolazione diabetica e sana. La subcapsulare, invece, si manifesta con opacità flocculari principalmente in soggetti affetti da DM di tipo 1.
- La nefropatia diabetica, che è la causa principale di insufficienza renale e una delle cause principali di morbidità e mortalità correlate al DM [6]. A livello renale, l'iperglicemia cronica può promuovere l'interazione di fattori solubili (tra cui fattori di crescita e angiotensina II), definire alterazioni emodinamiche del microcircolo renale relative alla filtrazione glomerulare

(incrementata) e alla pressione idrostatica (incrementata), e promuovere modificazioni strutturali del glomerulo.

- La neuropatia diabetica, si può manifestare sotto forma di polineuropatia, mononeuropatia e neuropatia autonoma.

La più comune è la polineuropatia simmetrica distale, caratterizzata dalla perdita o alterazione della sensibilità distale, dolore e iperestesia (esagerata eccitabilità sensitiva, *Vocabolario Treccani*).

La poliradiculopatia diabetica è caratterizzata da dolore invalidante nella distribuzione di una o più radici nervose ed in alcuni casi da ipostenia motoria (diminuzione della forza muscolare che soggettivamente si manifesta con affaticabilità e debolezza di tutti i muscoli del corpo o di un solo distretto, *Vocabolario Treccani*).

La mononeuropatia è la disfunzione di un nervo cranico o periferico isolato che comporta dolore e ipostenia nelle porzioni organiche innervate dal nervo coinvolto. Si tratta di una condizione non particolarmente diffusa nei soggetti affetti da diabete.

La neuropatia autonoma è causata da una disfunzione autonoma (disfunzione del sistema autonomo, *Vocabolario Treccani*) che può interessare i sistemi gastrointestinale, cardiovascolare, genitourinario, metabolico e sudoriparo. Le complicanze che ne derivano a livello del sistema cardiovascolare possono definire tachicardia a riposo e ipertensione ortostatica.

- Complicanze cardiovascolari, come la cardiomiopatia diabetica, che è definita da ischemia miocardica da aterosclerosi, ipertensione e disfunzione dei miociti cardiaci. I soggetti diabetici sono soggetti a un maggior rischio di incorrere in infarto miocardico e in malattia cerebrovascolare. I fattori di rischio generali sono: la dislipidemia, l'ipertensione, l'obesità, la ridotta attività fisica e il fumo di sigaretta.

- Dislipidemia, caratterizzata sia da elevate concentrazioni di trigliceridi nel sangue e LDL, sia da basse concentrazioni di HDL. L'ipertrigliceridemia è la più comune ed è caratterizzata da elevate concentrazioni di VLDL e basse concentrazioni di HDL. Nei pazienti diabetici le particelle di LDL sono più facilmente glicate e suscettibili a ossidazioni, e quindi è più probabile che si generino placche aterosclerotiche. Inoltre, la resistenza insulinica sembrerebbe contribuire alla "dislipidemia diabetica" grazie alla produzione di lipoproteine aterogene a livello epatico e al ridotto uptake di FFA a livello periferico.
- Ipertensione, che in accordo con le attuali linee guida della WHO-ISH (*World Health Organization-International Society of Hypertension*), si verifica in presenza di pressione sistolica > 140 mmHg e/o una pressione diastolica >90 mmHg in soggetti che non assumono farmaci antiipertensivi. Tuttavia, anche i soggetti con valori tensivi inferiori presentano un rischio aumentato rispetto ai soggetti normotesi. Di seguito riporto le linee guida ESH-ESC del 2018.

Table 3 Classification of office blood pressure^a and definitions of hypertension grade^b

Category	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)
Optimal minor rischio rispetto alla normale	<120	and	<80
Normal	120–129	and/or	80–84
High normal valori borderline , pre intensione	130–139	and/or	85–89
Grade 1 hypertension	140–159	and/or	90–99
Grade 2 hypertension	160–179	and/or	100–109
Grade 3 hypertension	≥180	and/or	≥110
Isolated systolic hypertension ^b	≥140	and	<90

BP = blood pressure; SBP = systolic blood pressure.

^aBP category is defined according to seated clinic BP and by the highest level of BP, whether systolic or diastolic.

^bIsolated systolic hypertension is graded 1, 2, or 3 according to SBP values in the ranges indicated.

The same classification is used for all ages from 16 years.

©ESC/ESH 2018

Figura n.4; linee guida ESH-ESC del 2018.

I valori limite tra normo ed ipertensione nei soggetti in età evolutiva sono inferiori.

I soggetti ipertesi possono riscontrare danni a vari livelli: celebrale, come arteriosclerosi e ictus; vascolare, quali irrigidimento dei vasi e formazione di placche aterosclerotiche; cardiaco, con la cardiopatia ipertensiva; renale, quali nefropatia ipertensiva e insufficienza renale cronica e alla retina, con retinopatia ipertensiva.

La presenza di uno stadio ipertensivo in soggetti diabetici può accelerare l'insorgenza di complicanze di DM, specialmente malattie cardiovascolari e nefropatie.

- Complicanze agli arti inferiori, quindi: ulcere, modificazioni strutturali del piede (dito a martello, dito ad artiglio, teste metatarsali prominenti), fissurazioni che possono degenerare e rendere necessaria l'amputazione dell'arto.

Le neuropatie, le vasculopatie periferiche, le alterazioni biomeccaniche del piede e la difficoltà nella riparazione delle ferite risultano essere dei fattori patogenici. La neuropatia altera la propriocezione del piede causando carichi anomali durante la deambulazione definendo poi calli o ulcerazioni; inoltre, contribuisce ad alterare la percezione del dolore nel piede, permettendo al soggetto di sostenere un trauma maggiore. La neuropatia sensitivo-motoria determina un'alterazione della biomeccanica del piede durante la deambulazione, definendo poi specifici adattamenti strutturali. Per quanto concerne la neuropatia autonoma, questa si manifesta con aumento della concentrazione di anidride carbonica a livello periferico e alterazione del circolo ematico superficiale, definendo secchezza della pelle e fissurazioni. La vasculopatia periferica ritarda i processi di riparazione di lesioni causati da traumi minori della cute che tendono ad allargarsi e infettarsi.

- Infezioni e lesioni cutanee più frequenti e severe, dovute ad alterazioni vascolari e anomalie dell'immunità cellulo-mediata e processo di fagocitosi.

Disfunzioni gastrointestinali e genitourinarie, come: gastroparesi, stipsi o diarrea, disfunzione erettile e disfunzione sessuale femminile.

Il ritardato svuotamento gastrico (gastroparesi) è indotto dall'iperglicemia e dalle sue disfunzioni parasimpatiche secondarie, e si manifesta con nausea e vomito, distensione addominale, senso di sazietà precoce. Questa problematica determina poi un'alterata motilità intestinale, sia nel tenue sia nel crasso, con frequenti diarree notturne e stipsi.

Uno dei segni più precoci di neuropatia diabetica è la disfunzione erettile, la cui comparsa aumenta con l'avanzare dell'età e la durata del diabete.

Spesso l'esordio del diabete di tipo 1 si manifesta con la classica triade diabetica, costituita dai seguenti fenomeni: poliuria, polidipsia e polifagia.

L'insulina è un ormone che svolge un'importante funzione anabolica; di conseguenza, un suo deficit può indurre a stati catabolici che alterano il metabolismo glucidico, lipidico e proteico. L'incapacità dell'organismo di costituire le riserve di glicogeno e la continua deplezione di tali riserve portano all'innalzamento della glicemia. Se la concentrazione di glucosio nel tubulo prossimale supera la soglia renale per il riassorbimento (meccanismo fondamentale e necessario per il recupero di nutrienti, elettroliti e altre sostanze derivanti dal processo di filtrazione renale), una parte del glucosio filtrato verrà escreto tramite le urine, determinando la *glicosuria* (presenza di glucosio nelle urine). In sintesi, quando la quantità di glucosio filtrato supera la massima quantità riassorbibile della sostanza stessa, la differenza viene eliminata tramite le urine fino al raggiungimento del massimo tubulare (quantità massima riassorbibile). La glicosuria causa diuresi osmotica, quindi l'escrezione ed emissione dell'urina per osmosi che si manifesta con poliuria; quest'ultima è caratterizzata da minzioni abbondanti e frequenti che portano alla perdita di grandi quantità di acqua ed elettroliti. La combinazione di perdita di acqua e iperosmolarità, indotta dall'aumento della concentrazione

ematica di glucosio, porta all'esaurimento del liquido intracellulare che innesca l'attivazione del centro della sete localizzato a livello celebrale. Questo a sua volta determina polidipsia compensatoria che si manifesta con la necessità di bere liquidi in quantità abbondanti e frequenti. Inoltre, i continui stati catabolici tipici della patologia creano un bilancio energetico negativo, che a sua volta determina senso di fame, soddisfatto poi dall'ingestione di una sproporzionata quantità di cibo; tale disturbo patologico prende il nome di polifagia.

1.4 TRATTAMENTO

La terapia adottata per i soggetti diabetici si pone l'obiettivo di raggiungere il controllo glicemico fisiologico ed evitare la degenerazione progressiva della patologia, che innalzerebbe il rischio di incorrere in complicanze più gravi. Il trattamento può prevedere terapie insuliniche e/o farmacologiche:

- Terapia insulinica di tipo fisiologico per soggetti affetti da diabete di tipo 1 e qualche caso di diabete di tipo 2;
- Terapie insuliniche meno complesse con l'utilizzo di farmaci ipoglicemizzanti orali per soggetti affetti da diabete di tipo 2. Le sulfoniluree sono una famiglia di molecole che, legandosi ed inibendo il canale per il K^+ , localizzato nella membrana delle cellule β , stimolano la secrezione di insulina, riducono la produzione epatica di glucosio e migliorano la sensibilità insulinica.

I medici, oltre a prescrivere la terapia insulinica e/o farmacologica, consigliano:

- Esami del sangue regolari con controllo di emoglobina glicata, che riflettono il controllo glicemico dei 2-3 mesi precedenti;

- Automonitoraggio glicemico, fornendo un quadro del controllo glicemico nel breve termine;
- Cura dell'alimentazione. Gran parte degli studi scientifici utilizzati per la stesura del presente elaborato hanno tenuto in considerazione l'introito calorico giornaliero, il timing e la suddivisione dei macronutrienti per valutare al meglio gli effetti dell'allenamento sul controllo glicemico. Come afferma il Ministero della Salute della Repubblica italiana, la dieta del paziente diabetico deve essere equilibrata: nessun alimento è proibito, ma va somministrato nelle giuste quantità, con i giusti abbinamenti e con la corretta frequenza. In sostanza, la dieta del paziente diabetico non differisce molto dalla dieta sana ed equilibrata consigliata a qualsiasi individuo, anche in perfetta salute. Essendo l'obesità uno dei principali fattori di rischio, è fondamentale il deficit calorico, che si ottiene con un dispendio energetico giornaliero superiore all'introito calorico giornaliero, al fine di promuovere il dimagrimento nei soggetti obesi e in sovrappeso, e quindi ridurre il loro BMI, che come precedentemente visto (capitolo 1.2 "*omeostasi del glucosio e processi fisiopatologici*"), presenta un rapporto direttamente proporzionale con il rischio di diabete;
- Attività fisica, che risulta essere fondamentale per la regolazione glicemica. Affronteremo in maniera più estesa ed approfondita tale tematica nei prossimi capitoli.

CAPITOLO SECONDO

ATTIVITÀ FISICA E DIABETE DI TIPO 2

Ad oggi, l'attività fisica, insieme a corrette abitudini alimentari e comportamentali, risulta essere una componente fondamentale di gran parte dei programmi preventivi per soggetti diabetici ed obesi [1], nei quali assume tre funzioni differenti:

- Prevenzione primaria, poiché ricopre un ruolo importante nella prevenzione allo sviluppo del diabete di tipo 2. Infatti, l'esercizio fisico contribuisce a contrastare l'obesità, uno dei principali fattori di rischio del diabete. Il meccanismo alla base di tale processo è il consumo energetico indotto dall'attività fisica che permette al soggetto di dimagrire in presenza di un deficit calorico giornaliero. La perdita di peso si associa ad una riduzione dell'infiltrazione macrofagica del tessuto adiposo, portando ad una riduzione della secrezione di adipochine responsabili della riduzione del glucosio ematico (vedi capitolo introduttivo).
- Prevenzione secondaria, poiché rallenta la progressione della malattia sia nei pazienti diabetici di tipo 1 sia in quelli di tipo 2. I meccanismi alla base di tale processo sono diversi a seconda dell'arco temporale in cui agiscono: nell'acuto, nelle successive 24-72 ore post-esercizio e nel lungo periodo. Per quanto concerne il primo caso, durante l'attività fisica sono presenti a livello della membrana cellulare i GLUT-4, grazie alla via insulino-indipendente mediata dall'AMPK, senza la quale il nostro organismo non permetterebbe l'ingresso del glucosio all'interno della cellula. Durante l'esercizio fisico le concentrazioni di insulina diminuiscono e quelle di GH e glucagone aumentano, aumentando le concentrazioni di glucosio ematico necessario durante l'esercizio fisico. Nei pazienti diabetici che assumono insulina è consigliata la somministrazione dell'ormone a distanza dall'attività fisica o la riduzione della dose pre-attività, in quanto si potrebbero verificare crisi ipoglicemiche indotte dalla simultanea attività della via insulino-dipendente e indipendente. Per far fronte ad eventuali crisi si consiglia a tutti i soggetti diabetici di portare con sé una bevanda zuccherata.

Nelle 24-76 ore successive alla seduta di allenamento si osserva un miglioramento della sensibilità insulinica mediata da una serie di sistemi differenti, tra cui: riduzione dei livelli di TNF- α , IL-6, miostatina e aumento dei livelli circolanti di adiponectina. La miostatina è una citochina membro della superfamiglia dei fattori- β di crescita trasformanti prodotta dal

muscolo che regola in negativo la crescita muscolare [12] e induce insulino-resistenza [10].

Nel lungo periodo, l'attività fisica aerobica aumenta il contenuto muscolare di GLUT-4 e la capillarizzazione, favorendo il trasporto di insulina e glucosio lungo l'apparato circolatorio e l'ingresso del glucosio stesso a livello cellulare.

- Prevenzione terziaria, poiché limita l'insorgenza di complicanze associate alla malattia, come quelle cardiovascolari, riducendo di conseguenza il tasso di mortalità [10].

2.1 ATTIVITÀ FISICA REGOLARE E DIABETE DI TIPO 2

Diversi studi hanno analizzato i benefici nell'eseguire attività fisica regolare per periodi più o meno prolungati, riscontrando una riduzione della concentrazione ematica di emoglobina glicata, del glucosio ematico, della pressione sanguigna e un miglioramento del profilo sierico lipidico[1].

Per quanto concerne l'emoglobina glicata, l'esercizio fisico regolare ne riduce la concentrazione e anche per questo viene riconosciuto dalle organizzazioni nazionali ed internazionali della salute come una componente chiave della prevenzione e della gestione del diabete [13]. Secondo la metanalisi condotta da *Boulè* [14], la somministrazione di esercizio fisico per 20 settimane ad un'intensità compresa tra il 50%-75 % del VO_{2max} in pazienti affetti da DM di tipo 2, ha dimostrato un importante miglioramento dei livelli di HbA1c e della fitness cardiorespiratoria.

Per l'analisi degli effetti indotti dall'esercizio regolare nei pazienti diabetici (tipo 2) mi sembra doveroso citare una recente *meta-analysis* e *systematic review* [15] condotta rispettivamente su 26 e 32 *randomized controlled trials* (RCTs). Gli studi hanno confrontato gli effetti dell'esercizio fisico, della camminata e dell'attività fisica generale in pazienti che non hanno svolto alcuna di queste attività in

precedenza. I risultati ottenuti dimostrano come un programma di allenamento che preveda sessioni di 40-60 min di allenamento ripetute per 3-5 volte alla settimana, o 150 min di esercizio alla settimana per almeno 8 settimane, possa migliorare il controllo glicemico, ridurre il BMI e le circonferenze della vita.

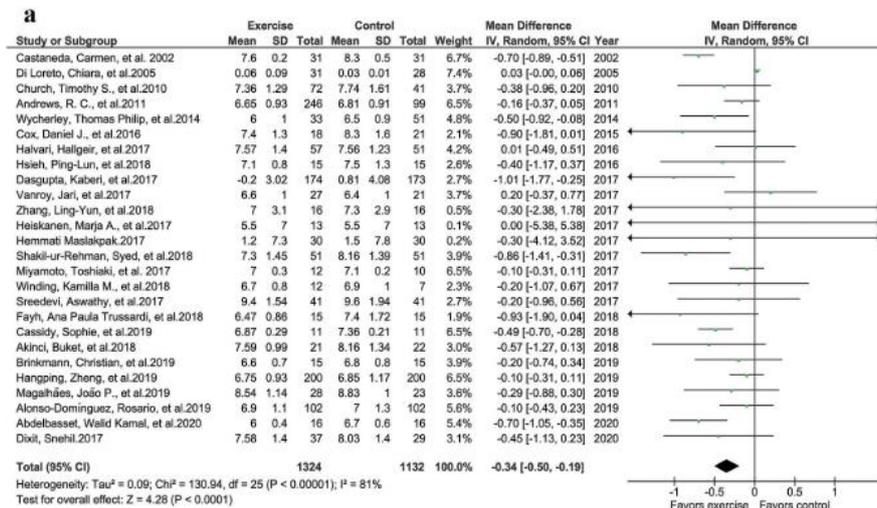


Figura n.5; dati ottenuti dai 26 studi selezionati per la *meta-analysis* [15] in merito al controllo glicemico (HbA1c).

Sono state riscontrate importanti differenze tra il gruppo allenato e quello di controllo in merito ai livelli di HbA1c (figura n.5), con un abbassamento dei livelli di HbA1c nel primo gruppo, rispetto al secondo.

I risultati ottenuti sono però limitati dai differenti criteri di inclusione che prevedono valori minimi differenti; infatti, alcuni studi hanno imposto come soglia valori di HbA1c > 6.5 %, mentre altri valori compresi tra 10-11%.

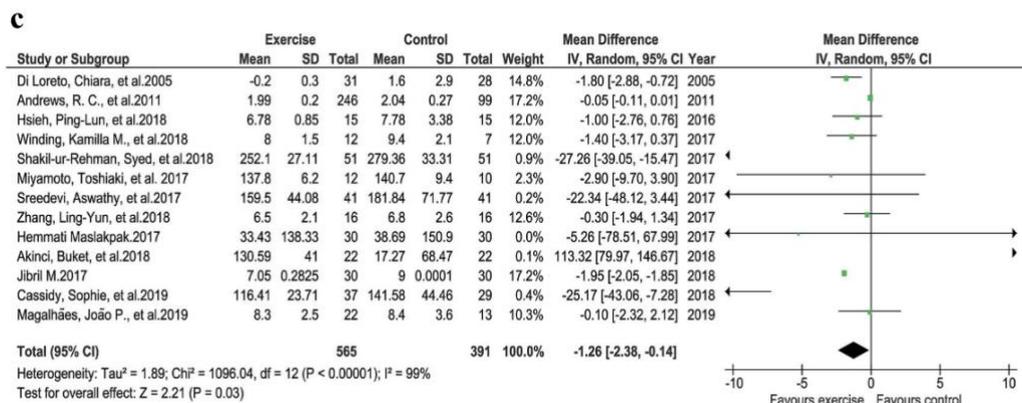


Figura n.6; dati ottenuti dai 13 studi selezionati per la *meta-analysis* [15] in merito alla *Fasting Blood Glucose (FBG)*.

Come riportato nella figura n.6, ben 13 studi hanno comparato la concentrazione plasmatica di glucosio a digiuno (FBG) tra gruppo allenato e gruppo di controllo, mostrando un miglioramento nel gruppo allenato.

Alcuni studi si sono concentrati nell'analizzare i cambiamenti relativi a fattori antropometrici, quali: BMI, peso corporeo e circonferenze della vita.

I risultati della metanalisi di *Shah* e colleghi [15], dimostrano l'efficacia dell'esercizio regolare svolto per almeno 8 settimane nel ridurre i valori relativi al BMI (figura n.7)

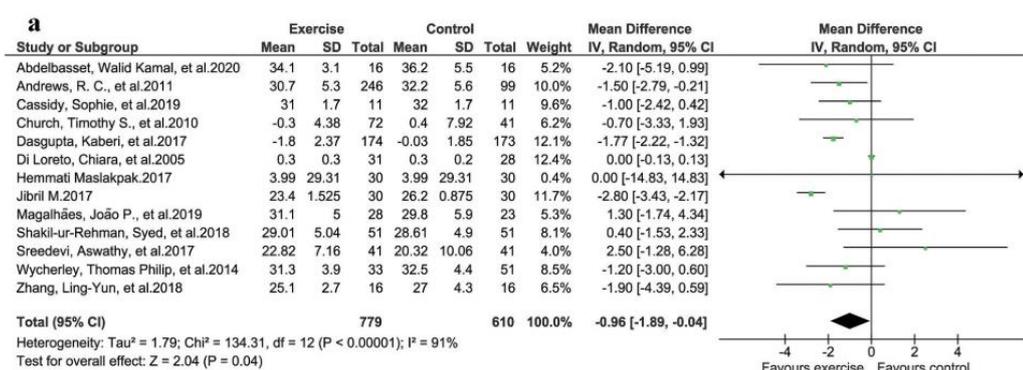


Figura n.7; dati ottenuti dai 13 studi selezionati per la *meta-analysis* [15] in merito al BMI.

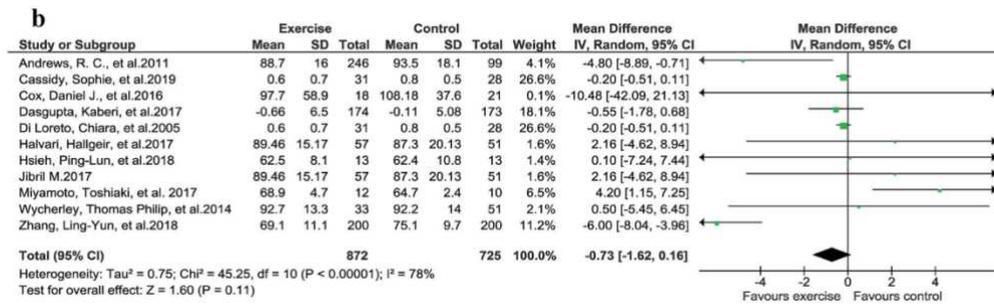


Figura n.8; dati ottenuti dai 11 studi selezionati per la *meta-analysis* [15] in merito al peso corporeo.

Secondo quanto ottenuto dalla metanalisi [15], la maggior parte degli studi che ha analizzato l'effetto dell'esercizio fisico sul peso corporeo (figura n.8) ne ha registrato una riduzione dello stesso. In merito, la metanalisi in questione non ha però riportato risultati significativi.

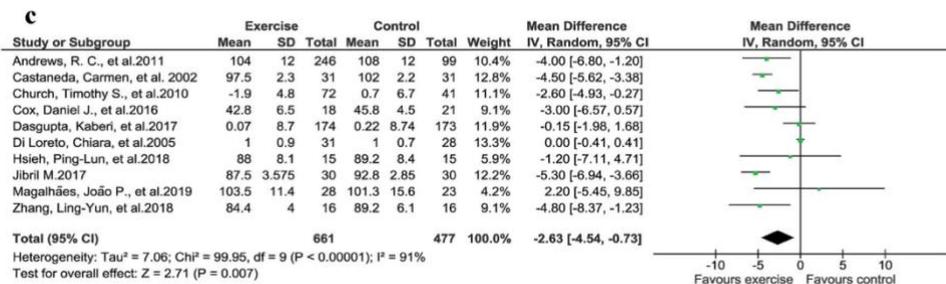


Figura n.9; dati ottenuti dai 10 studi selezionati per la *meta-analysis* [15] in merito alla circonferenza della vita.

La figura n.9 rappresenta i dati ottenuti da 10 studi che hanno indagato la riduzione della circonferenza della vita: si può notare una maggiore riduzione di tale parametro nel gruppo allenato rispetto a quello di controllo.

Il miglioramento dei valori antropometrici, come BMI e circonferenza della vita sembrerebbe migliorare il benessere in soggetti diabetici e ridurre il rischio di obesità e delle complicanze ad essa associate.

Gli adattamenti imposti dall'attività fisica nel lungo periodo, a livello dei parametri ematici e antropometrici, producono effetti a livello organico. I principali bersagli coinvolti sono: il tessuto muscolare e adiposo, il fegato e il pancreas [1].

Nel tessuto muscolare si determina un incremento della sensibilità insulinica, aumentando l'*uptake* e l'utilizzo di glucosio a livello periferico. I miociti permettono l'ingresso di glucosio anche grazie a meccanismi insulino-indipendenti, come AMPK. Quest'ultima è una proteina chinasi attivata dall'AMP, un prodotto derivante dall'idrolisi dell'ATP e dell'ADP, la cui concentrazione aumenta durante l'esercizio fisico. L'attività di AMPK, che viene regolata a sua volta da *Mitogen Activated Protein Kinase* (MAPK), migliora nel breve termine l'ossidazione degli acidi grassi, l'*uptake* di glucosio, la trascrizione genica e la sensibilità all'insulina, mentre nel lungo termine migliora la capacità ossidativa, la regolazione genica e la sensibilità all'insulina [8]. L'aumento della concentrazione di AMPK durante l'esercizio fisico attiva la via di trasduzione del segnale indipendente dall'insulina, che a sua volta avvia il processo di traslocazione delle vescicole contenenti GLUT-4 verso la membrana plasmatica.

L'ossidazione lipidica viene promossa dall'AMPK grazie alla fosforilazione dell'*Acetil-CoA Carbossilasi* (ACC) con conseguente riduzione della concentrazione di *Malonil-CoA*, formato a partire da *acetil-CoA* e bicarbonato (HCO_3) per azione della stessa ACC. Le basse concentrazioni di *Malonil-CoA* permettono la rimozione dell'inibizione a livello della *carnitina palmitoil-transferasi* (CPT1), la quale è localizzata nella membrana mitocondriale esterna con la funzione di catalizzare la formazione di *palmitoil-carnitina* in presenza di carnitina e *palmitoil-CoA*. Questo processo aumenta il trasporto di acidi grassi nel mitocondrio, con conseguente incremento della produzione di ATP a partire da acidi grassi, mediata dalla β -ossidazione.

Inoltre, AMPK è in grado di attivare l'eliminazione di mitocondri difettosi (mitofagia dipendente da ULK1) e simultaneamente attivare la biogenesi mitocondriale regolando l'attività sulla trascrizione genica del fattore PGC-1 α . Attraverso questo processo vengono sostituiti i mitocondri difettosi con altri di nuova sintesi. La PGC-1 α è una proteina che promuove la trascrizione e l'espressione di geni responsabili della biogenesi mitocondriale. Una maggior

quantità ed efficienza mitocondriale migliora la capacità ossidativa mitocondriale e potenzialmente l'ossidazione lipidica[16]. Inoltre, PGC-1 α è in grado di aumentare la capacità di trasporto del glucosio regolando l'espressione di GLUT-4 [16].

Oltre ad essere attivata da AMPK, l'incremento dell'attività di PGC-1 α è mediato dall'aumento di concentrazione di Ca^{2+} intracellulare che, legandosi alla proteina *calmodulina*, media l'attivazione della *calcineurina*; quest'ultima, che è una fosfatasi proteica, defosforila il fattore di trascrizione *Nuclear Factor of Activated T-cells* (NFAT), permettendo la traslocazione nel nucleo, dove si lega al DNA; a questo punto, NFAT è in grado di regolare l'espressione di particolari geni, tra cui quelli implicati nella conversione lento-veloce del fenotipo delle fibre muscolari. L'aumento della concentrazione intracellulare di Ca^{2+} media l'attivazione delle *chinasi calcio-calmodulina dipendenti* (CAMK), le quali sono in grado di autofosforilarsi e regolare la propria attività in base al grado di autofosforilazione. Queste chinasi sono in grado di attivare PGC-1 α [16].

Al termine dell'esercizio rimane attivo in via transitoria l'AMPK, regolando a valle i target coinvolti nella biogenesi, nella funzione e nella capacità ossidativa mitocondriale [1].

A livello del tessuto adiposo, l'esercizio fisico è in grado di ridurre la massa grassa, migliorare la sensibilità insulinica e ridurre l'infiammazione, come dimostra l'abbassamento della proteina C-reattiva in seguito ad esercizio fisico. La proteina C-reattiva si lega a molte specie batteriche favorendo l'azione e l'attivazione del complemento, un complesso di 9 proteine plasmatiche che svolge la funzione di mediatore di natura plasmatica dell'infiammazione. Si ipotizza che l'attività fisica sia in grado di ridurre la produzione di citochine pro-infiammatorie (vedi capitolo "*omeostasi del glucosio e processi fisiopatologici*") e l'infiltrazione di cellule infiammatorie, oltre a migliorare la funzionalità degli adipociti.

Come nel tessuto adiposo e muscolare, anche in quello epatico si può sviluppare insulino-resistenza. La ridotta risposta insulinica degli epatociti determina un incremento della produzione epatica di glucosio (HPG) che a sua volta determina un innalzamento della concentrazione ematica. Come nel tessuto muscolare,

l'esercizio fisico permette l'attivazione di AMPK anche a livello epatico, inducendo una risposta adattativa che potrebbe inibire HPG. L'allenamento aerobico di almeno 12 settimane riduce la resistenza insulinica a livello epatico sia in presenza sia in assenza di un deficit calorico [1].

Come descritto nel capitolo “*omeostasi del glucosio e processi fisiopatologici*”, la resistenza insulinica a livello periferico determina una maggior richiesta di insulina alle cellule β . Questa condizione non è però sostenibile nel lungo termine, poiché determina la perdita di funzionalità delle stesse cellule β . Come poi vedremo nei capitoli successivi, determinate tipologie di esercizio provocano un incremento della funzionalità delle cellule β .

2.2 ATTIVITÀ FISICA ACUTA E DIABETE DI TIPO 2

Lo studio *Effects of seven days of exercise training on insulin sensitivity and responsiveness in type 2 diabetes mellitus* [17] ha dimostrato come 7 giorni di allenamento aerobico vigoroso (50-60 min/giorno al 70% del VO_{2max}) sono sufficienti a ridurre le concentrazioni di insulina ematica a digiuno, a ridurre l'HPG e aumentare del 45% il *Glucose disposal rate* (GDR) stimolato dall'insulina. Questi adattamenti hanno permesso ai soggetti (14 soggetti di età 64 ± 2 anni, BMI 31.9 ± 2.2 Kg/m²) affetti da DM di tipo 2 di migliorare il controllo glicemico, senza variazioni di peso corporeo. Si ipotizza che i principali meccanismi alla base di tali adattamenti siano collegati alla maggiore espressione di GLUT-4 e di AMPK. Il primo permette di migliorare la recettività cellulare all'insulina, mentre la seconda inibisce l'azione di specifici enzimi necessari all'avvio della gluconeogenesi, come la *fosfoenolpiruvato carbossichinasi* (PEPCK) e la *glucosio 6-fosfatasi* (G6P) [17].

Come precedentemente visto, diversi studi hanno dimostrato gli effetti benefici dell'allenamento regolare su pazienti diabetici. Questi però non si sono soffermati sull'analisi del controllo glicemico alterato dalla singola seduta di allenamento. Lo studio condotto da *Stephan F. Praet* [18] si è posto l'obiettivo di indagare gli effetti definiti di una singola seduta di allenamento sull'escursione del glucosio ematico nelle successive 24-h in pazienti affetti da diabete di tipo 2, sotto terapia insulinica. Per poter analizzare le variazioni glicemiche è stato utilizzato il CGMs (*Continuous subcutaneous Glucose-Monitoring Systems*); uno strumento utile per studiare l'impatto della dieta sul controllo glicemico e per esaminare l'escursione del glucosio ematico nel periodo notturno. I dieci pazienti selezionati, a cui era stato diagnosticato il diabete di tipo 2 da almeno 5 anni, assumevano insulina esogena da 7 ± 2.4 anni, e non presentavano trascorsi di attività fisica regolare da almeno 10 anni. Nel giorno precedente lo svolgimento della seduta di *resistance training* a moderata intensità (50% dell'1RM) è stata rilevata la concentrazione di glucosio ematico, la quale è stata poi messa a confronto con la concentrazione del giorno successivo. I risultati hanno mostrato come i livelli di glucosio ematico diminuivano e rimanevano bassi per almeno 3 h dopo il termine della seduta di allenamento, mentre non sono state individuate differenze significative nella concentrazione media nelle 24 h successive rispetto a quelle precedenti l'esercizio fisico. Inoltre, è stata analizzata e comparata la durata di fenomeni iperglicemici post-esercizio (concentrazione di glucosio ematico >10.0 mmol/L) e ipoglicemici (<3.9 mmol/L): nel primo caso, si è verificata una riduzione del 40% , nel secondo caso non c'è stata alcuna variazione.

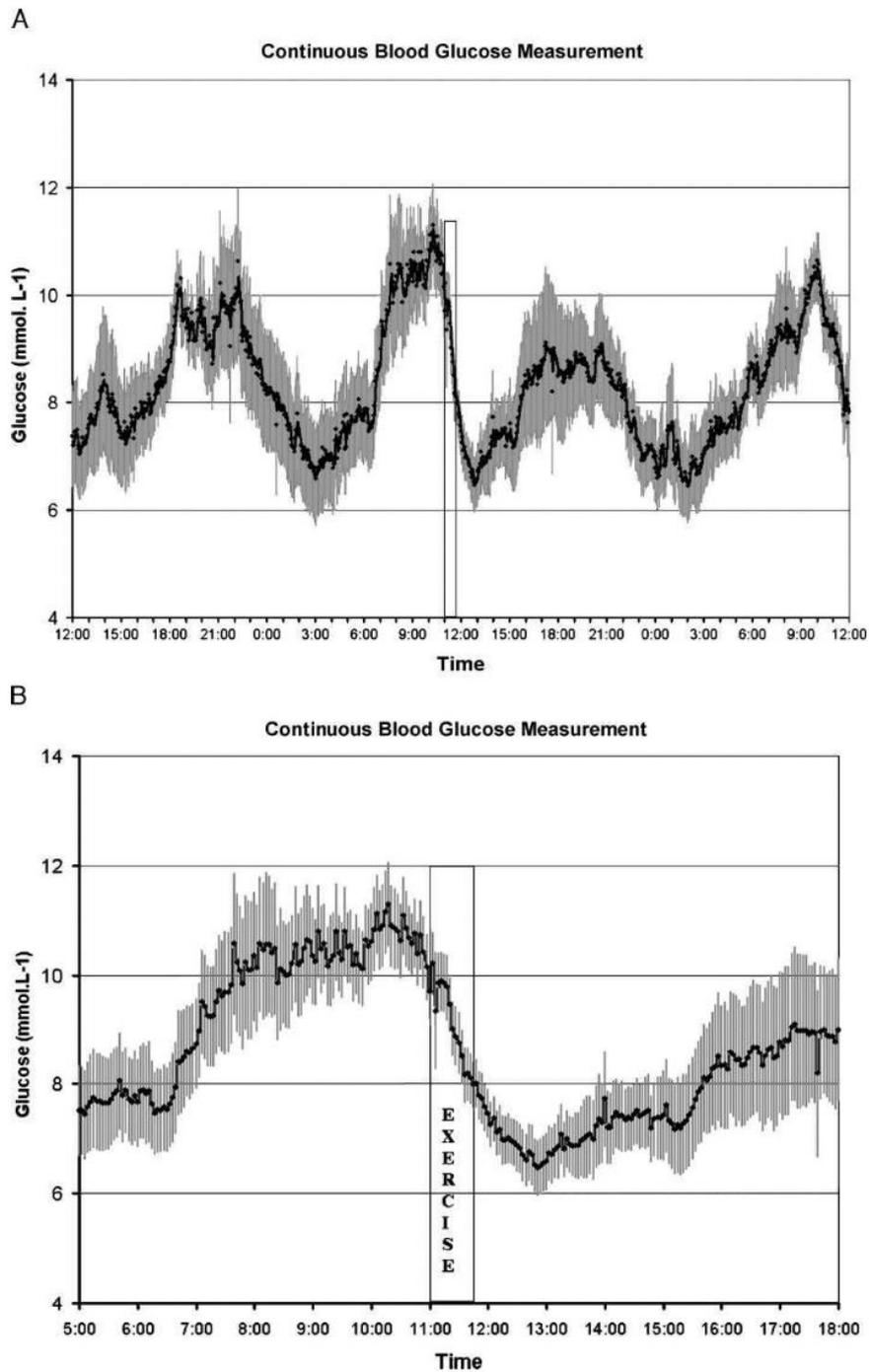


Figura n.10: immagine tratta dallo studio *influence of acute exercise on hyperglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes*, [18] n.10 A, rappresentazione della concentrazione di glucosio durante le 48 h di test; n.10 B rappresentazione più dettagliata della concentrazione di glucosio durante le 6 h precedenti e successive alla seduta di allenamento

Il CGM è stato utilizzato anche nello studio condotto da *Gillen* e colleghi [17] per valutare la risposta indotta da una singola seduta di HIIT (*High Intensity Interval training*) in pazienti affetti da DM di tipo 2, sottoposti a condizioni alimentari standardizzate e terapia farmacologica. Lo studio ha coinvolto 7 partecipanti volontari (età media 62 ± 3 anni; BMI $30,5 \pm 1,9$ Kg/m², HbA1c $6,9 \pm 0,7\%$), i quali erano sedentari (< 2 di allenamenti a settimana). Come nello studio di *Stephan F. Praet* [18], sono stati confrontati i dati raccolti nelle 24-h del giorno di controllo (CTL) e quelli delle 24-h in cui si è svolta la seduta di HIIT.

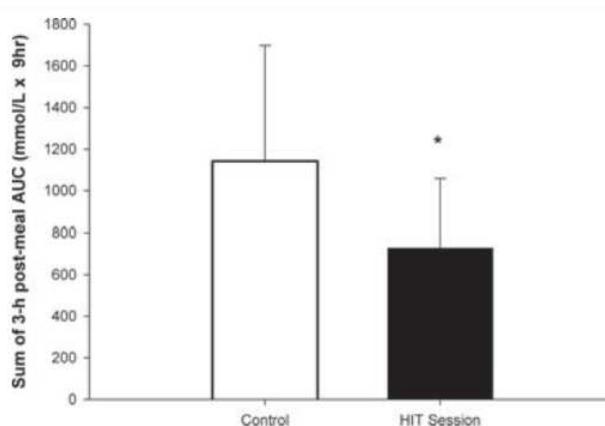


Figura n.11; tratta dallo studio *Acute High-intensity interval exercise reduces the postprandial glucose response and prevalence of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes* [20][NO_PRINTED_FORM]; differenza tra *control day* e nelle 24-h successive alla seduta di HIIT della somma delle aree sotto la curva definite dalle concentrazioni plasmatiche di glucosio nelle 3-h successive al pasto (colazione, pranzo e cena).

Come possiamo notare dall'immagine, sono state riscontrate differenze significative relative alla somma delle aree sotto la curva (AUC) definite dalle concentrazioni plasmatiche di glucosio nelle 3-h successive al pasto. Anche la media dei picchi di glucosio ematico nei periodi post-prandiali sono risultati inferiori nella giornata HIIT, come la media delle concentrazioni plasmatiche di glucosio nei 60-120 min successivi al pasto. Inoltre, sono stati raccolti risultati simili rispetto lo studio di *Stephan F. Praet* [18] più precisamente in relazione alla durata delle fasi iperglicemiche (concentrazione di glucosio ematico >10.0 mmol/L), ridotta del 65 ± 40 % nelle 24-h successive alla seduta di HIIT e alla concentrazione media di glucosio nelle 24-h, la quale tendeva ad essere bassa nella

giornata in cui si è svolto l'HIIT ma senza differenze statisticamente significate rispetto al CTL. Anche nello studio condotto da *Manders* e colleghi [21] si è assistito ad una riduzione della durata delle fasi iperglicemiche del $49.7\% \pm 4.4\%$ nel gruppo di lavoro *Low Intensity* (60 minuti al $35\% W_{max}$) rispetto al gruppo di controllo.

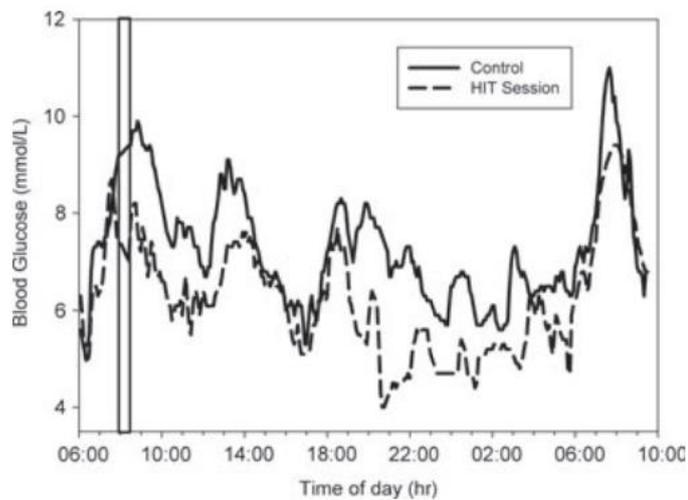


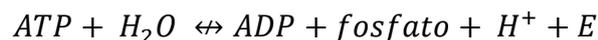
Figura n.12; tratta dallo studio *Acute High-intensity interval exercise reduces the postprandial glucose response and prevalence of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes* [20] [NO_PRINTED_FORM]; concentrazioni di glucosio registrate nelle 24-h del CTL (linea continua) e nelle 24-h successive alla seduta di HIIT (linea tratteggiata).

CAPITOLO TERZO

ESERCIZIO AD ALTA E MODERATA INTENSITÀ NEL DIABETE DI TIPO 2

L'*Aerobic Training* (AT) è una tipologia di allenamento che consiste nell'eseguire esercizio fisico continuo, caratterizzato da movimenti ritmici e che coinvolgono grandi gruppi muscolari, come la camminata, la corsa a piedi e la bicicletta [1]. Per poter comprendere le caratteristiche dell'AT bisogna prima analizzare le diverse tipologie di metabolismi coinvolti durante l'esercizio fisico e il "carburante" utilizzato dal nostro organismo per far fronte alle continue richieste energetiche. Il nostro organismo, per poter svolgere qualsiasi funzione, necessita di ATP, una molecola costituita da adenina (base azotata), ribosio (zucchero pentoso) e tre gruppi fosfato legati tra loro da due legami ad alta energia. Questa molecola viene prodotta a partire da carboidrati, grassi e proteine mediante tre sistemi energetici:

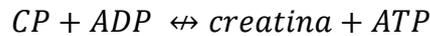
- 1) Anaerobico lattacido, che sfrutta l'energia prodotta dalle riserve di ATP muscolari e dalla sua ri-sintesi permessa dalle riserve di *creatinfosfato* (CP).
La prima sfrutta la reazione:



Questa libera 30 Kj (7 calorie) per molecola di ATP.

Il muscolo scheletrico contiene circa 5 mmol di ATP per Kg di muscolo, sufficienti per eseguire 3-4 contrazioni muscolari massimali della durata di 1-2 s. Se l'attività svolta richiede la continuazione del lavoro muscolare per

un tempo superiore ai 2 s, il nostro organismo è in grado di reintegrare l'ATP a velocità estremamente elevate grazie alle riserve di cellulari di CP, sfruttando la reazione:



Il gruppo fosfato di CP viene quindi ceduto all'ADP, formando ATP. Le riserve di *fosfocreatina* nel muscolo ammontano a circa 15-20 mmol pe Kg di tessuto e consentono contrazioni muscolari per 8-10 s, al massimo 15 s. CP viene poi ri-sintetizzata per il 70% nei primi 30s e completamente entro i 3-5 min.

- 2) Anaerobico lattacido, in cui la produzione di ATP avviene grazie alla glicolisi anaerobica, una serie di reazioni che avvengono nel citoplasma della cellula muscolare e permettono la produzione di ATP e acido lattico a partire dal glucosio in assenza di ossigeno.



In assenza di ossigeno il piruvato è trasformato in acido lattico, grazie all'enzima lattato-deidrogenasi.

Il sistema anaerobico lattacido rappresenta il principale fornitore di energia dopo circa 10s di sforzo massimale [22].

- 3) Aerobico, che a sua volta si differenzia a seconda del substrato utilizzato in: aerobico glicolitico e aerobico lipolitico.

L'aerobico glicolitico avviene in presenza di ossigeno e comporta come primo passaggio la formazione di *Acetil-Coenzima A (CoA)* a partire da piruvato. La formazione di *acetil-CoA* e il suo trasferimento a livello mitocondriale sono mediati da un complesso di enzimi noto con il nome di piruvico deidrogenasi (PDH).



Una volta trasportato a livello mitocondriale, l'*acetil-CoA* viene metabolizzato nel ciclo di Krebs, dove forma 4 molecole di $\text{NADH} + \text{H}^+$, da cui derivano le coppie di elettroni che entrano nella catena respiratoria mitocondriale e verranno utilizzate per la produzione di ATP.

L'aerobico lipolitico sfrutta gli acidi grassi come substrato energetico, i quali, legati alla carnitina, vengono trasportati a livello mitocondriale. Qui l'acido grasso viene metabolizzato mediante il processo di β -ossidazione in presenza di ossigeno.

Sebbene il sistema aerobico contribuisca a produrre ATP fin dall'inizio dello sforzo (figura n.13), questo rappresenta la fonte primaria di energia per gli eventi che durano da poco più di 1 min a 3 ore [22]

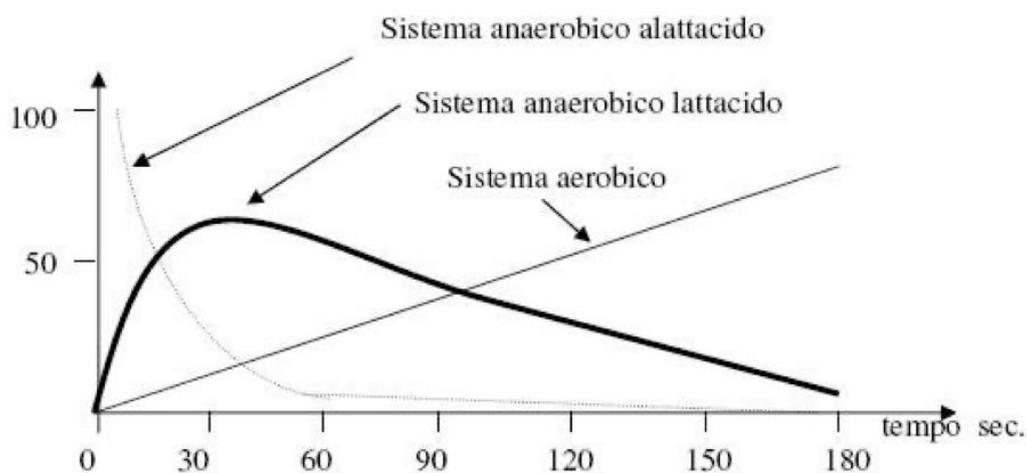


Figura n.13; tratta da “*Scienza del movimento: i sistemi energetici*”; rappresentazione contributi dei metabolismi energetici nel tempo.

I sistemi energetici non forniscono energia mediante un meccanismo “*on-off*”; infatti, come si apprezza dalla figura n.13, l’energia può essere fornita da più sistemi nello stesso istante. Chiaramente, il contributo energetico di ogni sistema varia nel tempo; quindi, a seconda della durata dello sforzo, vi sarà un predominio di un sistema energetico rispetto a un altro.

Ora che abbiamo descritto i tre sistemi energetici, tra cui quello aerobico, bisogna identificare le caratteristiche tipiche che ci permettono di riconoscere l'AT come tale. Per quanto riguarda l'allenamento aerobico, esistono principalmente tre parametri in grado di definire il carico: VO_{2max} ; la massima frequenza cardiaca (HR_{max}) e la concentrazione di acido lattico.

Il VO_{2max} è la misura della massima potenza metabolica aerobica e quindi della massima intensità di esercizio che un soggetto può tollerare per periodi di tempo abbastanza lunghi (5-7 min), oltre la quale si verifica l'intervento del sistema anaerobico glicolitico con accumulo di acido lattico, rapido affaticamento e interruzione dell'esercizio. Il VO_{2max} è quindi la massima quantità di ossigeno che l'organismo può prelevare dall'aria tramite la respirazione, trasportare mediante l'apparato cardiovascolare e consumare a livello dei muscoli nell'unità di tempo. Fick descrive la massima capacità dell'organismo di utilizzare ossigeno attraverso la seguente formula:

$$\begin{aligned} & \textit{Massimo consumo di } O_2 \\ & = \textit{massima gittata cardiaca} \times (\textit{massima differenza a} \\ & \quad \textit{- v di } O_2) \end{aligned}$$

La gittata cardiaca (volume di sangue transitante per il cuore in un minuto) è il prodotto della frequenza cardiaca e la gittata pulsatoria (volume di sangue espresso in litri pompato dal cuore attraverso una singola contrazione). La gittata cardiaca è poi moltiplicata per la differenza di concentrazione di ossigeno tra sangue arterioso e sangue venoso misto. Il VO_{2max} viene espresso in valore assoluto in L/min, ma può essere normalizzato al peso corporeo del soggetto in ml/Kg/min.

Secondo il libro di *Principi di metodologia del fitness* [8], i fattori limitanti del VO_{2max} sono:

- Fattori polmonari, come la ventilazione alveolare e la capacità di diffusione dei gas attraverso la membrana
- Fattori ematici, quindi la capacità di trasporto dell'ossigeno nel sangue
- Fattori cardiocircolatori, come la gittata cardiaca e la circolazione periferica

- Fattori tissutali, quindi la capacità di diffusione dell'ossigeno dai capillari alla cellula
- Capacità di utilizzazione dell'ossigeno da parte dei tessuti

Oltre ad essere utilizzato come parametro per definire l'intensità dell'esercizio aerobico, il VO_{2max} viene considerato un indicatore oggettivo e indipendente del rischio cardiovascolare [23]. Infatti, la fitness cardiovascolare è inversamente associata alla mortalità per tutte le cause, e l'aumento di ogni 1-MET (3,5 ml di $O_2/Kg/min$) di capacità funzionale è collegato a una riduzione del rischio del 13% del rischio di mortalità per tutte le cause (all-cause mortality) e del 15% di eventi cardiovascolari fatali e non [24].

Altro parametro utilizzato per definire l'intensità dell'esercizio aerobico e il metabolismo utilizzato è la frequenza cardiaca (HR), quindi il numero di battiti al minuto. Questa rappresenta la risposta metabolica dell'organismo in relazione a un carico esterno o stimolo che a sua volta determina una variazione del battito cardiaco [8]. Come vedremo nei prossimi capitoli, al fine di prescrivere l'intensità di esercizio, e di conseguenza, la frequenza cardiaca di lavoro (FCT), vengono utilizzati principalmente due metodi: il primo attribuito a *Kenneth Cooper*, mentre il secondo a *Karvonen*.

Entrambi calcolano le frequenze cardiache di lavoro ipotizzando che la frequenza cardiaca massima (HR_{max}) sia determinata dalla formula:

$$HR_{max} = 220 - \text{età del soggetto}$$

Secondo la formula di *Kenneth Cooper*, la FCT si calcola applicando la percentuale di lavoro desiderato direttamente alla frequenza cardiaca massima ipotetica. Mentre, secondo *Karvonen*, la FCT si deve regolare a seconda della frequenza cardiaca a riposo (HR_{rest}); quest'ultima deve essere rilevata alla mattina appena svegli per evitare che situazioni contingenti possano alterarla [8]. Dalla differenza tra HR_{max} e HR_{rest} si ottiene la *Heart Rate Reserve* (HRR). Su questo valore si eseguiranno i calcoli della percentuale di lavoro desiderato, alla quale si dovrà nuovamente sommare la HR_{rest}

$$FCR = [(HR_{max} - HR_{rest}) \times \% \text{ intensity}] + HR_{rest}$$

L'ultimo parametro in grado di definire il carico durante l'allenamento aerobico è la concentrazione di acido lattico, la quale dipende dal contributo del sistema anaerobico lattacido, quindi dalla frequenza cardiaca e di conseguenza dal carico esterno. In presenza di specifiche intensità di allenamento, il sistema anaerobico lattacido produce acido lattico a velocità maggiore rispetto a quella di smaltimento, portando all'accumulo di acido lattico. Lo smaltimento è a carico di specifici sistemi tampone che utilizzano il bicarbonato di sodio con conseguente produzione di anidride carbonica, la quale stimola la ventilazione polmonare che aumenta rispetto al consumo di ossigeno. La produzione di anidride carbonica aumenta il *quoziente respiratorio* (QR), il quale è definito dal rapporto tra anidride carbonica espirata e ossigeno inspirato:

$$QR = \frac{CO_2}{O_2}$$

A seconda della quantità di ossigeno necessaria all'ossidazione di un determinato substrato energetico e la quantità di anidride carbonica prodotta dall'ossidazione del substrato stesso, viene definito un QR specifico che varia dallo 0,7 per l'ossidazione dei lipidi a 1 per l'ossidazione dei carboidrati [8]. All'aumentare dell'intensità dell'esercizio, il consumo di carboidrati aumenterà a scapito di quello lipidico fino al punto in cui i carboidrati saranno il carburante preferenziale [8].

La zona di carico nella quale esiste ancora un equilibrio tra produzione ed eliminazione del lattato prende il nome di soglia anaerobica. Questa rappresenta la zona limite della capacità di prestazione aerobica, oltre la quale si verifica una

rapida produzione e conseguente accumulo di acido lattico con interruzione della prestazione [25].

Sebbene non si tratti di uno specifico parametro per definire il carico nell'esercizio aerobico, la scala di *Borg* o *Rate perceived exertion (RPE)* viene utilizzata per la valutazione dello sforzo percepito, per la prescrizione dell'attività fisica e come sistema integrativo al monitoraggio della frequenza cardiaca. Nella figura n.14 è riportata la scala RPE composta da una serie di 15 numeri crescenti dal 6 al 20, dove il 6 corrisponde allo stato di riposo (~60 bpm) e il 20 ad uno sforzo massimale (~200 bpm). Al crescere dei valori della scala aumenta lo sforzo percepito.

6	
7	Very, very light
8	
9	Very light
10	
11	Fairly light
12	
13	Somewhat hard
14	
15	Hard
16	
17	Very hard
18	
19	Very, very hard
20	

Figura n.14; tratta dallo studio *Psychophysical bases of perceived exertion* [24] rappresenta la scala per la valutazione dello sforzo percepito (RPE) o scala di *Borg*.

Come abbiamo visto nei capitoli precedenti, l'attività fisica ricopre un ruolo fondamentale nella prevenzione e nel trattamento del diabete. Secondo l'*American Diabetes Association (ADA)*, i soggetti affetti da diabete di tipo 1 e 2 dovrebbero intraprendere un percorso che preveda almeno 150 minuti di attività aerobica ad intensità moderata/vigorosa, divisa in almeno tre sedute settimanali, organizzate affinché non vi siano più di due giorni consecutivi di inattività.

Secondo la *National Strength and Conditioning Association (NSCA)*, l'esercizio a moderata intensità prevede lavori al 60-70 % del VO_{2max} / della HR_{max} , mantenuta per lunghi periodi di tempo (almeno 30 min). In accordo con questi parametri, la *review* di Kirwan e colleghi [1] associa l'esercizio aerobico moderato/vigoroso a intensità comprese tra il 65-90 % della HR_{max} .

Ora che abbiamo descritto le caratteristiche dell'esercizio aerobico continuo a moderata/vigorosa intensità, possiamo prendere in analisi gli studi che hanno esaminato ed approfondito la relazione tra esercizio aerobico continuo e diabete di tipo 2. Questa tipologia di esercizio gioca un ruolo fondamentale nell'ottimizzazione della glicemia e nell'indurre modifiche relative ai parametri antropometrici, quali il peso corporeo e il BMI [15]. Infatti, sono state riscontrate importanti riduzioni del peso, della circonferenza della vita e dei fianchi in 53 soggetti femminili di età compresa tra i 35-65 anni (età media ~ 49 anni) affetti da diabete di tipo 2, al termine di 8 settimane di esercizio aerobico [27]. Il protocollo prevedeva 50 minuti di esercizio fisico ad intensità moderata, ripetuto 3 volte a settimana per 8 settimane. I primi 10 minuti erano dedicati al *warm up*, poi seguivano 30 minuti di camminata veloce al 60% dell' HR_{max} (secondo metodo di Cooper) e infine 10 minuti di *cool down*. Oltre al miglioramento di alcuni parametri antropometrici, si è assistito alla significativa riduzione di *Fasting Blood Sugar* (FBS), della concentrazione plasmatica di insulina e della resistenza insulinica, quest'ultima misurata attraverso la formula HOMA-IR:

$$\frac{\text{glucose}(\text{mmol}) \times \text{insulin}}{\frac{22}{5}}$$

È stimato che la resistenza insulinica si verifichi in presenza di valori superiori a 2,24. Tale formula si utilizza anche per quantificare la funzionalità delle cellule β .

Le misurazioni dei parametri di valutazione sono state effettuate all'inizio dello studio, dopo 4 e 8 settimane di esercizio aerobico. Interessante notare come le variazioni più significative di FBS, dell'insulina plasmatica e della resistenza insulinica si siano verificate solo al termine dello studio, mentre non sono state riscontrate differenze significative tra i valori raccolti all'avvio e dopo 4 settimane di esercizio aerobico a intensità moderata. Come già visto nella metanalisi *Movement is Improvement* [15], sono state riscontrate differenze significative tra gruppo allenato e gruppo di controllo, in merito alla concentrazione di glucosio a digiuno, alla concentrazione di insulina plasmatica e alla resistenza insulinica.

Lo studio condotto da *Kirwan* [17] ha mostrato come 7 giorni consecutivi di esercizio fisico ad intensità vigorosa inducano il miglioramento della sensibilità insulinica e della risposta che induce lo smaltimento del glucosio. Rispetto allo studio precedente, vi sono delle differenze riguardanti le caratteristiche dei soggetti reclutati, il protocollo di allenamento utilizzato e chiaramente la durata dell'intervento. In ordine, i 14 volontari (11 uomini, 3 donne, età 64 ± 2 anni, BMI $31.9 \pm 2,2$ kg/m²) avevano un'età media superiore (64 ± 2 vs 49), erano sedentari e non avevano mai svolto esercizio fisico regolare in passato; inoltre, ai partecipanti non era stato precedentemente diagnosticato il diabete e pertanto non erano trattati con insulina o agenti ipoglicemizzanti orali. L'esercizio fisico era caratterizzato da una durata di 60 minuti in cui si svolgevano 30 minuti di *bike* e 30 minuti di camminata su *treadmill* all' 80-85 % di HR_{max} (~ 67-75 % del VO_{2max}).

I 7 giorni di attività fisica non hanno permesso ai soggetti di migliorare in maniera significativa il peso corporeo, la percentuale di grasso e il VO_{2max}, ma hanno consentito loro di ridurre la concentrazione plasmatica di glucosio a digiuno e significativamente la concentrazione plasmatica di insulina. Al termine dello studio,

gli sperimentatori hanno riscontrato un aumento del *Glucose Disposal Rate (GDR)* e la riduzione della HPG basale. Come abbiamo visto nel capitolo “1.2 omeostasi del glucosio e processi fisiopatologici“, la comparsa di resistenza insulinica nel tessuto epatico comporta un aumento della produzione di glucosio, il quale è un importante fattore nello sviluppo e nel mantenimento dell’iperglicemia [17]. In linea con l’articolo appena citato, lo studio condotto da Mikus [13] ha analizzato il rapporto tra esercizio fisico e controllo glicemico in pazienti affetti da diabete di tipo 2, indipendentemente dalla variazione di fitness, adiposità e bilancio energetico. Per poter far questo, gli sperimentatori hanno adottato un programma aerobico della durata di 7 giorni che non modificasse significativamente la fitness o l’adiposità; quindi, sono stati somministrati snack supplementari con valore energetico pari alla spesa energetica dell’attività fisica stessa. I 13 volontari diabetici (età 53 ± 2 anni; $Hb_{a1c} 6.6 \pm 0,2$ %, BMI 25-45 kg/m²) erano sedentari (<60 min di esercizio fisico strutturato alla settimana) e non richiedevano trattamento con insulina esogena. Questi hanno eseguito il protocollo di esercizio aerobico supervisionato ad intensità moderata (60-75 % dell’HRR secondo il metodo di Karvonen) per 60 minuti, in cui si alternavano 20 minuti di camminata su *Treadmill* a 20 minuti di *Bike*.

Per indagare le variazioni indotte dall’esercizio fisico sul controllo glicemico si è utilizzato CGMs durante 3 giorni di vita abituale e sedentaria (*baseline*) e durante gli ultimi 3 giorni di allenamento aerobico (7D-EX) dei 7 previsti. Invece, per analizzare il *Fasting-state*, si è ricorsi all’OGTT_s nella mattina immediatamente successiva al periodo di osservazione (1 CGM effettuato) e dopo 12-24 h dall’ultima seduta di allenamento. L’OGTT è il test di tolleranza al glucosio, quindi un test di 2-ore che permette di controllare la concentrazione ematica di glucosio prima del consumo di una soluzione zuccherina (75 g di glucosio in 250-300 ml di acqua) (*American Diabetes Association*) e nelle 2 ore dopo. Durante il test sono stati effettuati prelievi di sangue ogni 30 minuti per misurare l’andamento del glucosio, dell’insulina e del C-peptide. L’HOMA-IR è stato calcolato attraverso le concentrazioni di glucosio a riposo e di insulina, mentre il *Mastuda insulin sensitivity index* è stato determinato dalle concentrazioni di glucosio e insulina rilevate in diversi momenti del test.

Lo studio ci mette in evidenza come l'esercizio fisico quotidiano migliori giorno per giorno il controllo glicemico, riducendo la frequenza, la grandezza e la durata delle escursioni glicemiche in soggetti diabetici (tipo 2) sedentari, in condizioni di vita libera, senza aumentare la prevalenza dell'ipoglicemia [13]. Analizzando i risultati nello specifico, il CGM non ha rilevato una riduzione della concentrazione media di glucosio nelle 24-h durante il 7D-EX, però ha registrato una riduzione: del valore massimo glicemico giornaliero, della differenza tra massimo e minimo glicemico giornaliero, del numero di volte in cui l'escursione glicemica ha superato il massimo (concentrazione di glucosio ematico >10.0 mmol/L) e il minimo (< 4 mmol/L) nelle 24-h e del tempo in cui la glicemia è stata al di sopra o al di sotto della massima e della minima concentrazione limite di glucosio. Si è inoltre assistito alla riduzione dei valori di *Post Prandial Glucose (PPG)*, del picco giornaliero di PPG e del Δ PPG.

Variable	Baseline	7D-EX	p value
Average blood glucose (mmol/l)	7.0±0.4	6.7±0.3	0.26
Minimum blood glucose (mmol/l)	3.6±0.3	4.0±0.2	0.17
Maximum blood glucose (mmol/l)	13.6±1.2	10.9±0.8	<0.01
Δ Min-max blood glucose (mmol/l)	10.0±1.1	6.9±0.7	<0.01
High excursions (no. per day)	1.4±0.4	1.0±0.4	0.07
Low excursions (no. per day)	0.8±0.2	0.2±0.1	0.02
Duration above high limit (min/day)	140.4±48.3	66.5±33.4	0.06
Duration below low limit (min/day)	35.5±14.3	7.7±4.0	0.04

Figura n.15; tratta dallo studio *Glycaemic control is improved by 7 days of aerobic exercise training in patients with type 2 diabetes* [13]; confronto del controllo glicemico in 13 pazienti sedentari affetti da diabete di tipo 2 durante 3 giorni di vita abituale sedentaria (*baseline*) e durante gli ultimi 3 giorni di allenamento aerobico (7D-EX) dei 7 previsti.

I valori associati a glucosio, insulina e C-peptide rilevati attraverso l'OGTT sono rimasti inalterati al termine del protocollo 7D-EX. La riduzione di PPG monitorata dal CGM non è stata rilevata dall'OGTT; in merito, gli autori dello studio hanno ipotizzato che i differenti contributi dei macronutrienti della soluzione zuccherina (100 % carboidrati) utilizzata per l'OGTT e del pasto solido consumato durante il

monitoraggio attraverso CGM (60% carboidrati, 24 % lipidi e 14% proteine) possano influenzare in modo diverso il grado di assorbimento, il riempimento gastrico e la secrezione di insulina.

Secondo gli studi presi in analisi in questo capitolo, l'esercizio aerobico continuo a intensità moderata risulta essere una valida opzione di allenamento per i soggetti affetti da diabete di tipo 2 non in terapia insulinica. Per quanto riguarda le variazioni antropometriche, lo studio *The effect of 8 weeks aerobic exercise on insulin resistance in type 2 diabetes* [27] ha riscontrato importanti differenze a livello di peso e circonferenza della vita e dei fianchi, mentre gli altri due studi della durata di 7 giorni non hanno individuato alcuna variazione, probabilmente a causa della durata troppo breve dei protocolli di esercizio. Infatti, come ipotizzato dalla *review Movement is Improvement* [15], sono necessari allenamenti più intensi e interventi più lunghi per registrare variazioni antropometriche. Malgrado gli studi di *Mikus* [13] e *Kirwan* [17] non abbiamo rilevato riduzioni significative dell'adiposità e del peso corporeo, hanno assistito al miglioramento del controllo glicemico [13], alla riduzione di HPG [17], all'aumento di GDR [17] e alla riduzione del glucosio ematico a digiuno e della concentrazione plasmatica di insulina [17].

Gli studi di *Motahari-Tabari* [27] e *Kirwan* [17] hanno dimostrato il ruolo dell'esercizio aerobico continuo ad intensità moderata/vigorosa nella riduzione del glucosio ematico a digiuno e della concentrazione plasmatica di insulina. Nello studio di *Motahari-Tabari* [27], queste riduzioni non sono state registrate dopo 4 settimane di allenamento aerobico a moderata intensità (60% dell' HR_{max}), ma solo dopo 8 settimane di protocollo, mentre lo studio di *Kirwan* [17] ha rilevato variazioni della concentrazione plasmatica di glucosio a digiuno e della concentrazione di insulina già dopo 7 giorni di allenamento ad intensità vigorosa (80-85 % di HR_{max}). Questa difformità potrebbe essere spiegata dal differente protocollo di allenamento; infatti, per l'esercizio aerobico di 7 giorni sono state adottate intensità (80-85 % di HR_{max} vs 60% dell' HR_{max}), durate (60 minuti vs 30 minuti) e frequenze di allenamento (7 volte a settimana vs 3 volte a settimana) maggiori. Si ipotizza che carichi elevati di allenamento, nel rispetto delle possibilità fisiche del soggetto, possano essere più efficienti nella riduzione della concentrazione del glucosio ematico a digiuno e della concentrazione di insulina.

3.2 HIGH INTENSITY INTERVAL TRAINING E DIABETE DI TIPO 2

Secondo quanto affermato nello studio di *Gibala e Mcgee* [28], non esiste una definizione universale di HIIT. Solitamente consiste in brevi ripetute di esercizio intenso ($\geq 90\%$ del VO_{2max}) intervallate a periodi di recupero o di esercizio a bassa intensità. L'HIIT a sua volta si suddivide in:

- HIIT di lunga durata, caratterizzato da fasi attive di 1-5 min e intensità compresa tra la soglia anaerobica e il VO_{2max} .
- HIIT di breve durata, caratterizzato da fasi attive inferiori ai 60s e intensità comprese tra il 100% e il 120% del VO_{2max} . Solitamente è previsto un recupero passivo per ripetute di 15s e può essere attivo in caso di ripetute di 30s o più.
- *All out*, quindi sprint alla massima intensità intervallato da fasi di recupero attivo/passivo più o meno lunghe.

Sebbene vi siano delle differenze metodologiche importanti ed evidenti rispetto al *Moderate intensity continuous training (MICT)*, le due diverse tipologie di esercizio, HIIT e MICT, inducono adattamenti rapidi e simili nel tessuto muscolare e nella performance di esercizio. In merito, lo studio di *Gibala e colleghi* [2] ha confrontato i cambiamenti della capacità di esercizio e gli adattamenti molecolari-cellulari dopo 6 sessioni (distribuite in 14 giorni) di *Low-volume Sprint Interval training (SIT)* e *High-Volume Endurance Training (ET)*, entrambi eseguiti alla *Bike*. I due protocolli prevedevano:

- SIT: 4-6 ripetute di 30 s “*Al-Out*” ($\sim 250\%$ del VO_{2max}) con 4 minuti di recupero
- ET: 90-120 minuti di esercizio continuo ad intensità moderata ($\sim 65\% VO_{2max}$)

Benché i protocolli adottati prevedessero volumi differenti nei 14 giorni di allenamento (~ 2,5 ore per SIT e ~ 10,5 ore per ET), sono stati riscontrati miglioramenti simili nella capacità ossidativa muscolare e di *Buffering*, nella performance e nel contenuto di glicogeno muscolare a riposo. Questi risultati sono poi stati confermati da altri studi di *Gibala* (vedi citazioni in Gibala & Mcgee, 2008); i quali, analizzando le risposte dell'organismo all'esercizio intervallato ad alta intensità, hanno rilevato specifiche modifiche nel metabolismo glucidico che normalmente vengono associate all'ET, come l'aumento del contenuto di glicogeno a riposo e del contenuto muscolare di GLUT-4.

Le due differenti tipologie di esercizio, caratterizzate da intensità e volumi allenanti differenti, elicitano adattamenti simili attraverso l'attivazione del medesimo target a "valle": PGC-1 α . Come descritto nel capitolo "2.1 attività fisica regolare e diabete di tipo 2", PGC-1 α è una proteina che favorisce la trascrizione e l'espressione di geni responsabili della biogenesi mitocondriale. Secondo la *Review* di *Laursen* [16], l'aumento della concentrazione di AMPK, dopo 4 ripetute di 30s *all-out*, è associato al duplice incremento di PGC-1 α nelle 3 ore successive, senza alcun incremento di CaMK che invece viene promosso durante contrazioni ripetute e prolungate nel tempo.

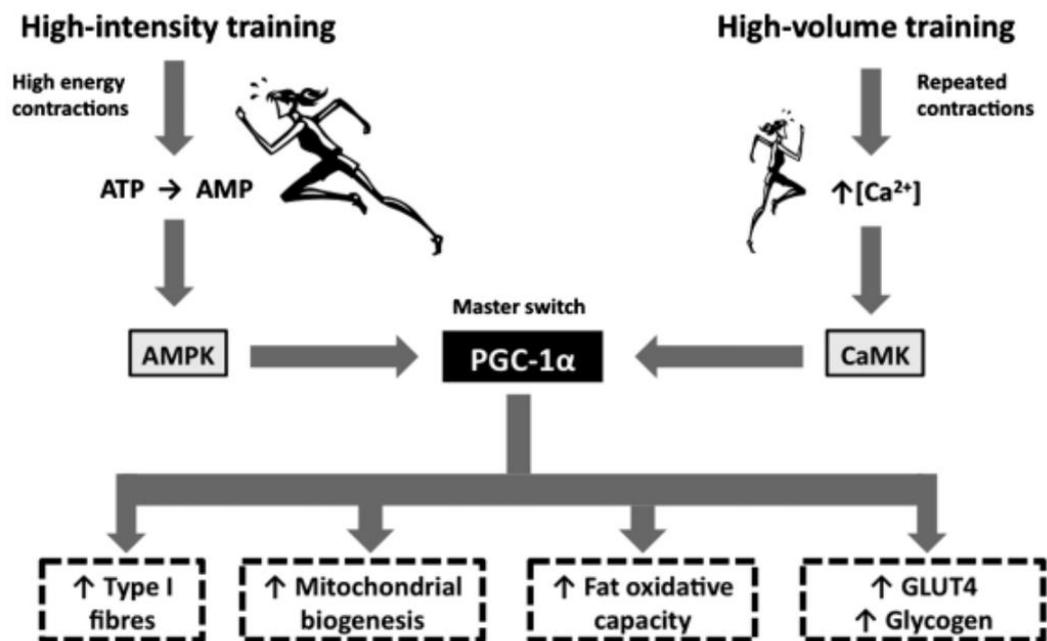


Figura n.16; tratta dallo studio *Training for intense exercise performance: high intensity or high-volume training?* [16]; Modello semplificato delle vie di segnalazione di AMPK e CaMK, e altresì del target comune, PGC-1 α . Quest'ultima promuove: la biogenesi mitocondriale, la capacità ossidativa mitocondriale, potenzialmente l'ossidazione lipidica, la capacità di trasporto del glucosio a livello muscolare attraverso la regolazione dell'espressione dei GLUT-4 e lo sviluppo di fibre di tipo I.

L'esercizio di endurance e l'esercizio fisico ad alto volume di allenamento promuovono l'incremento della concentrazione di Ca²⁺ intracellulare che a sua volta attiva CaMK. Quest'ultimo, come visto nel capitolo “2.1 attività fisica regolare e diabete di tipo 2”, innesca PGC-1 α che viene altresì attivata dall'esercizio fisico ad alta intensità per via di AMPK, indotto dalla riduzione della concentrazione di ATP e dal conseguente aumento di AMP.

Come dimostrato da *Gibala e Mcgee* [28], l'allenamento ad alta intensità induce miglioramenti metabolici simili rispetto all'ET nonostante vi sia una notevole differenza di volume allenante (~ 2,5 ore per SIT e ~ 10,5 ore per ET in 14 settimane di allenamento). Questo divario deve essere tenuto in considerazione dal momento che gran parte della società giustifica il fallimento alla partecipazione di un programma di allenamento regolare con la “mancanza di tempo” [28]. Tenendo conto di ciò, l'allenamento HIIT potrebbe migliorare l'aderenza ai programmi di allenamento visti i ridotti volumi di esercizio (< tempo di esercizio), e quindi risultare una valida alternativa al MICT. Di contro, l'*High Intensity Training (HIT)* viene spesso considerato una modalità di esercizio non sicura, impraticabile e intollerabile per alcuni individui, sebbene stimoli il miglioramento della salute e della *fitness* in una parte della popolazione, inclusi soggetti con particolari patologie [28]. Chiaramente, l'eventuale impossibilità di praticare questa metodica di esercizio deve essere stabilita dal medico, dopo aver effettuato un'attenta valutazione iniziale e un successivo test da sforzo massimale, al fine di identificare eventuali controindicazioni cardiovascolari o muscolo-scheletriche all'esercizio vigoroso/intenso.

Come visto nel capitolo “2.2 attività fisica acuta e diabete di tipo 2”, una singola seduta di HIIT è sufficiente a ridurre l'iperglicemia post-prandiale in soggetti affetti

da diabete di tipo 2 [20]. [NO_PRINTED_FORM]Nello specifico, il protocollo di esercizio previsto consisteva in 10 ripetute al cicloergometro (potenza costante e cadenza compresa tra 80-100 rpm), ognuna caratterizzata da 60 secondi al 90% del carico di lavoro massimo con frequenza cardiaca pari all'85 % della HR_{max} e 60 secondi di recupero. La singola seduta di allenamento si è mostrata efficace nel miglioramento del controllo glicemico in pazienti affetti da diabete di tipo 2 (si veda capitolo "2.2 attività fisica acuta e diabete di tipo 2" per approfondimento risultati ottenuti). Secondo quanto affermato in precedenza in merito all'HIIT, l'attivazione di PGC-1 α determina l'aumento della capacità di trasporto del glucosio a livello muscolare attraverso la regolazione dell'espressione dei GLUT-4; si ipotizza che questo possa essere un meccanismo responsabile della riduzione dell'iperglicemia post-prandiale in seguito all'esercizio fisico ad alta intensità [29].

Anche nello studio condotto da *Little* e colleghi [29] è stato dimostrato come l'esercizio HIIT riduca il valore relativo alla somma delle aree sotto la curva (AUC) definite dalle concentrazioni plasmatiche di glucosio nelle 3-h successive ai pasti (colazione, pranzo e cena); a differenza dello studio condotto da *Gillen* [20], si è riscontrata una riduzione significativa della concentrazione media di glucosio nelle 24-h post esercizio. Anche il valore relativo all'AUC definito dalle concentrazioni plasmatiche di glucosio nelle 24-h è risultato minore dopo il protocollo HIIT.

I partecipanti allo studio (n=8; età 63 ± 8 anni; BMI 32 ± 6 kg/m²; Hb_{a1c} $6,9 \pm 0,7\%$; sedentari e non in terapia insulinica) hanno performato 6 sessioni di HIIT (10x 60 s ad un'intensità che permette di raggiungere il 90% di HR_{max} , separate da 60 s di recupero) in 2 settimane; al termine del protocollo (48-h dopo l'ultima sessione di allenamento) sono stati poi raccolti i dati attraverso il CGM_s e successivamente confrontati con la *baseline* (dati ottenuti attraverso il CGM_s 6 giorni prima l'inizio del protocollo).

Gli individui affetti da diabete di tipo 2 o che soffrono di resistenza insulinica presentano una riduzione del contenuto mitocondriale, una compromissione della funzione mitocondriale e/o una riduzione dei marker relativi la biogenesi mitocondriale nel tessuto muscolare-scheletrico [29]. Quindi, lo studio in questione ha voluto analizzare gli effetti dell'HIIT sulla capacità metabolica del muscolo scheletrico, attraverso il confronto delle biopsie muscolari (vasto laterale) misurate

prima e dopo (72 h dall'ultima seduta) il protocollo HIIT. I dati raccolti hanno rilevato un aumento del contenuto mitocondriale, del contenuto totale di GLUT-4 e della massima attività della *Citrato Sintasi (CS)*; un'enzima che catalizza la prima reazione nel Ciclo di Krebs.

Lo studio di *Cassidy* e altri [30] ha valutato l'effetto di 12 settimane di HIIT (3 allenamenti a settimana) sul controllo glicemico e la relazione tra il miglioramento della funzione autonoma cardiovascolare e il controllo glicemico. Per poter comprendere i risultati di questo studio riporto brevemente le principali funzioni del sistema nervoso autonomo.

Il sistema nervoso autonomo (SNA) fa parte della branca involontaria della divisione periferica efferente del sistema nervoso periferico (SNP). Questa rappresenta la via di comunicazione con la quale il sistema nervoso centrale (SNC) controlla il muscolo cardiaco, la muscolatura liscia, la maggior parte delle ghiandole esocrine, alcune ghiandole endocrine e il tessuto adiposo. Il SNA è costituito da una componente simpatica e una componente parasimpatica; la prima programma le risposte *fight or flight*, necessarie per preparare l'organismo ad affrontare una situazione di emergenza o stress, mentre la seconda domina nelle condizioni di quiete e rilassamento, promuovendo le risposte *rest and digest*.

A livello cardiovascolare, il SNA controlla: il battito cardiaco, la contrattilità miocardica, l'elettrofisiologia cardiaca, l'emodinamica e la costrizione e dilatazione dei vasi sanguigni [30]. Come visto nel capitolo dedicato alle complicanze del diabete, la neuropatia autonoma cardiovascolare si verifica con il danneggiamento di nervi della componente efferente autonoma che innervano il cuore e i vasi sanguigni.

Lo studio di *Cassidy* ha previsto 12 settimane di protocollo HIIT (3 sedute settimanali e non in giorni consecutivi), caratterizzato da 5 ripetute alla *bike* con cadenza superiore a 80 rpm e intensità pari a 16-17 secondo la scala *Rating of Perceived Exertion (RPE)*. Peccato che l'impiego dell'RPE non sia stato integrato al monitoraggio della frequenza cardiaca, al fine di rendere la prescrizione dell'esercizio più precisa. Le ripetute ad alta intensità erano di 2 minuti nella prima

settimana, successivamente hanno subito un incremento di 10 secondi ogni settimana, performando intervalli di 3 minuti e 50 secondi nell'ultima settimana di protocollo.

Le fasi attive erano separate da 3 min di recupero e consistevano in: 90 secondi di recupero passivo, 60 secondi di esercizi per l'*upper body* a bassa intensità eseguiti con gli elastici e 30 secondi dedicati alla preparazione della successiva fase ad alta intensità. Solo la prima seduta di HIIT è stata supervisionata, mentre le successive si sono svolte in autonomia; l'aderenza al protocollo è stata quindi monitorata utilizzando un diario dell'esercizio e chiamate telefoniche settimanali.

I soggetti (n=22; età 60 ± 2 anni) sono stati prima visitati per l'ammissibilità allo studio (assenza di problematiche cardiache conclamate; ≤ 60 minuti di attività fisica moderata/vigorosa a settimana; non in terapia con β -bloccanti; assenza di controindicazioni alla pratica dello *stress test*) e dopo inseriti all'interno del gruppo di intervento (HIIT; n=11) e di controllo (CTL; n=11). Precedentemente all'inizio del protocollo, sono stati misurati i livelli di Hb_{1a} attraverso il prelievo di sangue e la funzione autonoma cardiovascolare attraverso il *Task Force Monitor*; il quale, viene considerato uno strumento affidabile e non invasivo per valutare l'emodinamica e la funzione autonoma [30]. Questi livelli sono stati poi confrontati con i valori rilevati tra le 48 e le 72 ore successive all'ultima seduta di HIIT.

Lo studio ha riscontrato un miglioramento del controllo glicemico nel gruppo HIIT, dimostrato dalla riduzione di Hb_{1c} rispetto al *baseline*, ma nessuna differenza tra i gruppi in merito ai parametri emodinamici, quali: battito cardiaco, gittata sistolica e gittata cardiaca. Inoltre, ci sono state significative differenze tra i gruppi in merito all'*Hearth Rate Variability* (HRV); un fenomeno fisiologico che indica le variazioni nell'intervallo di tempo tra i battiti cardiaci [22]. Si conclude che i miglioramenti del controllo glicemico indotti dalla pratica di 12 settimane di esercizio HIIT non siano associati al miglioramento delle funzioni autonome cardiovascolari.

Prendendo in analisi i risultati ottenuti dai precedenti studi, sembra chiaro come l'esercizio intervallato ad alta intensità sia efficace nei soggetti affetti da diabete di

tipo 2. Tutti gli studi hanno rilevato un miglioramento del controllo glicemico indipendentemente dalla durata dell'intervento; infatti, si è assistito alla riduzione della concentrazione post-prandiale di glucosio dopo una singola seduta di HIIT [20], oltre alla riduzione di Hb_{alc} dopo 12 settimane di intervento [30].

Lo studio di *Little et al.* [29] ha registrato una riduzione della concentrazione media di glucosio dopo 2 settimane di allenamento HIIT in cui si sono eseguite 6 sessioni, mentre nello studio di *Gillen* [20] non è stata rilevata alcuna variazione in merito. Vista la similarità tra gli studi [20] [29] in merito alle caratteristiche dell'esercizio e agli strumenti utilizzati (CGM_s), si ipotizza che per la riduzione della concentrazione media di glucosio siano sufficienti due settimane di allenamento intervallato ad alta intensità, mentre per la riduzione delle concentrazioni di glucosio post-prandiali è richiesta una singola seduta di HIIT. Nel miglioramento del controllo glicemico potrebbero essere coinvolti alcuni processi, tra cui l'aumento del contenuto mitocondriale e della proteina GLUT-4, entrambi rilevati dallo studio di *Little et al.* [29].

L'Hb_{alc} è stata presa in analisi solo dallo studio di *Cassidy* [30], il quale ne ha individuato una riduzione dopo un protocollo di 12 settimane di HIIT (3 sedute settimanali e non in giorni consecutivi). Probabilmente gli altri due studi non hanno voluto approfondire tale tematica, dal momento che l'Hb_{alc} rispecchia le concentrazioni medie di glucosio negli ultimi 3 mesi, quindi non si sarebbero riscontrate modifiche significative al termine di singole sedute o di 2 settimane di intervento.

3.3 HIIT VS MICT IN PAZIENTI DIABETICI DI TIPO 2

Nei capitoli precedenti abbiamo considerato studi che analizzavano l'impatto di un singolo protocollo di allenamento (HIIT o MICT) in soggetti affetti da diabete di tipo 2. Nel presente capitolo, invece, prendiamo in esame studi che confrontano i

due protocolli congiuntamente (nello specifico 5 *randomized controll trial* [23], [31]–[34] e 3 *crossover clinical trial* [21], [35], [36])

I risultati dei suddetti studi verranno confrontati sulla base degli adattamenti (controllo glicemico, VO_{2max} , valori antropometrici, pressione sanguigna) definiti dai due protocolli nei pazienti diabetici (tipo 2).

Per quanto riguarda il controllo glicemico, lo studio di *Mendes* [36] ha dimostrato la maggior efficacia di una singola seduta HIIT (5x3 minuti al 70% di HRR + 3 minuti al 30 % di HRR) nel ridurre la glicemia rispetto alla seduta MICT (30 minuti al 50% di HRR) in pazienti di mezza età e anziani affetti da diabete di tipo 2, senza alcuna risposta avversa all'esercizio.

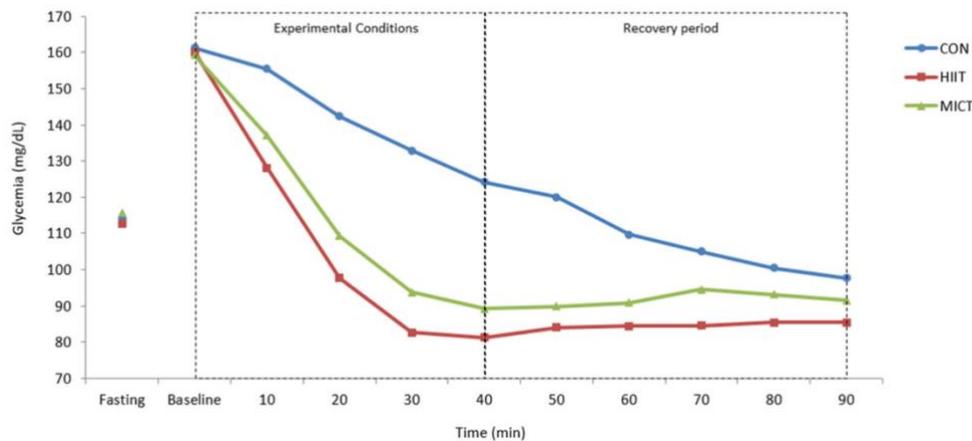


Figura n.17; tratta dallo studio *High-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training in middle-aged and older patients with type 2 diabetes: A randomized controlled crossover trial of the acute effects of treadmill walking on glycemic control* [36]; Il grafico rappresenta l'andamento della glicemia durante (fino ai 40 minuti) e dopo (dai 40 minuti ai 90 minuti) una sessione di HIIT (linea rossa), di MICT (linea verde) e di controllo (linea blu).

Come possiamo apprezzare dalla figura n.17 , il protocollo HIIT ha ridotto maggiormente la glicemia sia durante sia dopo l'allenamento rispetto al protocollo MICT. Anche nel gruppo CON si è manifestata una riduzione della concentrazione ematica di glucosio, grazie alla sinergia tra agenti ipoglicemizzanti orali e l'abbassamento fisiologico della glicemia. Nelle 24-h successive il termine della fase di recupero (50 minuti successivi alla seduta), è stata misurata la glicemia attraverso un glucometro, prima di ogni pasto e la mattina seguente a digiuno. La

riduzione della concentrazione di glucosio capillare non si è prolungata nelle 24-h successive alla seduta, nelle quali non ci sono state differenze significative tra i tre gruppi. Tuttavia, come si è visto nei capitoli precedenti, la singola seduta di allenamento intervallato ad alta intensità si è dimostrata efficace nella modulazione della glicemia nelle 24-h successive alla seduta; infatti, nello studio di *Gillen* e colleghi [20], il CGMs ha rilevato una riduzione della glicemia post-prandiale e una riduzione del tempo trascorso in iperglicemia nel giorno dopo l'allenamento.

Lo studio *HIIE Protocols Promote Better Acute Effects on Blood Glucose and Pressure Control in People with Type 2 Diabetes than Continuous Exercise* [33] ha rilevato un abbassamento della concentrazione di glucosio a livello capillare al termine delle sedute *long-HIIT* (5 x 2 minuti al 100% vVO_{2max} + 2 minuti recupero passivo) e *short-HIIT* (20 x 30 secondi al 100% vVO_{2max} + 30 secondi di recupero passivo), mentre non ci sono state differenze al termine della seduta MICT (14 minuti al 70% della vVO_{2max}); probabilmente a causa del minor volume totale della seduta (14 minuti vs 20 minuti). Secondo *Mendes* [36], il maggior reclutamento di fibre muscolari imposto dalle sedute ad alta intensità potrebbe essere uno dei meccanismi responsabili della maggior efficacia dei protocolli HIIT rispetto a quelli MICT nel ridurre la glicemia.

Lo studio di *Li J* [34] ha previsto un protocollo di 12 settimane in cui si sono svolte 5 sedute settimanali di allenamento (non più di 2 giorni di recupero consecutivi) e l'intensità aumentava progressivamente. I soggetti sono stati suddivisi casualmente in tre gruppi: controllo (CON), protocollo HIIT (8 x 1 minuto all' 85-95% del VO_{2max} + 1 minuto al 25-30 % del VO_{2max}) e protocollo MICT (30 minuti al 50-70% del VO_{2max}). Al termine delle 12 settimane si è assistito ad una riduzione del *fasting blood glucose* (FBG) in entrambi i gruppi di intervento, con una maggiore efficienza nell'HIIT, il quale si è dimostrato anche più efficace nella diminuzione di Hb_{a1c} e di *fasting insuline* (FI). L'efficacia dell'HIIT nel miglioramento del controllo glicemico è stata rilevata anche nello studio della durata di 8 settimane (2 allenamenti a settimana) di *Gentil* e colleghi [23], il quale ha riscontrato una riduzione significativa e più marcata di Hb_{a1c} nel protocollo *L-HIIT* (5x 2 minuti al 100% della vVO_{2max} + 2 minuti di recupero passivo) rispetto a quello *MICT* (14 minuti al 70% della vVO_{2max}), che invece non ha ottenuto variazioni significative.

Come nello studio di *De Teles* e colleghi [33], la mancanza di risultati potrebbe essere dovuta al basso volume allenante utilizzato nel gruppo MICT (14 minuti > 20 minuti). Gli autori hanno inoltre dimostrato la maggiore efficacia dei protocolli HIIT nell'aumentare il VO_{2max} in soggetti diabetici di tipo 2; tali risultati verranno descritti nel paragrafo successivo.

Seppur le intensità di esercizio dei protocolli utilizzati nello studio di *Karstoft* [32] non siano conformi ai valori limite descritti in questo elaborato, mi sembra doveroso analizzarlo. Gli autori hanno indagato, a parità di dispendio energetico, l'efficacia dell'*interval-walking training (IWT)* e del *continuous-walking training (CWT)* in merito alla *fitness*, alla composizione corporea e al controllo glicemico. I soggetti (n=27) sono stati inseriti casualmente all'interno dei seguenti gruppi: controllo (CON, n=8), IWT (n=12, 3 minuti al di sopra del 70% di *peak energy-expenditure rate* e 3 minuti al di sotto) e CWT (n=12, al 55 % *peak energy-expenditure rate*); successivamente hanno svolto 5 sedute settimanali per 4 mesi. L'intensità dell'esercizio è stata impostata a seconda del *peak energy-expenditure rate* ricavato dal test incrementale per la misurazione del VO_{2max} , mentre durante l'esercizio, i soggetti hanno utilizzato un accelerometro triassiale per stimare la spesa energetica dell'allenamento e di conseguenza rispettare le intensità prescritte. Il gruppo IWT ha ridotto la massima e la media concentrazione di glucosio (rilevata con il CGM), oltre a diminuire la frequenza dei fenomeni iperglicemici senza definirne di ipoglicemici. Ancora una volta l'allenamento intervallato risulta essere più efficace rispetto a quello continuo nel miglioramento del controllo glicemico, sebbene le intensità di allenamento non si possano considerare elevate. Analizzando i dati raccolti in merito alle frequenze cardiache, la camminata veloce (al di sopra 70% di *peak energy-expenditure rate*) nel gruppo IWT ha determinato frequenze cardiache medie del ~70% della HR_{max} , mentre nel gruppo CWT la frequenza media è stata del ~65% della HR_{max} . Probabilmente, queste piccole differenze in merito alla frequenza cardiaca e alla velocità di camminata possono essere considerate le responsabili dei mancati adattamenti in merito alle misure rilevate dal CGM_s; non a caso, gli stessi autori affermano che la velocità di camminata nel gruppo CWT era simile a quella della camminata quotidiana. Questo potrebbe spiegare la mancanza di risultati in tale gruppo per protocolli di lunga durata (4

mesi). Per quanto concerne singole sedute di allenamento, solo lo studio di *Manders* e colleghi [21] ha paragonato sedute ad alta intensità (30 minuti al 70% W_{max}) con sedute a bassa intensità (60 minuti al 35% W_{max}) a parità di costo energetico. Dall'analisi non è emersa una maggior efficacia dell'esercizio HI; al contrario, la riduzione delle fasi iperglicemiche definite dai protocolli HI e LI rispetto al gruppo *non exercise* (NE) è stata maggiore nel gruppo LI. Presumibilmente, il miglioramento del controllo glicemico indotto da singole sedute di allenamento dipende principalmente dalla spesa energetica dell'esercizio fisico; visti i dati ottenuti dagli studi di *Li J* [34], *Gentil* [23] e *Karstoft* [32], l'intensità di esercizio sembra essere un fattore fondamentale nel miglioramento del controllo glicemico in protocolli che prevedono più settimane di esercizio.

Come descritto nel capitolo "3 *Aerobic Training*", il VO_{2max} è un indicatore indipendente e oggettivo del rischio cardiovascolare [23]. Sembrerebbe che intensità di allenamento elevate e prossime al VO_{2max} , che inducano gittate cardiache elevate, possano giocare un ruolo fondamentale nel miglioramento del VO_{2max} [23]. Come precedentemente accennato, lo studio di *Gentil* [23] ha rilevato un maggior incremento del VO_{2max} nei protocolli L-HIIT e S-HIIT rispetto al protocollo MICT, senza differenze significative tra i due protocolli ad alta intensità. Nel lavoro di *Heiskanen* e colleghi [31] della durata di 2 settimane (3 sedute a settimana), si è riscontrato un miglioramento del VO_{2max} esclusivamente nel gruppo SIT (4-6 x 30 secondi di sprint *all out* + 4 minuti di recupero), mentre non è stata rilevata alcuna differenza nel gruppo MICT (40-60 minuti al 60% del VO_{2max}). Anche nello studio *A Comparative Study of Health Efficacy Indicators in Subjects with T2DM Applying Power Cycling to 12 Weeks of Low-Volume High-Intensity Interval Training and Moderate-Intensity Continuous Training* [34], il protocollo HIIT (8 x 1 minuto all' 85-95% del VO_{2max} + 1 minuto al 25-30 % del VO_{2max}) ha avuto effetti maggiori sulla massima potenza metabolica aerobica rispetto al protocollo MICT, sebbene non vi sia una differenza significativa tra i due (HIIT ha aumentato il VO_{2max} di 0.53 L/min, mentre il protocollo MICT l'ha aumentato di 0,32 L/min). Questi risultati sono particolarmente rilevanti dal momento che all'aumento di 0,35 L/min corrisponde una riduzione del rischio di morte del 15 %

per tutte le cause e del 19% per malattie cardiovascolari [34]. A supporto della maggiore efficacia dell'allenamento intervallato ad alta intensità nel miglioramento del VO_{2max} , nello studio di *Karstoft* e colleghi [32], i protocolli IWT hanno prodotto effetti migliori rispetto a quelli indotti dal CWT[32]; inoltre, nessuno degli studi presi in analisi è riuscito a dimostrare il contrario, cioè una maggiore efficacia dei protocolli MICT rispetto a quelli HIIT.

Come riportato nel capitolo “2.1 esercizio fisico regolare e diabete di tipo2”, l'esercizio fisico regolare svolge un ruolo fondamentale nel miglioramento dei valori antropometrici (BMI, circonferenza della vita e peso corporeo). Di seguito analizzeremo il rapporto tra questi e le differenti tipologie di esercizio (MICT vs HIIT), essendo l'obesità il principale fattore rischio per il diabete di tipo 2.

I protocolli presi in analisi sono caratterizzati da intensità e volumi di allenamento differenti e, di conseguenza, gli autori degli studi hanno cercato di indentificare la variabile del carico di allenamento che più incide sui fattori antropometrici. *LI J* e colleghi [34] hanno rilevato differenze significative del BMI al termine dei protocolli MICT (30 minuti al 50-70% del VO_{2max}) e HIIT (8 x 1 minuto all' 85-95% del VO_{2max} + 1 minuto al 25-30 % del VO_{2max}), mentre si è assistito ad una significativa perdita di peso solo nel gruppo MICT. Come ipotizzato dagli stessi autori, la durata di questa specifica seduta HIIT e la spesa energetica pre e post-esercizio non sembrano essere sufficienti per definire una perdita di peso significativa. Probabilmente, a parità di consumo energetico, il protocollo intervallato ad alta intensità sarebbe stato efficace almeno quanto quello MICT.

Al contrario, nello studio di *Karstoft* e colleghi [32], l'allenamento intervallato (IWT), a parità di consumo energetico (durante la seduta), ha ridotto maggiormente il peso corporeo, la *fat mass* e il grasso viscerale rispetto al gruppo continuo (CWT). La maggiore intensità di allenamento nel gruppo intervallato potrebbe aver contribuito al maggior consumo di ossigeno post-esercizio, determinando un incremento della spesa energetica e di conseguenza una maggiore perdita di peso rispetto al gruppo CWT.

Secondo quanto riportato, la perdita di peso sembrerebbe essere attribuita principalmente alla spesa energetica pre e post-esercizio, indipendentemente dalla

tipologia dell'allenamento. Secondo questa teoria, i gruppi HIIT [34] e CWT [32], caratterizzati da intensità e volumi differenti, non avrebbero definito un dispendio energetico sufficiente a garantire la perdita di peso.

L'ipertensione è una condizione comune nei pazienti diabetici e viene considerata un importante fattore di rischio per patologie cardiovascolari aterosclerotiche, insufficienza cardiaca congestizia e complicanze microvascolari [34]. Purtroppo, gli studi che hanno analizzato gli effetti dell'esercizio aerobico sulla pressione sanguigna hanno mostrato risultati contraddittori. Ad esempio, lo studio di *Li j* e colleghi [34] non ha riscontrato differenze tra protocollo HIIT (8 x 1 minuto all' 85-95% del VO_{2max} + 1 minuto al 25-30 % del VO_{2max}) e MICT (30 minuti al 50-70% del VO_{2max}) nel ridurre la pressione arteriosa sistolica e diastolica dopo 12 settimane di intervento, mentre *Gentil* e colleghi [23] hanno rilevato una riduzione significativa della pressione sistolica a riposo (SBP) solo al termine del protocollo L-HIIT (5x 2 minuti al 100% della vVO_{2max} + 2 minuti di recupero passivo). I livelli più alti di pressione cardiaca all'inizio del protocollo nel gruppo L-HIIT rispetto ai gruppi MICT e S-HIIT (MICT 125 mm/Hg; L-HIIT 147 mm/Hg; S- HIIT 135 mm/Hg), spiegherebbero i migliori risultati ottenuti dal gruppo L-HIIT.

Tuttavia, gli studi esistenti sono insufficienti per poter trarre delle conclusioni definitive su quale protocollo sia più efficace nel controllo della pressione sanguigna in soggetti affetti da diabete di tipo 2.

CONCLUSIONI

Ora che abbiamo analizzato gli aspetti principali dell'esercizio aerobico, nello specifico dell'esercizio intervallato ad alta intensità (HIIT) e dell'esercizio aerobico continuo a moderata intensità (MICT), possiamo stabilire se un protocollo di allenamento sia più efficiente ed efficace rispetto agli altri per pazienti affetti da diabete di tipo 2?

Per quanto riguarda il miglioramento della massima potenza metabolica aerobica (VO_{2max}), la maggior parte degli studi considerati ha rilevato incrementi maggiori del VO_{2max} nei soggetti che hanno seguito un protocollo HIIT.[34]

Per quanto riguarda il miglioramento del controllo glicemico, per singole sedute di allenamento il dispendio energetico sembra essere il fattore decisivo, mentre, per più sedute di allenamento è fondamentale l'alta intensità.

Diversamente, il miglioramento dei fattori antropometrici dipenderebbe solo dalla spesa energetica pre e post-esercizio. Quindi, in questa circostanza si può affermare che HIIT e MICT sono ugualmente efficaci se impostati per generare il medesimo dispendio energetico (pre e post-esercizio), ma non si può altresì affermare che siano equamente efficienti.

Per quanto concerne il controllo della pressione sanguigna, per ora non si possono trarre delle conclusioni certe perché i risultati degli studi analizzati sono contraddittori.

Chiaramente, l'elaborato non vuole assolutamente trasmettere l'idea che il MICT sia un protocollo inefficace; anzi, penso si possa considerare utile come qualsiasi altra tipologia di esercizio volta a combattere la sedentarietà, che come visto nel capitolo "*1.2 omeostasi del glucosio e processi fisiopatologici*", rappresenta un importante fattore di rischio nel diabete di tipo 2.

Secondo la mia personale esperienza, non esiste un protocollo di esercizio che in termini assoluti possa essere considerato più efficace, ma protocolli diversi possono essere utilizzati in diversi contesti.

In conclusione, sebbene ad ora non abbia le competenze necessarie per seguire pazienti con patologie (come diabetici di tipo 2), non mi limiterei nell'utilizzare un solo protocollo, ma li inserirei entrambi all'interno di un programma di allenamento, dal momento che entrambi i protocolli si sono dimostrati efficaci (vedi capitoli n. 3.1; 3.2).

BIBLIOGRAFIA

- [1] J. P. Kirwan, J. Sacks, and S. Nieuwoudt, “The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes,” *Cleveland Clinic journal of medicine*, vol. 84, no. 7. pp. S15–S21, Jul. 01, 2017. doi: 10.3949/ccjm.84.s1.03.
- [2] M. J. Gibala *et al.*, “Short-term sprint interval versus traditional endurance training: Similar initial adaptations in human skeletal muscle and exercise performance,” *Journal of Physiology*, vol. 575, no. 3, pp. 901–911, Sep. 2006, doi: 10.1113/jphysiol.2006.112094.
- [3] D. L. Nelson and M. M. Cox, *I principi di biochimica di Lehninger*, 7th ed. Zanichelli, 2018.
- [4] P. A. Shah, C. J. Park, M. P. Shaughnessy, and R. A. Cowles, “Serotonin as a Mitogen in the Gastrointestinal Tract: Revisiting a Familiar Molecule in a New Role,” *CMGH*, vol. 12, no. 3. Elsevier Inc., pp. 1093–1104, Jan. 01, 2021. doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.05.008.
- [5] V. Kumar, A. K. Abbas, J. C. Aster, and J. A. Perkins, *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*, 9th ed. Saunders, 2014.
- [6] G. Faglia, *Le malattie del sistema endocrino e del metabolismo*, 3rd ed. McGraw-Hill Education, 2003.
- [7] Y. Zhu *et al.*, “Insulin-like Growth Factor-2 (IGF-2) in Fibrosis,” *Biomolecules*, vol. 12, no. 11. MDPI, Nov. 01, 2022. doi: 10.3390/biom12111557.
- [8] Paoli A., Neri M., and Bianco A., *Principi di metodologia del fitness*. Erika, 2013.
- [9] A. Capurso and C. Capurso, “Dall’obesità alla resistenza insulinica: il ruolo degli FFA,” *Giornale Italiano dell’Arteriosclerosi*, pp. 37-52, 2013.
- [10] E. Damiani, *Patologia e fisiopatologia generale per le scienze motorie*. CLEUP, 2014.

- [11] L. Cattin, M. Zanetti, G. Zabucchi, F. Spangaro, and M. Fonda, “adipochine: dalla cellula adiposa al danno cardiovascolare,” *Giornale Italiano dell’arteriosclerosi*, pp.11-362013.
- [12] B. Schoenfeld, *Scienza e sviluppo della ipertrofia muscolare*. OLYMPIAN’S, 2017.
- [13] C. R. Mikus, D. J. Oberlin, J. Libla, L. J. Boyle, and J. P. Thyfault, “Glycaemic control is improved by 7 days of aerobic exercise training in patients with type 2 diabetes,” *Diabetologia*, vol. 55, no. 5, pp. 1417–1423, May 2012, doi: 10.1007/s00125-012-2490-8.
- [14] N. G. Boulé, G. P. Kenny, E. Haddad, G. A. Wells, and R. J. Sigal, “Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus,” *Diabetologia*, vol. 46, no. 8, pp. 1071–1081, Aug. 2003, doi: 10.1007/s00125-003-1160-2.
- [15] S. Z. A. Shah *et al.*, “Movement is Improvement: The Therapeutic Effects of Exercise and General Physical Activity on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials,” *Diabetes Therapy*, vol. 12, no. 3, pp. 707–732, Mar. 2021, doi: 10.1007/s13300-021-01005-1.
- [16] P. B. Laursen, “Training for intense exercise performance: High-intensity or high-volume training?,” *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, vol. 20, no. SUPPL. 2, pp. 1–10, Oct. 2010. doi: 10.1111/j.1600-0838.2010.01184.x.
- [17] J. P. Kirwan, T. P. J. Solomon, D. M. Wojta, M. A. Staten, and J. O. Holloszy, “Effects of 7 days of exercise training on insulin sensitivity and responsiveness in type 2 diabetes mellitus,” *American Journal of Physiology -Endocrinology and Metabolism*, vol. 297, pp. 151–156, 2009, doi: 10.1152/ajpendo.00210.2009.-The.

- [18] S. F. Praet *et al.*, “Influence of acute exercise on hyperglycemia in insulin-treated type 2 diabetes,” *Medicine & Science in Sports & Exercise*, vol. 38, no. 12, pp. 2037–2044, Dec. 2006, doi: 10.1249/01.mss.0000235352.09061.1d.
- [19] L. Sherwood, *Fondamenti di fisiologia umana*, Piccin, 2012
- [20] J.B. Gillen, J.P. Little, Z. Punthakee, M.A. Tarnopolsky, M.C. Riddell, and M.J. Gibala, “Acute high intensity interval exercise reduces the postprandial glucose response and prevalence of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes,” *Diabetes, obesity and metabolism*, vol. 14, no. 6, pp. 575–577, 2012.
- [21] R. J. F. Manders, J. W. M. Van Dijk, and L. J. C. Van Loon, “Low-intensity exercise reduces the prevalence of hyperglycemia in type 2 diabetes,” *Medicine & Science in Sports & Exercise*, vol. 42, no. 2, pp. 219–225, Feb. 2010, doi: 10.1249/MSS.0b013e3181b3b16d.
- [22] T. Bompa and C. Buzzichelli, *Periodizzazione dell’allenamento sportivo*, Third. Calzetti & Mariucci, 2015.
- [23] P. Gentil *et al.*, “The effects of three different low-volume aerobic training protocols on cardiometabolic parameters of type 2 diabetes patients: A randomized clinical trial,” *Front Endocrinol (Lausanne)*, vol. 14, Jan. 2023, doi: 10.3389/fendo.2023.985404.
- [24] Kodama satoru *et al.*, “Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis” *JAMA*, 2009;301(19):2024–2035. doi:10.1001/jama.2009.681.
- [25] J. Weineck, *L’allenamento ottimale*, Seconda. Calzetti & Mariucci, 2009.
- [26] G. Borg, “psychophysical bases of perceived exertion,” *Medicine & Science and Sports & Exercise*, vol. 14, no. 5, pp. 377–381, 1982.

- [27] N. Motahari-Tabari, M. Ahmad Shirvani, M. Shirzad-E-Ahoodashty, E. Yousefi-Abdolmaleki, and M. Teimourzadeh, “The effect of 8 weeks aerobic exercise on insulin resistance in type 2 diabetes: a randomized clinical trial,” *Global Journal of Health Science*, vol. 7, no. 1, pp. 115–121, Jan. 2015, doi: 10.5539/gjhs.v7n1p115.
- [28] M. J. Gibala and S. L. Mcgee, “Metabolic Adaptations to Short-term High-Intensity Interval Training: A Little Pain for a Lot of Gain?,” *Exercise and Sports Science Reviews*, pp.58-63,2008.
- [29] J. P. Little *et al.*, “Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes,” *Journal Applied Physiology*, vol. 111, pp. 1554–1560, 2011, doi: 10.1152/jappphysiol.00921.2011.
- [30] S. Cassidy *et al.*, “Unsupervised high-intensity interval training improves glycaemic control but not cardiovascular autonomic function in type 2 diabetes patients: A randomised controlled trial,” *Diabetes & Vascular Disease Research*, vol. 16, no. 1, pp. 69–76, Jan. 2019, doi: 10.1177/1479164118816223.
- [31] M. A. Heiskanen *et al.*, “Exercise training decreases pancreatic fat content and improves beta cell function regardless of baseline glucose tolerance: a randomised controlled trial,” *Diabetologia*, vol. 61, no. 8, pp. 1817–1828, Aug. 2018, doi: 10.1007/s00125-018-4627-x.
- [32] K. Karstoft *et al.*, “The effects of free-living interval-walking training on glycemic control, body composition, and physical fitness in type 2 diabetic patients: A randomized, controlled trial,” *Diabetes Care*, vol. 36, no. 2, pp. 228–236, Feb. 2013, doi: 10.2337/dc12-0658.
- [33] G. O. De Teles, P. Gentil, L. R. B. e Silva, W. M. De Sousa, C. S. Seguro, and A. C. S. Rebelo, “HIIE Protocols Promote Better Acute Effects on Blood Glucose and Pressure Control in People with Type 2 Diabetes than

Continuous Exercise”, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 19, no. 5, Mar. 2022, doi: 10.3390/ijerph19052601.

- [34] J. Li, W. Cheng, and H. Ma, “A Comparative Study of Health Efficacy Indicators in Subjects with T2DM Applying Power Cycling to 12 Weeks of Low-Volume High-Intensity Interval Training and Moderate-Intensity Continuous Training,” *Journal Diabetes Research*, vol. 2022, 2022, doi: 10.1155/2022/9273830.
- [35] R. S. Metcalfe *et al.*, “Extremely short duration interval exercise improves 24-h glycaemia in men with type 2 diabetes,” *European Journal Applied Physiology*, vol. 118, no. 12, pp. 2551–2562, Dec. 2018, doi: 10.1007/s00421-018-3980-2.
- [36] R. Mendes, N. Sousa, J. L. Themudo-Barata, and V. M. Reis, “High-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training in middle-aged and older patients with type 2 diabetes: A randomized controlled crossover trial of the acute effects of treadmill walking on glycemic control,” *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 16, no. 21, 2019, doi: 10.3390/ijerph16214163.