



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Scienze Biomediche

Corso di Laurea Triennale in Scienze Motorie

Tesi di Laurea

**INSULINA E BODYBUILDING: ANALISI DELLE IMPLICAZIONI SULLA
PERFORMANCE FISICA E DEGLI AFFETTI AVVERSI**

Relatore: Prof. COMAI STEFANO

Laureando: CERVO MATTIA

N° di matricola: 2010881

Anno Accademico 2023/2024

ABSTRACT	2
CAPITOLO 1	3
L'INSULINA	3
1.1 Storia e scoperta dell'insulina	3
1.2 Struttura dell'insulina	6
1.3 Funzioni dell'insulina	7
1.4 Regolazione della secrezione dell'insulina	8
1.5 Meccanismo d'azione dell'insulina	10
CAPITOLO 2	12
PATOLOGIE E TERAPIE LEGATE ALL'INSULINA	12
2.1 Diabete mellito tipo 1	12
2.2 Epidemiologia del diabete mellito tipo 1	15
2.3 Terapia insulinica nel diabetico di tipo 1	17
2.4 Diabete mellito tipo 2	19
CAPITOLO 3	22
INSULINA E BODYBUILDING	22
3.1 Cos'è il bodybuilding.....	22
3.2 Motivazione riguardo l'uso dell'insulina nel bodybuilding.....	25
3.3 I rischi nell'uso dell'insulina nel bodybuilding.....	30
CONCLUSIONE	33
BIBLIOGRAFIA	35
RIGRAZIAMENTI	38

ABSTRACT

L'insulina è un ormone prodotto dalle cellule beta del pancreas, ed è noto principalmente per il suo ruolo nella regolazione dei livelli di glucosio nel sangue.

Fu scoperta negli anni 20 del 900' cambiando la vita dei pazienti diabetici, che fino ad allora avevano un'aspettativa di vita molto bassa.

Ad oggi esistono molte forme farmaceutiche di insulina, che permettono di essere adattate in base allo stile di vita dei pazienti, in modo tale da poter condurre una vita il più possibile normale.

Il bodybuilding è una disciplina sportiva che mira a scolpire il corpo attraverso l'aumento della massa muscolare e la riduzione della percentuale di grasso corporeo. Negli ultimi decenni, ha guadagnato una crescente popolarità, coinvolgendo una vasta comunità di appassionati in tutto il mondo.

La continua ricerca di un ideale di fisicità sempre più estrema ha portato l'uomo a voler ricorrere all'utilizzo di un sempre maggiore e diverso quantitativo di sostanze dopanti, allo scopo di aumentare la massa muscolare e ridurre sempre di più la percentuale di grasso corporeo. Tra queste sostanze abbiamo anche l'insulina.

Io personalmente sono affetto da diabete mellito di tipo 1 dall'età di 10 anni e da quel momento faccio utilizzo di insulina.

A maggior ragione la mia tesi ha lo scopo di andare ad indagare le motivazioni che spingono atleti sani, non affetti da diabete, al ricorrere all'utilizzo dell'insulina, e se ci sia una reale o meno oggettiva efficacia sull'uso di questa molecola che porti all'aumento di massa muscolare e al miglioramento della composizione corporea.

Esamineremo anche le evidenze scientifiche disponibili, le controversie esistenti e le considerazioni etiche e legali legate all'uso dell'insulina come potenziale strumento di miglioramento delle prestazioni nel bodybuilding.

CAPITOLO 1

L'INSULINA

1.1 Storia e scoperta dell'insulina

La prima descrizione di “diabete” risale all'epoca egizia attorno al 552 a.C. in alcuni antichi libri medici. Il termine fu utilizzato per la prima volta da un medico greco, Areteo di Cappadocia (129-199 d.C.), che introdusse il termine “diabete” dalla parola greca “sifone” poiché notò che il diabete causava poliuria e polidipsia, una produzione di grandi quantità di urine e una sensazione di sete costante [1].

Nel 1600 fu aggiunto il termine “mellito” per indicare il fatto che l'urina di un paziente diabetico era dolce e differenziare questa condizione da altre patologie che causano poliuria. Prima della scoperta e diffusione dell'insulina, l'aspettativa di vita per un paziente affetto da diabete mellito era bassissima. All'inizio del ventesimo secolo, prima che l'insulina diventasse disponibile, alcuni medici, tra cui i dott. Allen e Joslin, notarono come il digiuno ed una dieta ipocalorica risultassero in un miglioramento della glicosuria e dell'acidosi sanguigna, riducendo il rischio di coma e morte nei bambini diabetici [1]. A tutti i diabetici è stato poi consigliato di ridurre il quantitativo di zuccheri e amido assunti nella dieta, mentre a coloro che erano obesi è stato consigliato di perdere peso [1].

La scoperta dell'insulina risale al 1922 e segnò un enorme passo in avanti nella cura contro il diabete. Molto prima della sua scoperta si ipotizzava l'esistenza di una o più sostanze, secrete dal pancreas, che svolgessero il ruolo di controllare il metabolismo dei carboidrati. Per anni si cercò di isolare tali composti, con il fine ultimo di riuscire a regolare i livelli di glucosio nel sangue dei soggetti diabetici, senza grandi successi [2].

Frederick Banting, un medico chirurgo senza apparente esperienza nell'ambito della ricerca, e Charles Best, uno studente di medicina che attraverso un'estrazione a sorte vinse l'assegnazione ad un progetto di ricerca estivo con Banting, sono i due protagonisti della scoperta dell'insulina. Dopo aver letto un articolo sul pancreas, Banting propose all'università di Toronto, la sua ipotesi di ricerca, dove venne approvata e sostenuta da J. J. R. Macleod, un professore di fisiologia dell'epoca. Propose di isolare le secrezioni pancreatiche di un animale, un cagnolino, con lo scopo di utilizzarle nel trattamento del diabete [1].

Prima di Banting e Best i primi studi istologici dettagliati del pancreas risalgono a metà Ottocento e furono pubblicati da Paul Langerhans, all'epoca studente di medicina, che con il

suo lavoro evidenziò la presenza di nove diversi tipi di cellule nel pancreas che si univano a formare dei “cumuli di cellule” [1]. A fine Ottocento lo scienziato francese G. E. Laguesse revisionò l'istologia del pancreas e chiamò questi cumuli di cellule “isole di Langerhans” [1]. Intorno al 1889, vent'anni dopo le scoperte di Paul Langerhans, la prima evidenza scientifica che confermò che il metabolismo dei carboidrati era controllato dal pancreas avvenne per opera di due scienziati tedeschi Oskar Minkowski e Joseph von Mering, eseguirono delle pancreatectomie su dei cani che successivamente svilupparono una condizione di iperglicemia e diabete [1].

Il termine “insulina” fu successivamente coniato nel 1909 dallo scienziato belga J. de Meyer per descrivere, l'ancora ipotetica, sostanza secreta dal pancreas ritenuta in grado di regolare il quantitativo di glucosio nel sangue. Nell'estate del 1921, periodo in cui iniziarono gli esperimenti a Toronto, in tutto il mondo c'erano già degli scienziati che stavano cercando di isolare tale sostanza. Molti fallirono e altri come lo scienziato rumeno N. C. Paulesco furono interrotti dall'avvento della Prima Guerra Mondiale [1].

Frederick Banting e il suo team di scienziati in soli 9 mesi riuscirono a isolare con successo l'insulina prodotta dal pancreas [1]. Successivamente dimostrarono come l'estratto pancreatico, l'insulina, fosse in grado di regolare il quantitativo di glucosio nel sangue e nelle urine iniettando nuovamente tale sostanza nei cani precedentemente sottoposti a pancreatectomia. Marjorie fu il cane che per primo riuscì a rimanere in vita per quasi 70 giorni dopo l'asportazione del pancreas e la continua somministrazione di insulina [1]. James Collip, un biochimico dell'Università di Alberta, durante il suo anno sabbatico presso l'Università di Toronto, si unì al team alla fine dell'autunno del 1921 e giocò un ruolo fondamentale nello sviluppo di metodi per isolare in modo efficace ed efficiente l'insulina dal pancreas. Il primo paziente a cui fu somministrata per la prima volta insulina fu un ragazzo di 14 anni Leonard Thomposon, che la ricevette nel gennaio del 1922, in un momento dove era vicino alla sua morte [1].

Non appena la notizia del miglioramento della condizione clinica del giovane in seguito alla somministrazione di insulina si diffuse nel Nord America, un sempre maggior numero di medici e pazienti diabetici iniziarono a chiedere alla squadra di Toronto delle dosi di insulina. Banting e il suo team, per far fronte alla sempre maggiore richiesta del farmaco, instaurarono una partnership con la casa farmaceutica Eli Lilly and Company con sede a Indianapolis, Indiana, USA. Gli scienziati della Lilly ottimizzarono i metodi di estrazione di insulina, andando ad

estrarla dai pancreas dei maiali e permettendone una sempre maggiore produzione e diffusione su larga scala [1].

La notizia della scoperta e della somministrazione di insulina nei pazienti diabetici, molto rapidamente si diffuse tra la comunità scientifica di tutto il mondo e durante una cena privata nel 1922, Elliot Joslin condivise la notizia con lo scienziato danese vincitore del premio Nobel August Krogh e sua moglie Marie Krogh, a cui era stato recentemente diagnosticato il diabete in età adulta. I Krogh prolungarono il loro viaggio di diversi giorni per visitare Macleod a Toronto, ottennero una licenza per portare in Europa il protocollo di purificazione dell'insulina del team e iniziarono immediatamente la produzione di insulina dopo il loro ritorno a Copenaghen (servendo come base di partenza per quella che alla fine divenne Novo Nordisk) [1].

Alla fine di questo incredibile viaggio, il team di Toronto si divise, poiché emerse un dibattito su chi dovesse ricevere il merito scientifico per la scoperta dell'insulina. Tuttavia, per garantire l'accesso a questo farmaco salvavita ai pazienti affetti da diabete, il team accettò di vendere i propri brevetti all'Università di Toronto al prezzo di 1 dollaro canadese. Alla fine, Banting e Macleod furono insigniti del Premio Nobel per la Fisiologia e la Medicina nel 1923, con Banting che divise la sua parte del premio con Best, e Macleod fece lo stesso con Collip. [2]

1.2 Struttura dell'insulina

L'insulina fu scoperta essere un polipeptide nel 1928 e la sua sequenza amminoacidica fu identificata nel 1952. Si tratta di un dipeptide, contenente quindi due catene, A e B, legate tra loro da ponti disolfuro, e complessivamente composta da 51 aminoacidi. La catena A comprende 21 aminoacidi e la catena B 30 aminoacidi. La catena A ha un'elica N-terminale legata ad un'elica C-terminale antiparallela; la catena B ha un segmento elicoidale centrale. Le due catene sono unite da 2 legami disolfuro, che uniscono le eliche N- e C-terminali della catena A all'elica centrale della catena B [3].

L'insulina viene inizialmente sintetizzata in una forma denominata "preproinsulina", la quale consiste in un polipeptide di 110 aminoacidi. In questa molecola, sono presenti sequenze aggiuntive rispetto alla forma matura dell'insulina [4]. Una sequenza iniziale denominata "peptide-segnale" è composta da 24 aminoacidi e svolge una funzione cruciale nel processo di secrezione della proteina. Una sequenza intermedia denominata "peptide C" composta da 35 aminoacidi è responsabile nel guidare il corretto processo di ripiegamento della catena polipeptidica[3].

Dopo che la preproinsulina è stata tradotta nel reticolo endoplasmatico, un enzima effettua un taglio, eliminando i primi 24 aminoacidi situati nella parte amino-terminale del polipeptide. Questo passaggio dà luogo alla formazione della proinsulina, che inizia a piegarsi permettendo la creazione dei legami disolfuro tra i residui di cisteina. Successivamente, la proinsulina transita attraverso le vescicole dell'apparato di Golgi, dove il peptide C viene rimosso, generando così l'insulina matura che viene immagazzinata per le necessità future [3].

Per quanto concerne la struttura secondaria nella catena A si generano due sezioni a forma di alfa elica che delimitano una parte centrale che appare come un "nastro piatto". Nel caso della catena B, essa mostra una porzione più estesa di elica alfa e si piega in modo caratteristico, avvolgendo la catena A [4].

La struttura terziaria viene stabilizzata dalla formazione di legami di tipo ponte disolfuro. La parte esterna della molecola è polare, quella interna è apolare. Per quanto riguarda la struttura quaternaria l'insulina in soluzione ha la tendenza a costituire dimeri a causa della formazione di ponti idrogeno tra le estremità C-terminali della catena B [4].

1.3 Funzioni dell'insulina

Per quanto riguarda le sue funzioni, l'insulina agisce su tutti i tessuti dell'organismo umano, tranne che nel cervello. I suoi effetti possono essere sintetizzati come segue:

- Favorisce l'assorbimento di glucosio nelle cellule tramite diffusione facilitata. Ciò amplifica le reazioni metaboliche in cui il glucosio è coinvolto, come la glicolisi e la sintesi di acidi grassi e glicogeno [3].
- Incrementa la sintesi di glicogeno non solo aumentando l'ingresso di glucosio nelle cellule ma anche potenziando l'azione dell'enzima coinvolto nella sua formazione [3].
- Stimola la produzione di acidi grassi e la formazione di trigliceridi, inducendo le cellule del tessuto adiposo a catturare i lipidi nel sangue e inibendo l'azione dell'enzima responsabile della decomposizione dei trigliceridi [3].
- Agevola il trasporto attivo degli aminoacidi nelle cellule, specialmente nei tessuti muscolari. Ciò aumenta la concentrazione dei precursori necessari per la sintesi proteica e, di conseguenza, la produzione stessa di proteine. Inoltre, riduce la degradazione delle proteine (proteolisi) [3].
- Stimola gli enzimi coinvolti nell'utilizzo del glucosio e inibisce quelli che partecipano alla sua produzione, riducendo così la gluconeogenesi (sintesi di glucosio a partire da altre molecole) [3].
- Facilita l'assorbimento di potassio da parte delle cellule [3].
- Promuove il rilassamento delle pareti muscolari delle arterie, aumentando il flusso sanguigno, soprattutto nelle arterie di piccolo calibro [3].

Il tessuto muscolare e quello adiposo sono quelli maggiormente interessati dall'azione dell'insulina riguardo la captazione e l'assorbimento del glucosio.

Da notare che l'insulina non modifica l'assorbimento del glucosio a livello dell'encefalo, né nel tubulo renale né nell'epitelio gastrointestinale [3].

1.4 Regolazione della secrezione dell'insulina

Le cellule beta pancreatiche sono le cellule del nostro corpo che si occupano della produzione e secrezione di insulina. Lo scopo principale dell'insulina è quello di segnalare alle cellule e ai tessuti del corpo umano di assorbire i nutrienti presenti nel circolo ematico in seguito la digestione del cibo introdotto durante un pasto.

Il controllo accurato del rilascio di insulina è di fondamentale importanza; una quantità insufficiente di insulina porta ad iperglicemia, mentre un eccesso di insulina può causare un'ipoglicemia potenzialmente fatale [5]. Il pancreas di un soggetto sano è perfettamente in grado di controllare la secrezione di insulina in modo sicuro ed efficace agendo in risposta alle variazioni di glucosio ematiche dovute alle decine di migliaia di pasti che vengono effettuati lungo tutto il corso della vita [5]. Le isole di Langerhans sono costituite, oltre che dalle cellule Beta, anche dalle cellule Alfa produttrici di glucagone; cellule Delta produttrici di somatostatina [5].

Le isole di Langerhans si attivano secondo un meccanismo di feedback negativo: un incremento della concentrazione ematica di glucosio stimola la secrezione di insulina. L'insulina permette l'ingresso del glucosio nelle cellule, andando di conseguenza a far diminuire la concentrazione di glucosio nel sangue. La diminuzione della concentrazione di glucosio andrà poi a far diminuire la secrezione di insulina da parte delle cellule Beta [3].

Il meccanismo secondo cui le cellule- β riescono a mediare i livelli di insulina circolante può essere riassunto con il seguente modello [5]:

il glucosio entra nelle cellule- β mediato da uno specifico trasportatore, il GLUT 2, il quale è presente esclusivamente nelle membrane di queste cellule, così come in quelle delle cellule epatiche, nell'ipotalamo, nell'intestino tenue e nei tubuli renali [3]. Lo scopo principale per cui il glucosio viene usato, una volta entrato dentro la cellula, è la produzione di ATP (adenosina trifosfato) [3]. L'aumento dei livelli di ATP porta alla chiusura dei canali del potassio nella membrana cellulare, causando una depolarizzazione della stessa. In risposta a questa depolarizzazione, si verifica l'ingresso di ioni calcio (Ca_2^+) nelle cellule, seguito da un rilascio ulteriore di calcio dal reticolo endoplasmatico nel citoplasma. Si ritiene che questo aumento dei livelli di calcio sia il principale promotore del rilascio dell'insulina precedentemente immagazzinata nelle vescicole di secrezione dell'apparato del Golgi [5].

L'aumento del glucosio all'interno delle cellule- β attiva anche altre vie metaboliche indipendenti dal calcio, che contribuiscono alla secrezione dell'insulina stessa; andando a

stimolare la trascrizione del gene dell'insulina e successivamente la traduzione del suo mRNA [3].

Il glucosio non è l'unico fattore che regola il rilascio di insulina, anche se rimane il più rilevante [3]. L'assunzione di cibo in generale, non limitata ai carboidrati, può stimolare una maggiore secrezione di insulina. Inoltre, il sistema nervoso svolge un ruolo importante, con stimoli visivi e gustativi del cibo che possono innescare la secrezione di insulina [6].

In sintesi, possiamo affermare che l'insulina viene secreta principalmente in risposta al glucosio, inoltre altri nutrienti come gli acidi grassi liberi e gli aminoacidi possono comunque aumentarne la secrezione. Inoltre, vari ormoni, come la melatonina, gli estrogeni, la leptina, l'ormone della crescita e il peptide-1 simile al glucagone, regolano anch'essi la secrezione di insulina. Pertanto, la cellula β è un hub metabolico nel corpo, che collega il metabolismo dei nutrienti e il sistema endocrino [6].

1.5 Meccanismo d'azione dell'insulina

Di seguito è proposto in maniera schematica il meccanismo che porta alla sintesi di insulina e gli effetti indotti dall'ormone una volta secreto dalle cellule β del pancreas:

- **Secrezione:** Il pancreas rileva l'aumento dei livelli di zucchero nel sangue, ad esempio dopo un pasto ricco di carboidrati, e rilascia l'insulina nel flusso sanguigno[6].
 - **Legame ai recettori:** Una volta nel flusso sanguigno, l'insulina si lega a specifici recettori presenti sulla superficie delle cellule bersaglio, come quelle dei muscoli, del fegato e del tessuto adiposo [5].
 - **Attivazione del trasporto di glucosio:** Il legame tra l'insulina e i recettori delle cellule attiva una serie di reazioni biochimiche all'interno delle cellule bersaglio. Queste reazioni permettono alle vescicole contenenti trasportatori di glucosio (come il GLUT4) di spostarsi verso la membrana cellulare e di fondersi. Ciò consente al glucosio presente nel sangue di entrare all'interno delle cellule attraverso i trasportatori di glucosio [3].
 - **Uptake di glucosio:** Con il trasporto di glucosio attivato, le cellule iniziano ad assorbire il glucosio dal sangue. Questo processo riduce i livelli di glucosio nel sangue, aiutando a mantenerli entro limiti normali [3].
 - **Conservazione o utilizzo del glucosio, in base al tipo di cellula; l'insulina attiverà una diversa reazione metabolica, in particolare nelle:**
 - o **Cellule epatiche:** promuove la glicogenesi e inibisce la gluconeogenesi
 - o **Adipociti:** Promuove la lipogenesi, inibisce la lipolisi
 - o **Cellule muscolari:** Promuove la glicogenesi e la sintesi proteica. Inibisce il catabolismo proteico
 - o **Cellule beta pancreatiche:** inibiscono il rilascio di glucagone
- [3]

Altri due ormoni secreti dal pancreas e importantissimi per il controllo glicemico sono il glucagone e la somatostatina [5].

Il glucagone viene definito come il fondamentale ormone contro regolatore che previene l'ipoglicemia nello stato di digiuno aumentando la produzione epatica di glucosio attraverso la stimolazione della gluconeogenesi e della glicogenolisi[5].

È prodotto a livello delle cellule alfa nel pancreas. Non è quindi una coincidenza che i vari tipi di cellule endocrine, che sono la fonte probabilmente dei due più importanti ormoni glucoregolatori nel nostro corpo, si trovino nelle isole pancreatiche. Questa disposizione facilita il coordinamento dell'attività delle cellule alfa e beta attraverso la comunicazione paracrina direttamente alla fonte di rilascio di insulina e glucagone [3].

Il glucagone aumenta la produzione epatica di glucosio e agisce in modo funzionalmente antagonista rispetto alle azioni anaboliche dell'insulina [5]. Da un punto di vista fisiologico, è quindi in qualche modo paradossale il fatto che il glucagone stimoli, invece di inibire, le cellule beta, come è noto fin dalla metà degli anni '60 [5].

La somatostatina, invece, è un potente inibitore della secrezione sia dell'insulina che del glucagone [5]. È secreto dalle cellule delta del pancreas. L'impatto della somatostatina sulla regolazione della secrezione di glucagone e insulina non è del tutto chiaro ed è oggetto di numerosi studi per cercare di comprenderne a pieno il suo ruolo nella modulazione della secrezione di insulina e glucagone [5].

Si presume svolga un ruolo regolatore all'interno del pancreas poiché si è riscontrato che i suoi livelli ematici non cambiano, rimanendo invariati anche in seguito a una pancreatectomia, offrendo ulteriore supporto all'idea che la somatostatina derivata dalle cellule delta pancreatiche svolga principalmente un ruolo paracrino all'interno dell'isola come regolatore locale del rilascio di insulina e glucagone [5]. Si è recentemente scoperto, inoltre, che le cellule delta esprimono una molteplicità di recettori per alcuni ormoni e neurotrasmettitori, come grelina, dopamina, acetilcolina e leptina. Questo suggerisce che le cellule delta agiscono come centri di segnalazione all'interno delle isole di Langerhans integrando segnali provenienti da una molteplicità di fonti, tra cui elementi nutrizionali, neurotrasmettitori, ormoni e altri fattori locali, per rilasciare somatostatina in modo da mantenere l'equilibrio omeostatico del glucosio [5].

CAPITOLO 2

PATOLOGIE E TERAPIE LEGATE

ALL'INSULINA

2.1 Diabete mellito tipo 1

Il diabete di tipo 1 è una malattia cronica autoimmune caratterizzata da una carente o assente secrezione di insulina da parte dell'organismo umano con conseguente iperglicemia, una condizione che porta ad avere costantemente elevati livelli di glucosio nel sangue [7].

Partendo da una definizione iniziale, la comprensione e la gestione della patofisiologia e del controllo del diabete di tipo 1 possono apparire semplici; tuttavia, all'aumentare della conoscenza sulla malattia, diventa evidente la sua complessità e la sua limitata effettiva comprensione.

Il continuo progresso nell'ambito della patogenesi del diabete di tipo 1 non ha ancora portato alla definizione di un unico postulato che classifichi in modo chiaro la malattia. Quella che inizialmente sembrava fosse una malattia autoimmune, dove i linfociti T attaccavano le cellule Beta del pancreas, distruggendole, in realtà è il risultato dell'interazione di una moltitudine di fattori, tra cui i fattori ambientali, il microbioma, il genoma, il metabolismo e il sistema immunitario che variano da caso a caso [7]. La maggior parte delle persone affette da diabete di tipo 1 non possiede un familiare affetto dalla stessa patologia, rendendo di conseguenza la prevenzione primaria ancora più difficile [8].

Per cercare di fare fronte alla complessità della malattia, nel 1984 George Eisenbarth, un diabetologo americano [7], sviluppò un modello concettuale per la patogenesi del diabete di tipo 1 che viene, ancora oggi, ampiamente utilizzato. Il modello traccia la massa delle cellule Beta in funzione dell'età del soggetto, evidenziando una sequenza di eventi che inizia con una predisposizione genetica, seguita da un evento ambientale che causa una autoimmunità specifica delle cellule pancreatiche, perdita delle funzioni ordinarie delle β -cellule, disglycemia, ovvero un'alterazione della glicemia anche a digiuno, sviluppo del diabete clinico e una rapida regressione che completa la perdita delle cellule Beta [7].

Questo modello risulta molto utile per cercare di definire una singola causa scatenante il diabete; tuttavia, l'eterogeneità della malattia fa sì che tutt'oggi non sia ancora completamente compresa [7]. Solo un fattore è ben noto: oltre il 90% delle persone a cui viene diagnostico il

diabete di tipo 1 presenta delle quantità significative di anticorpi contro specifiche proteine presenti nelle cellule Beta, tra cui insulina, glutammato decarbossilasi, antigene insulare 2, trasportatori di zinco 8 e tetraspanina-7.1 [7]. Ulteriori studi di coorte hanno fatto notare che gli individui che fin dalla nascita presentavano questo genere di anticorpi, erano esposti ad un rischio maggiore di contrarre il diabete; esprimendolo in termini percentuali con un dato ancora più preciso: l'84% di questi individui entro i 18 anni di età manifestava i sintomi associabili al diabete di tipo 1 [7].

La questione se ci sia un trigger specifico che attivi questa specifica risposta autoimmunitaria ai danni del pancreas è oggetto di una elevata mole di speculazioni e controversie. Ad oggi, gli studi affermano che la causa dell'esordio del diabete è da attribuire a diverse infezioni virali, il virus più comunemente associato è l'enterovirus [7]. Infatti, la proteina principale del capsido enterovirale VP1 e l'RNA sono state rilevate nelle isole di Langerhans di persone con diabete di tipo 1 di recente insorgenza, insieme ad altri indici di infezione virale. Una ipotesi è che le persone affette da questo tipo di diabete abbiano contratto una infezione virale cronica atipica ai danni delle β -cellule, portando ad una infiammazione cronica e lo sviluppo di una condizione di autoimmunità [8].

L'ipotesi dell'infezione virale è stata, ed è tuttora molto difficile da testare; tuttavia, sia la strada che riguarda lo sviluppo di vaccini con target gli enterovirus e la formulazione di terapie antivirali sono oggetto di studio [9]. Molti sforzi sono stati impiegati nello studiare come il sistema immunitario, di un paziente diabetico, si adatti in seguito la somministrazione di campioni di linfociti aventi come target le cellule delle isole pancreatiche. Questi studi hanno evidenziato come i linfociti-T svolgano un ruolo cruciale nella patofisiologia del diabete di tipo 1 [7].

Nel momento in cui viene diagnosticato il diabete tipo 1, il paziente possiede una ridotta capacità di secrezione di insulina da parte delle cellule Beta del pancreas [7]. Con il miglioramento dell'iperglicemia, in seguito somministrazione di una terapia insulinica, le β -cellule possono subire un recupero parziale delle proprie funzionalità, portando ad un fenomeno chiamato "luna di miele": un periodo dove è necessaria una minima somministrazione di insulina oppure talvolta non è proprio necessaria [10]. La durata della "luna di miele" varia da soggetto a soggetto e nel corso del tempo la funzionalità residua delle cellule β viene perduta, costringendo

il paziente diabetico ad aumentare progressivamente la quantità di insulina esogena da somministrare [10].

L'analisi di alcune sezioni pancreatiche di individui con diabete di tipo 1, a lungo termine, mostra la presenza di cellule β residue anche decenni dopo la diagnosi [10]. Questa scoperta è significativa, dimostrando una minore incidenza di retinopatia, nefropatia e ipoglicemia poiché, anche se in piccolissima parte, il soggetto diabetico riesce a secernere autonomamente piccole quantità di insulina in proporzione al numero di cellule Beta residue [10].

La diagnosi del diabete di tipo 1 può essere effettuata principalmente mediante l'impiego di due metodi distinti: il primo consiste nell'esecuzione di un test mirato a determinare la concentrazione di glucosio nel plasma sanguigno, espresso in milligrammi per decilitro (mg/dL); il secondo, invece, si basa sull'analisi della concentrazione di emoglobina glicata (HbA1c) [7]. Nel caso della misurazione della concentrazione di glucosio nel sangue si parla di glicemia a digiuno superiore a 126mg/dL oppure superiore a 200mg/dL effettuata a random nel corso della giornata. Se si va ad osservare l'emoglobina glicata (HbA1c) la concentrazione deve essere superiore a 48 mmol/mol (6-5%) [8]. C'è da considerare che l'HbA1c, per la diagnosi di diabete, può risultare meno accurata rispetto al test della glicemia a digiuno poiché solitamente l'esordio della malattia avviene con una rapida escalation e tale valore può risultare inaccurato [8].

Occorre tenere presente che si possono presentare numerosi altri sintomi, soprattutto nei bambini, come la poliuria e la polidipsia, assieme alla perdita di peso; inoltre, in circa un terzo dei casi di diabete si manifesta una condizione di chetoacidosi [7].

2.2 Epidemiologia del diabete mellito tipo 1

A livello globale, l'incidenza e la prevalenza del diabete di tipo 1 aumentano a un ritmo di circa il 2-3% all'anno. Secondo i dati forniti dagli Stati Uniti, il tasso di incidenza annuale tra il 2001 e il 2015 è stato di circa 22·9 casi ogni 100.000 abitanti aventi un'età inferiore ai 65 anni [7]. Il maggiore aumento dell'incidenza di casi di diabete di tipo 1 avviene tra i bambini di età inferiore ai 15 anni, in particolare in coloro di età inferiore ai 5 anni [8]. Questo aumento non può essere ricondotto a fattori genetici, ma ben sì principalmente a fattori ambientali e comportamentali [7]. Con esposizioni ambientali intendiamo comportamenti associabili ad un aumento dell'incidenza di casi di diabete; in particolare la dieta sia nell'adulto che nel bambino, una carenza di vitamina D, esposizione prematura a virus associabili all'infiammazione delle isole pancreatiche (gli enterovirus), la diminuzione della biodiversità del microbiota [7]. Anche l'obesità è associata a un aumento di casi di diabete di tipo 1, con le β -cellule sottoposte ad un eccessivo stress a causa dell'eccessivo aumento di peso del soggetto [11].

L'importanza dei rischi ambientali rispetto al background genetico è evidenziata da studi che hanno analizzato campioni di popolazioni con caratteristiche genetiche molto simili ma divise da importanti barriere socioeconomiche dimostrando una maggiore incidenza di casi di diabete di tipo 1 proprio a causa delle diverse condizioni di vita [8]. L'incidenza di casi di diabete varia, inoltre, da stato a stato e anche da regione a regione di un singolo paese [12].

Nelle latitudini più a nord le persone nate nel periodo primaverile sono maggiormente a rischio di sviluppare la malattia rispetto a coloro nati nelle altre stagioni [8]. L'incidenza massima di diagnosi si nota in bambini di età compresa tra i 10 e i 14 anni [12]. Uno studio ha analizzato la popolazione nordeuropea evidenziando la Finlandia come il paese con il più alto tasso di incidenza di casi di diabete di tipo 1 nel mondo [12]. Anche i vicini paesi scandinavi sono caratterizzati da un'elevata incidenza della malattia. Al contrario, la Russia e i paesi baltici, rispettivamente a est e a sud della Finlandia, hanno una bassa incidenza di casi di diabete di tipo 1 [12]. Lo studio ha permesso di portare avanti l'ipotesi di come alcuni fattori ambientali e di stile di vita comuni potrebbero incidere maggiormente nei tassi di incidenza tra le diverse popolazioni.

Nonostante l'incidenza di casi di diabete di tipo 1 sia elevata nell'età dello sviluppo, anche molte persone adulte soffrono di diabete di tipo 1, ma la maggiore prevalenza di casi di diabete di tipo 2 in questa fascia di età rispetto ai casi di diabete di tipo 1 e i criteri usati per distinguere

queste due diverse forme di malattia, talvolta poco chiari [7], rendono molto difficile la valutazione dell'incidenza del diabete di tipo 1 nell'età adulta [7].

2.3 Terapia insulinica nel diabetico di tipo 1

Il diabete mellito di tipo 1 viene trattato mediante somministrazione di insulina esogena. Il medico diabetologo si occupa di stilare un piano terapeutico insulinico adatto al singolo soggetto, tenendo conto dell'antropometria e dello stile di vita del soggetto. Il trattamento del diabete di tipo 1 consiste generalmente nel controllo del glucosio ematico, pressione sanguigna, lipidi e dello stile di vita [13].

I soggetti sani secernono insulina in continuazione ad un livello basale [13]. La secrezione di insulina raggiunge un picco di concentrazione entro 1 h dopo un pasto, ritornando a livelli basali dopo ulteriori 2 h [13].

Il paziente diabetico di tipo 1 ha come obiettivo l'ottenere un profilo insulinico nell'arco delle 24 h di una giornata il più possibile normale, evitando eventi iperglicemici e ipoglicemici gravi soprattutto durante la notte. Per fare ciò una singola tipologia di insulina esogena dovrebbe avere un preciso inizio di azione (onset of action), un tempo di effetto di picco standard (peak effect time) e, una durata di azione (duration of action) precisa [13]. Ad oggi, esistono numerose formulazioni di insulina che differiscono per i parametri precedentemente citati per cercare di andare a soddisfare le esigenze specifiche di ciascun paziente [13].

L'insulina esogena viene somministrata mediante iniezioni sottocutanee [13]. Una volta avvenuta la somministrazione le molecole di insulina si uniscono a formare esameri. Per diffondersi attraverso il liquido interstiziale, attraversare le pareti dei vasi capillari e raggiungere il circolo sanguigno le molecole si dovranno separare in dimeri e poi in monomeri [7]. Le numerose formulazioni di insulina esogena differiscono per velocità di dissociazione degli esameri in dimeri e monomeri [13]. Sono state sviluppate insuline caratterizzate da differenti profili farmacocinetici: alcune manifestano un'azione rapida, mentre altre presentano un'azione più lenta. Tali insuline si distinguono per il periodo iniziale di attivazione, il momento di picco di azione e la durata complessiva dell'effetto nel sistema. [13].

Le **insuline ad azione rapida** rappresentano una categoria di insulina caratterizzata da un rapido inizio di azione, generalmente compreso tra 15 e 30 minuti, e da una durata d'azione breve, che varia tra le 4 e le 5 ore. Il picco d'azione di tali insuline si verifica entro un intervallo di tempo compreso tra 30 e 90 minuti dopo l'iniezione [13]. Un'alterazione di uno o più aminoacidi presenti nella molecola di insulina, riduce la capacità di associarsi in esameri,

rendendola più facilmente assorbibile [13]. Esempi di insulina ad azione rapida includono l'insulina Lispro e Aspart [13]. Nell'insulina Lispro due molecole presenti nella catena B sono invertite: la prolina in posizione B28 con la lisina in posizione B29. Nell'insulina Aspart la prolina in posizione B28 viene rimpiazzata da una molecola di acido aspartico [13]. Queste insuline ad azione rapida possono essere iniettate immediatamente prima di un pasto per poter poi mantenere un livello ottimale di insulina e quindi di glicemia durante la digestione.

Le **insuline ad azione breve** possiedono un inizio di azione pari a 0,5-1 h, e una durata di azione pari a 6-8h. Il picco d'azione viene raggiunto entro 2-4 h post iniezione [13]. Esempi includono Actrapid, Humulin, Hypurin e Neutral. È necessario somministrarle 20-30min prima di un pasto per sfruttare al meglio i suoi effetti [13].

Le **insuline ad azione intermedia** sono caratterizzate da un inizio di azione pari a 1-2 h, e una durata di azione pari a 10-16 h. Il picco d'azione viene raggiunto entro 6-10 h post iniezione [13]. Esempi di insulina ad azione intermedia includono NPH (Neutral Protamine Hagedorn) e le insuline LENTE (dal latino "lentus", che significa lento o pigro) [13]. L'aumento dei tempi di assorbimento è permesso dall'aggiunta di protamina nelle insuline NPH. Nelle insuline LENTE, lo stesso è permesso dall'aggiunta di zinco [13].

Le **insuline ad azione lenta** agiscono in media dopo 2 h essere state somministrate, e possiedono una durata di azione pari a 36h. Il picco dell'effetto viene raggiunto in 6-20 h post iniezione; alcune di queste insuline non presentano un picco di azione [13]. La durata d'azione di questa tipologia di insulina è maggiore rispetto a tutte le altre tipologie. Ciò è permesso dall'aggiunta di aminoacidi con carica positiva in modo da aumentare il punto isoelettrico dell'insulina fino a raggiungere un pH quasi neutro. Ciò aiuta a ridurre la solubilità dell'insulina, una volta somministrata, ritardando l'assorbimento [13]. Anche in alcune insuline lente vengono aggiunte molecole di protamina o zinco per posticipare ulteriormente l'assorbimento nel circolo sanguigno [13].

Un esempio di insulina lenta è l'insulina detemir o insulina desB30. La treonina in posizione B30 nella catena B viene sostituita con un acido grasso, l'acido miristico, questo aiuta la formazione di esameri e la formazione di legami con l'albumina ematica aumentando il tempo di rilascio di insulina libera, prolungando l'attività dell'insulina [13].

2.4 Diabete mellito tipo 2

Il diabete mellito di tipo 2 è conosciuto anche con il nome di “diabete non insulino-dipendente”. Si sviluppa in seguito ad una riduzione, graduale e progressiva, della sensibilità delle cellule all'azione dell'insulina; si traduce in un'alterazione del metabolismo dei carboidrati, grassi e proteine causando iperglicemia cronica anche a digiuno [14].

Ad oggi il diabete di tipo 2 costituisce un vero e proprio problema di salute pubblica mondiale. Rappresenta circa il 90% di tutti i casi di diabete nel mondo e le statistiche indicano che entro il 2030 saranno 439milioni le persone nel mondo affette da questa malattia [14]. Le recenti analisi statistiche indicano che nei paesi maggiormente sviluppati quali Stati Uniti e Giappone i casi di diabete di tipo 2 sono in costante aumento [14]. Si stima, inoltre che nei prossimi vent'anni oltre il 70% dei nuovi casi di questa malattia nel mondo si verificheranno nei paesi in via di sviluppo. Sette dei primi dieci paesi con il maggior numero di pazienti affetti da diabete sono paesi a basso e medio reddito, tra cui India, Cina Russia, Brasile Pakistan, Indonesia e Bangladesh [14].

La maggior parte dei casi si verifica nella fascia di età compresa tra i 45 e i 64 anni di età, ma l'aumento del tasso di obesità infantile ha fatto sì che il diabete di tipo 2 diventasse sempre più comune anche tra i bambini e gli adolescenti dando vita ad un nuovo problema di salute pubblica di proporzioni significative [14].

La patofisiologia del diabete di tipo 2 è notevolmente influenzata da fattori genetici, conferendo a questa malattia un carattere ereditario significativo[15].

Un alto tasso di correlazione della malattia è emerso anche tra fratelli gemelli monozigoti a differenza, invece, dei fratelli gemelli dizigoti. È stato osservato che nel 96% dei casi, entrambi i gemelli monozigoti, svilupparono il diabete di tipo 2 nel corso della loro vita. Al contrario, i gemelli dizigoti presentano una probabilità significativamente inferiore di sviluppare la stessa condizione [15].

In aggiunta, si è osservato che il 40% dei familiari di primo grado dei pazienti con diabete di tipo 2 presenta un rischio di sviluppare tale malattia, mentre nella popolazione generale il tasso di incidenza è solo del 6% [13]. Questo sottolinea l'importante contributo della componente genetica ed ereditaria nella manifestazione della malattia [15].

Anche un'ampia varietà di fattori, legati allo stile di vita, incidono notevolmente nello sviluppo del diabete di tipo 2, come lo stile di vita sedentario, l'inattività fisica, una dieta sregolata, il fumo e il consumo di alcol [14]. Tutti questi fattori portano allo sviluppo di una condizione di obesità e studi epidemiologici approfonditi hanno dimostrato come quest'ultima costituisca il fattore di rischio più importante per lo sviluppo di questa malattia in quanto influenza lo sviluppo della resistenza all'insulina e la progressione della malattia [14]. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS, 2011) quasi il 90% dei pazienti diabetici sviluppa il diabete di tipo 2 a causa di un eccessivo peso corporeo.

Una dieta povera di fibre e ricca di cibi ad alto indice glicemico sono associabili ad un maggiore rischio di diabete di tipo 2; anche un eccesso nel consumo di qualsiasi tipo di acido grasso, aumenta il rischio di sviluppare la malattia indipendentemente dal proprio indice di massa corporea (BMI) [11]. Il consumo di carne processata e anche l'eccessivo consumo di bibite analcoliche zuccherate contribuiscono ad innalzare il rischio di incidenza della malattia [14]

I pazienti affetti da questa forma di diabete sono maggiormente suscettibili a diverse forme di complicanze sia a breve che a lungo termine. Le complicanze comprendono malattie macro-vascolari (ipertensione, iperlipidemia, attacchi cardiaci, malattia coronarica, ictus, malattie vascolari cerebrali e malattie vascolari periferiche), malattie micro-vascolari (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e tumori [14].

Il diabete di tipo 2 viene trattato attraverso l'uso di farmaci orali anti-iperglicemizzanti. I biguanidi rappresentano una delle categorie principali di farmaci antidiabetici, e la metformina è il medicinale più frequentemente prescritto come trattamento iniziale per il diabete di tipo 2 [14]. La metformina ha dimostrato efficacia nel migliorare la sensibilità insulinica, nel diminuire i rischi cardiovascolari e di iperglicemia. È l'unico agente ipoglicemizzante che ha dimostrato di apportare benefici significativi a livello macro-vascolare e che è in grado di ridurre il tasso di mortalità nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 [16]. L'effetto ipoglicemizzante della metformina avviene attraverso la riduzione dell'output di glucosio epatico, inibendo la gluconeogenesi, la glicogenolisi e aumentando l'assorbimento di glucosio e la glicogenesi nel muscolo scheletrico [16].

Le linee guida sul trattamento del diabete di tipo 2, come prima terapia consigliano l'utilizzo di un solo farmaco ipoglicemizzante [16]; tuttavia, quando il paziente affetto da diabete di tipo 2 non riesce a mantenere un adeguato controllo glicemico attraverso le sole modifiche allo stile di vita e l'uso di un singolo farmaco antidiabetico orale, può essere necessario considerare la

terapia combinata che prevede l'uso di più farmaci, ad esempio con l'associazione di un tiazolidinedione e la metformina o di un inibitore della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4) insieme alla metformina [14].

Se le modifiche allo stile di vita assieme all'uso di farmaci antidiabetici orali non riescono a garantire un adeguato controllo glicemico nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 diventa spesso necessario iniziare con la terapia insulinica [14]. La terapia insulinica consente di ottenere un controllo glicemico efficace anche in presenza di inadeguate risposte ai farmaci antidiabetici orali, contribuendo al miglioramento di molte delle problematiche metaboliche riscontrate nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 [14]; L'insulina migliora la funzione secretoria delle cellule β andando a migliorare la sensibilità insulinica e riducendo o eliminando gli effetti della tossicità del glucosio [14].

Uno dei più importanti fattori modificabili legati allo stile di vita è l'introduzione di attività fisica quotidiana nei pazienti diabetici di tipo 2 [14]. È stato dimostrato che l'attività fisica può contribuire a ridurre di un 30-50% il rischio di sviluppare il diabete di tipo 2 andando a migliorare la sensibilità insulinica [17]. La maggior parte della popolazione dovrebbe essere in grado di praticare un qualsiasi tipo di attività fisica; per esempio, il camminare, la scelta di attività fisica più popolare, ha dimostrato di poter ridurre il rischio relativo di sviluppare il diabete di tipo 2 di un 60% quando si cammina per almeno 150 min/settimana [14].

È ampiamente raccomandato mantenere un numero di passi giornaliero minimo da raggiungere, che rappresenta una strategia di autoregolazione efficace per promuovere con successo l'attività fisica quotidiana [17]. Per coloro che incontrano difficoltà nella deambulazione a causa di problemi articolari, è opportuno incentivare altre forme di attività fisica, come ad esempio ciclismo, nuoto o attività in palestra [14].

CAPITOLO 3

INSULINA E BODYBUILDING

3.1 Cos'è il bodybuilding

Il bodybuilding è una disciplina sportiva avente lo scopo di aumentare la massa magra a fini estetici e promuovere la salute e la forma fisica generale [18]. Il lato agonistico del bodybuilding consiste nel mostrare in modo artistico le proprie masse muscolari, rispettando dei precisi canoni estetici definiti da una giuria, andando ad esaltare la definizione muscolare e le simmetrie tra i vari distretti muscolari [18]. Negli esercizi vengono utilizzati bilancieri, manubri e macchinari isotonici aventi lo scopo di andare a sviluppare distretti muscolari specifici.

Le prime forme di allenamento con in pesi, volte al miglioramento dell'aspetto fisico, risalgono all'epoca egizia e all'antica Grecia. La celebrazione della bellezza del corpo umano attraverso lo sviluppo muscolare era uno degli ideali degli antichi greci. Queste società primariamente usavano pietre, di varie dimensioni e peso, per potersi allenare [19].

L'idea di cultura fisica dell'antica Grecia servì ad ispirare le società più moderne. Verso la fine dell'800 il sollevamento di pesi divenne una popolare forma di intrattenimento [19]. L'intenzione non era quella di trasformare il proprio fisico in uno spettacolo glorioso di per sé, ma di entusiasmare le folle attraverso prove di forza. Durante questo periodo i canoni di simmetria e bellezza estetica vennero abbandonati, lasciando spazio principalmente a dimostrazioni di forza bruta, come il traino di carri e il sollevamento di animali. Il pubblico manifestava un forte interesse nell'osservare le competizioni tra questi uomini, attratti dalla novità del momento [19]. Il loro aspetto fisico era caratterizzato da un addome prominente e da braccia massicce. Durante quest'epoca il concetto di simmetria e proporzioni fisiche, tipico dell'antica Grecia, venne quasi completamente abbandonato [19].

Con l'avvento del ventesimo secolo, emerse un uomo che sarebbe andato a colmare il divario tra l'uomo forte, sovrappeso e antiestetico tipico dell'epoca e il bodybuilder conosciuto oggi. Ufficialmente conosciuto come il primo bodybuilder e padre del bodybuilding moderno [19], Eugene Sandow, nato nel 1867, diventò in poco tempo, un'icona della cultura fisica di inizio Novecento con la sua combinazione di qualità muscolare, simmetrie e forza [19].

Eugene Sandow iniziò la sua carriera in Europa come strong-man e fin dai primi anni riuscì ad imporsi come uno tra gli atleti più forti al mondo. Nel 1890, vinse in America il campionato

mondiale di strong-man, diventando l'uomo più forte al mondo [19]. Nel 1891, Sandow si occupò di organizzare la prima competizione di bodybuilding, intitolata "The Great Show", con sede a Londra [19]. I criteri di valutazione erano rigorosi e il punteggio di ciascun partecipante venne calcolato in base alle proprie simmetrie corporee. Da allora una serie di competizioni sportive si tennero ogni anno, anche dopo la morte di Eugene Sandow, avvenuta nel 1925 [19]. Le prime gare di bodybuilding su larga scala furono organizzate da queste organizzazioni: il Mr. Olympia nel 1965 dalla IFBB (International Federation of Bodybuilders) e il Mr. Universe nel 1950 dalla NABBA (National Amateur Bodybuilders Association) [19]. Gli anni '60 furono il periodo in cui il bodybuilding iniziò ad affermarsi maggiormente [19]. Da allora, il bodybuilding è diventato un vero e proprio fenomeno globale, con milioni di praticanti e con un'industria avente un giro d'affari annuo multimilionario [20].

Uno degli aspetti più controversi del bodybuilding è l'utilizzo di sostanze volte al miglioramento delle prestazioni sportive (PES), che includono gli steroidi androgeni anabolizzanti, l'ormone della crescita umano, l'insulina, diuretici e stimolanti [20].

Gli atleti utilizzano queste sostanze per aumentare la massa muscolare, migliorare la forza, la resistenza e il proprio aspetto fisico [20]. Sebbene l'uso di queste sostanze non sia esclusivo del bodybuilding, è più diffuso in questo sport che nella maggior parte degli altri [20]. Le prime forme di PES nel bodybuilding erano semplici rimedi come caffeina, alcol e oppiacei [20]. Con l'ascesa dell'industria degli steroidi anabolizzanti verso la fine degli anni '50, gli atleti iniziarono a sperimentare il testosterone e altri derivati per poter migliorare le loro prestazioni e ottenere più rapidamente guadagni di forza e di massa muscolare, rivoluzionando e trasformando lo sport in quello che rappresenta oggi [20].

Durante gli anni '60 gli steroidi anabolizzanti iniziarono ad essere ampiamente utilizzati dai bodybuilders, principalmente a fini estetici [20]. Da allora, l'uso di tutte queste sostanze rivolte al miglioramento delle prestazioni nel bodybuilding, si è evoluto notevolmente [19]. Gli atleti, ad oggi, utilizzano numerose tipologie, come l'ormone della crescita umano, l'insulina, diuretici e stimolanti [20]. Inoltre, i metodi per la somministrazione di queste sostanze sono diventati più sofisticati, comprendendo iniezioni endovenose, uso di cerotti transdermici e assunzione di farmaci per via orale [20].

L'uso di tutte queste sostanze che migliorano le prestazioni nel bodybuilding è guidato da diversi fattori, tra cui il desiderio di ottenere un vantaggio competitivo, la ricerca del fisico perfetto e la pressione nel soddisfare gli standard di bellezza dettati dalla società e dai social media che obbligano gli atleti a dover apparire in perfetta condizione fisica durante tutto l'anno [20].

L'utilizzo di steroidi anabolizzanti comporta numerosi rischi per la salute, sia a breve che a lungo termine [20]. Il loro utilizzo nel breve periodo può causare la comparsa di acne, perdita di capelli, danni al fegato, sviluppo di malattie cardiovascolari e squilibri ormonali [20]. In aggiunta, possono aumentare i livelli di pressione sanguigna, causare ipercolesterolemia, aumentare il rischio di infarto del miocardio e anche ginecomastia, ovvero lo sviluppo di tessuto mammario negli uomini [20]. L'utilizzo a lungo termine di steroidi anabolizzanti può portare a conseguenze per la salute ancora più gravi. Può causare danni ai reni e aumentare il rischio di cancro alla prostata [20]. Può anche portare a infertilità, impotenza e riduzione delle dimensioni dei testicoli. Numerosi sono anche i danni psicologici che possono causare, tra cui sbalzi di umore, aggressività e depressione [20]. Oltre ai rischi per la salute associati all'uso di steroidi anabolizzanti, esistono preoccupazioni legali ed etiche. Gli steroidi anabolizzanti sono vietati dalla maggior parte delle organizzazioni sportive, tra cui il Comitato Olimpico Internazionale (CIO) e l'Agenzia mondiale antidoping (WADA). Queste sostanze sono illegali in molti paesi, compresi gli Stati Uniti e l'Europa [20].

3.2 Motivazione riguardo l'uso dell'insulina nel bodybuilding

L'insulina viene impiegata dai bodybuilder come una sostanza rivolta al miglioramento della performance fisica poiché riveste un importante ruolo anabolico [20]. La fonte primaria di energia durante l'esercizio fisico sono le riserve di glicogeno muscolare. L'insulina stimola l'assorbimento di aminoacidi e di glucosio nelle cellule muscolari [20], aumentando la sintesi di glicogeno e proteine [21]. Maggiori sono le riserve di glicogeno muscolare, maggiore sarà la durata in termini di tempo dello sforzo fisico e quindi l'atleta potrà allenarsi per più tempo e in maniera più efficiente [21]. L'insulina promuove una maggiore crescita e riparazione del tessuto in seguito agli allenamenti [20]. Molti atleti, bodybuilders e non, la utilizzano anche in prossimità di competizioni; assumendo insulina e glucosio contemporaneamente per un paio d'ore, in modo da saturare il più possibile le riserve di glicogeno; questa tecnica prende il nome di "clamp iperinsulinemico" [21]. Tutto ciò permette di affermare che l'insulina sia un ormone altamente anabolico, che permette di migliorare la performance fisica, dando una grossa mano negli allenamenti agendo come strumento per immagazzinare più energia (sotto forma di glicogeno) nei muscoli.

Il tema dell'insulina e dei suoi possibili effetti anabolici divenne sempre più popolare tra i bodybuilder verso la fine degli anni '90. Nel periodo tra luglio e agosto del 1996 due riviste di bodybuilding pubblicarono degli articoli nei quali si descriveva questa molecola e i suoi possibili utilizzi nel bodybuilding (Muscle media 200. 1996; No 51:32-3 ; Musclemag International. 1996; No171: 24-34) [22]. In questo periodo iniziarono una serie di indagini per cercare di andare a verificare quanto fosse diffuso l'utilizzo di insulina tra i bodybuilder anche amatoriali. Un medico dello sport del Newcastle (Inghilterra), R. T. Dawson, pubblicò un'indagine nel 1996 [22], dove affermò che sei persone su 200 degli atleti che aveva in cura, facevano uso di insulina senza essere affetti da patologie che ne richiedevano l'effettivo utilizzo [22]. Due schemi precisi di somministrazione venivano impiegati. Il primo consisteva nella somministrazione di 10 UI di insulina ad azione rapida, due volte al giorno. Il secondo metodo consisteva nell'iniezione di 2-15 UI di insulina ad azione rapida 20-40 minuti prima dell'allenamento. Con entrambi i regimi, il soggetto, in corrispondenza della somministrazione di insulina, assumeva un grosso quantitativo di carboidrati e proteine per contrastare il rischio di rincorrere in ipoglicemia [22].

Un'ulteriore indagine sull'utilizzo di insulina tra i bodybuilder fu effettuata qualche anno dopo, nel 1998 negli Stati Uniti [23]. Venti autoidentificati utilizzatori di steroidi androgeni anabolizzanti, reclutati da palestre locali, furono intervistati riguardo le loro pratiche di iniezione [23]. Diciotto (90%) dei venti iniziarono a fare uso di steroidi anabolizzanti prima dei 22 anni. Cinque (25%) dei venti utilizzatori di steroidi androgeni anabolizzanti riportarono di utilizzare insulina a scopo di aumentare la massa magra [23]. Nessuno di questi individui segnalò l'utilizzo di insulina come parte di un trattamento medico per una condizione specifica. Gli utilizzatori di insulina dichiararono di utilizzarla con regolarità, in dosi pari a 10 UI al giorno con una media di 14 somministrazioni mensili (intervallo tra 20-60) nei sei mesi precedenti l'intervista [23].

Secondo quanto riferito dai soggetti stessi, le informazioni riguardanti la somministrazione e il dosaggio dell'insulina sono state acquisite tramite il "passaparola". La maggior parte ha riferito di aver consumato cibi o bevande contenenti zucchero dopo l'iniezione. Nessuno degli individui ha riportato di aver sofferto di ipoglicemia. Gli individui riferirono di aver ottenuto l'insulina da rivenditori del "mercato nero" o da farmacie di fiducia [23].

Un sondaggio su Internet di 99 elementi è stato pubblicato nei forum di discussione di vari siti Web di fitness, bodybuilding, sollevamento pesi tra febbraio e giugno 2009 [24]. Al termine del sondaggio 41 su 1519 partecipanti vennero identificati come utilizzatori di insulina non diabetici. L'utilizzatore tipico di insulina aveva un'età media di trent'anni, maschio (97,6%) e caucasico/bianco (86,8%) e si classificava come "sportivo amatoriale" (47,5%) [24]. Oltre all'insulina, venivano incorporate altre sostanze nella sua routine quali: clomifene (62,5%), clenbuterolo (60,0%), efedrina (60,0%), aminoacidi (57,5%), gonadotropina corionica umana (55,0%), anastrozolo (52,5%) e ormone della crescita umano (47,5%) [24].

La maggior parte di questi utilizzatori di insulina, utilizzò insulina ad azione breve o ad azione rapida (aspart o lispro). L'insulina Lispro (51,2%) è stata quella più comunemente utilizzata, seguita dall'insulina ad azione breve (36,6%) e poi dall'aspart (4,9%). Nessun soggetto dichiarò di fare uso di insulina ad azione lenta (glargine) e solo un soggetto dichiarò di aver fatto uso di insulina ad azione intermedia (NPH) [24].

L'insulina veniva somministrata una volta al giorno (61,0%) e solo in corrispondenza del pasto post-workout (54,3%). Nessun soggetto dichiarò di usare l'insulina dopo altri pasti oppure alla sera prima di coricarsi [24].

Le fonti di approvvigionamento di insulina comprendevano fonti locali (amici, frequentanti della stessa palestra; 40,5%), farmacie comunali (37,8%), farmacie telematiche (13,5%) e fornitori online (8,1%) [24].

Casi di ipoglicemia sono stati segnalati dalla maggior parte degli utilizzatori (56,8%) [24]. Un utente riportò di aver perso conoscenza, causa grave ipoglicemia indotta dalla somministrazione di insulina. La maggior parte riportò di essere a conoscenza dei possibili effetti collaterali derivanti dall'uso di insulina (56,8%) [24].

Stando a quanto affermato da queste indagini si può notare come questi soggetti ricorrano ad una moltitudine di metodi diversi per entrare in possesso di insulina. Le indagini affermano che i bodybuilder intervistati si rivolgevano al mercato nero, oppure ad amici diabetici o a farmacisti. Gli "amici diabetici" possono ottenere la prescrizione di insulina dal medico ogni volta che la desiderano. Essendo un farmaco salva vita non possiedono limiti di quantità prescrivibili, e i controlli scattano nel momento in cui il soggetto si faccia prendere la mano e inizi a farsene prescrivere in quantità eccessive; tuttavia, qualche fiala di insulina venduta a peso d'oro, risulta praticamente impossibile da identificare. Stessa cosa vale per alcuni farmacisti che vendono a soggetti sani insulina senza ricetta medica, spinti solo dal desiderio di arricchirsi. Tutte queste pratiche sono illegali, costituiscono reato e devono essere scoraggiate. In primis i soggetti diabetici, ma anche i farmacisti, che conoscono benissimo tutti i rischi annessi all'uso di insulina, dovrebbero al solo pensiero, rifiutarsi nel consegnare questo farmaco nelle mani di soggetti sani che non ne hanno realmente bisogno.

I soggetti sani che ricorrono all'uso di insulina sono spinti dal desiderio di ottenere un maggiore guadagno ipertrofico a fini puramente estetici oppure di migliorare la propria prestazione sportiva allo scopo di vincere qualche competizione agonistica. Dalle indagini è emerso che circa la metà dei bodybuilder intervistati che usano insulina non conoscono i rischi annessi al suo abuso. Questo fa capire che moltissimi bodybuilder ed atleti che vedono nell'insulina un farmaco in grado di migliorare le prestazioni la assumano senza conoscerne i reali rischi.

La tendenza dell'uso improprio di insulina negli ultimi due decenni in Inghilterra è riassunta in **figura 1** [24]. Questo può darci un'idea di quanto sia effettivamente diffuso l'utilizzo di tale sostanza tra i bodybuilders e nonostante i dati si riferiscano al regno unito, questo può far intuire che la situazione non sia diversa anche negli altri stati europei.

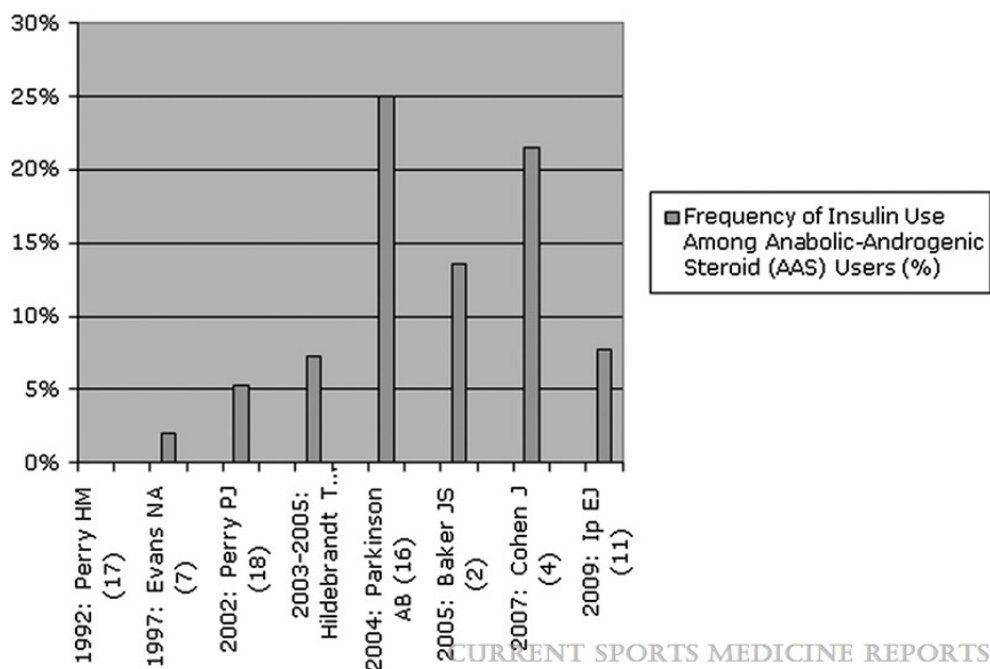


Figura 1: Frequenza di uso di insulina tra gli utilizzatori di steroidi anabolizzanti tra il 1992 e il 2009 [24]

Nel 1992, nel sondaggio di Perry et al. (17 in figura) gli utilizzatori britannici di steroidi anabolizzanti intervistati non riportavano l'utilizzo di insulina [24].

Nel 1997, Evans (7 in figura) riportò che il 2% degli utilizzatori britannici di steroidi anabolizzanti faceva uso di insulina [24].

Da allora, l'utilizzo di insulina aumentò, raggiungendo il picco del 25% nel 2004, come riportato dallo studio di Parkinson (16 in figura) [24].

Lo studio preso in esame [24], che risale al 2009, conferma la presenza di un forte abuso di insulina tra gli utilizzatori di steroidi pari al 7,5% (11 in figura) [24].

La popolarità dell'insulina potrebbe essere diminuita forse a causa della sua natura ad alto rischio rispetto ad altri agenti anabolizzanti. Indipendentemente da ciò, il suo uso continua a rimanere prevalente [24].

Fatta questa analisi, c'è da considerare che tutti questi soggetti, non sono diabetici, e usano insulina senza conoscerne gli eventuali effetti anabolici, né tanto meno il suo meccanismo d'azione e soprattutto gli effetti collaterali annessi. Si affidano solamente al "passaparola", senza andare a verificare di persona se ci siano delle reali evidenze scientifiche a supporto che l'insulina possa effettivamente attribuire dei maggiori guadagni ipertrofici. Le evidenze

riguardo i possibili effetti anabolici sono molto scarse e risulta molto difficile andare ad effettuare degli studi controllati a causa degli aspetti etici e legali. Questo argomento verrà trattato nel paragrafo successivo.

3.3 I rischi nell'uso dell'insulina nel bodybuilding

L'uso improprio di insulina può avere gravi conseguenze sulla salute [20]. Può causare ipoglicemia a seguito della quale si può andare incontro a vertigini, confusione, aumentata sudorazione e persino perdita di coscienza. Nei casi più gravi, può portare a convulsioni, coma e persino alla morte [20].

Un altro potenziale pericolo derivante dall'abuso di insulina è lo sviluppo di insulino-resistenza, una condizione in cui le cellule diventano meno affini agli effetti dell'insulina. Ciò può portare a livelli elevati di zucchero nel sangue e allo sviluppo del diabete di tipo 2 [20].

Oltre a questi rischi per la salute, va ricordato che l'uso dell'insulina nel bodybuilding è illegale e proibito dalla maggior parte delle federazioni sportive di bodybuilding [20] a meno di una condizione medica come il diabete [21]. Il suo utilizzo è considerato doping e può comportare squalifica, sospensione e altre sanzioni [20]. Pertanto, è importante che gli atleti comprendano i rischi associati all'uso improprio di insulina ed evitino assolutamente di utilizzarla come sostanza volta al miglioramento delle prestazioni sportive.

Nel corpo umano l'insulina sierica ha un'emivita di circa quattro minuti, essa svanisce rapidamente e risulta molto difficile da rilevare anche mediante appositi test antidoping [21]. Va sottolineato che la farmacocinetica dell'insulina non riflette la sua azione metabolica, abbiamo visto nel capitolo precedente varie tipologie di insulina con un tempo d'azione che varia da qualche minuto a qualche ora. Quando viene rilevata è praticamente impossibile distinguerla dall'insulina umana secreta dal pancreas dell'atleta stesso [21]. Si tratta quindi di un farmaco dopante molto attraente.

Esistono numerosi casi di ipoglicemia in bodybuilder identificati dalla letteratura scientifica [23], [25], [26]. Questo fa capire come sia enormemente diffuso l'abuso di insulina a scopi ipertrofici tra tutte le persone praticanti bodybuilding a livello professionistico e anche a livello amatoriale.

Un case report del 2003 [21] descrive un soggetto trentunenne ricoverato di urgenza al pronto soccorso privo di sensi. All'arrivo il soggetto presentava una forte sudorazione, respirava autonomamente, e presentava un punteggio della scala di Glasgow di 6 su 15 (nessun movimento oculare, nessuna risposta verbale, nessuna risposta a stimoli tattili). Le osservazioni

iniziali includevano frequenza respiratoria di 20, polso di 100, pressione sanguigna 165/75 mm Hg, saturazione di ossigeno del 96% su 10 litri di O₂ e il glucometro indicava come valore "low" (glicemia inferiore a 10mg/dL). È stato trattato per via endovenosa con 50 ml di destrosio al 50%, con immediato miglioramento clinico. Dopo il miglioramento delle sue condizioni cliniche, fu stabilito che non si trattava di un paziente diabetico ma in realtà di un bodybuilder in preparazione per una gara. Dichiarò di usare regolarmente insulina, con una frequenza di tre volte alla settimana a scopi di aumento della massa magra, ma il giorno precedente al ricovero dichiarò di aver usato un tipo di insulina diverso dal solito (ad azione rapida). Ha anche ammesso l'uso concomitante di "steroidi anabolizzanti" [21].

Un ulteriore articolo [23] riporta il caso di una ipoglicemia autoindotta da parte di un bodybuilder, il quale assunse insulina prima di un allenamento. Il soggetto ammise di aver assunto 80 UI di insulina ogni ora per un periodo di 3 o 4 ore per diversi giorni, assumendo in concomitanza grandi quantità di carboidrati. Prima della crisi, il paziente si era somministrato un totale di 320 UI di insulina nella 4 ore precedenti all'allenamento e si era allenato senza assumere carboidrati [23].

Un altro bodybuilder ventunenne [25] è stato ricoverato in seguito aver assunto un quantitativo eccessivo di insulina per via endovenosa. Il soggetto ha sviluppato gravi danni neurologici in seguito una prolungata neuroglicopenia, carenza di glucosio nel circolo ematico per un periodo di tempo eccessivamente lungo, causando dei danni irreparabili all'encefalo [25].

Ulteriori evidenze sulla popolarità dell'insulina tra i bodybuilder sono emerse da un'indagine effettuata da un medico di famiglia inglese [26]. Affermò che almeno il 10% dei suoi 450 pazienti faceva uso di insulina, la maggior parte di questi soggetti erano bodybuilder amatoriali non diabetici e riuscivano ad ottenerla da amici diabetici [26].

L'insulina fornisce supporto agli atleti in due modi distinti. Nei bodybuilder, agisce sinergicamente con gli steroidi anabolizzanti, come il testosterone o l'ormone della crescita umano, per consolidare il tessuto muscolare. Gli steroidi stimolano la formazione di nuovi muscoli, mentre l'insulina previene la degradazione di tali tessuti [26]. Inoltre, l'insulina contribuisce a migliorare la resistenza, permettendo agli atleti di caricare i muscoli con il

glicogeno, il "carburante" necessario, prima e durante gli eventi [26]. Viene vista da molti bodybuilders come un'alternativa più sicura (concetto assolutamente sbagliato) rispetto ad altre sostanze dopanti, inoltre attribuiscono all'insulina enormi proprietà anaboliche, molto spesso sopravvalutandone i potenziali effetti e ignorando tutti i rischi annessi al suo abuso.

Questo li conduce a mettere in pericolo la propria vita sperando di ottenere un maggiore guadagno di massa muscolare. Un'eccessiva assunzione di insulina, come visto nei casi sopra riportati, può innescare rapidamente un coma fatale, eliminando quantità significative di zucchero dal sangue e privando così il cervello di energia e ossigeno. Il coma ipoglicemico prolungato può causare dei danni irreparabili all'encefalo e se non viene trattato tempestivamente con elevate quantità di glucosio nei peggiori dei casi può portare anche alla morte.

L'abuso di insulina è una pratica che deve essere assolutamente proibita. Il Comitato Internazionale Olimpico (CIO) come già citato in precedenza, vieta l'utilizzo di tale sostanza a tutti gli atleti non diabetici. L'insulina è presente nell'elenco di tutte le sostanze dopanti della WADA (World Anti Doping Agency), agenzia disciplinata dal CIO stesso. Nel 2018 la WADA pubblicò un articolo [27] in cui andò a verificare se effettivamente fosse possibile rilevare in qualche modo concentrazioni di insulina esogena in soggetti sani mediante un prelievo di sangue ed urina. Furono testati tre tipi di insulina: l'insulina Lispro, Aspart e Glusine. Queste tre tipologie furono somministrate in dosi non potenzialmente fatali per i soggetti (0,05 UI/Kg). I test evidenziarono la possibilità di rilevare piccole quantità di insulina esogena nel sangue fino a 6 ore dopo l'iniezione e nelle urine fino a 12 ore dopo l'iniezione [27].

Tali dati fanno capire quanto sia una sostanziale e appetibile utilizzazione dagli atleti e il suo utilizzo deve essere contrastato il più possibile. In primis occorre introdurre regolamentazioni più stringenti che impediscano a chiunque di poter acquistare insulina in farmacia se non presentando ricetta medica, cosa già presente in Italia ma non in tutto il mondo, questo riserverebbe l'utilizzo di insulina a solamente i soggetti che ne hanno realmente bisogno, i diabetici.

CONCLUSIONE

L'insulina è un ormone metabolico che agisce su tutti i tessuti dell'organismo umano, tranne che nel cervello. Nel primo capitolo della tesi sono state elencate tutte le sue funzioni. A noi interessa particolarmente la capacità dell'insulina di veicolare glucosio e aminoacidi all'interno delle cellule. Il tessuto muscolare e quello adiposo sono quelli maggiormente interessati dall'azione dell'insulina riguardo la captazione e l'assorbimento del glucosio.

Da questa sua prima descrizione si può capire l'importanza dell'insulina e le motivazioni dietro i suoi numerosissimi studi presenti in letteratura scientifica.

La tesi ha avuto lo scopo di andare ad analizzare la storia dell'insulina, partendo dalla sua scoperta, risalente a più di cento anni fa. In seguito, si è cercato di capire le motivazioni che hanno spinto gli scienziati a studiarla così nel profondo, e le funzioni che essa svolge.

Sin dagli albori del Novecento, la ricerca nel campo dell'insulina ha segnato significativi progressi. Inizialmente, l'insulina era estratta da tessuti pancreatici di origine animale. Successivamente, l'avvento della tecnologia del DNA ricombinante ha permesso la produzione su larga scala di insulina umana, consentendo la creazione di diverse formulazioni mirate in grado di soddisfare le specifiche esigenze di ciascun paziente diabetico. Tali esigenze sono influenzate da molteplici fattori, quali il profilo metabolico individuale, lo stile di vita adottato, il contesto socioculturale e le preferenze alimentari.

Il secondo capitolo della tesi ha approfondito l'analisi delle complicanze legate all'utilizzo terapeutico dell'insulina nel contesto del diabete, una patologia endocrina che colpisce milioni di individui in tutto il mondo, manifestandosi sia come diabete di tipo 1 che di tipo 2, caratterizzata da una disfunzione nel metabolismo del glucosio.

La terza parte, il fulcro della tesi, si è concentrata sull'analisi dell'uso di insulina come agente dopante nell'ambito del bodybuilding, una disciplina notoriamente controversa per le estreme fisicità e le notevoli masse muscolari degli atleti. L'analisi, seppur sintetica, ha rivelato che l'abuso di insulina nel contesto sportivo è una questione riconosciuta anche dalla comunità scientifica. Tale pratica rappresenta una piaga da contrastare e vietare in tutte le sue forme, data la sua pericolosità e le implicazioni sulla salute degli individui coinvolti. È importante essere cauti riguardo ai potenziali benefici dell'insulina sulla prestazione sportiva. Sebbene alcuni credano che possa offrire importanti vantaggi, non vi sono prove scientifiche chiare a sostegno di questa affermazione.

Alcuni studi supportano l'idea che l'insulina migliori la performance atletica, ma tali studi sono effettuati su soggetti affetti da diabete di tipo 1, che necessitano costantemente di insulina esogena: l'ottimizzazione dei tempi e il dosaggio dell'insulina durante l'allenamento e le competizioni può aiutare a mantenere la glicemia ad un livello ottimale e potenzialmente contribuire a migliorare le prestazioni. Tuttavia, la ricerca su atleti sani generalmente non mostra un chiaro effetto di miglioramento delle prestazioni derivante dall'uso dell'insulina. In effetti, l'aumento dei livelli di insulina potrebbe addirittura essere dannoso poiché favorisce l'accumulo di grasso e ostacola l'assorbimento del glucosio nelle cellule muscolari causando una condizione di resistenza insulinica. Le ricerche attuali rimangono inconclusive e spesso si concentrano maggiormente sull'influenza dell'ormone della crescita e dell'insulin-like growth factor (IGF-1) sulle prestazioni rispetto che all'insulina. C'è da considerare anche l'aspetto etico e legale che limita il quantitativo di studi riguardo questa sostanza: utilizzare l'insulina senza prescrizione medica per migliorare le prestazioni è considerato doping dalla maggior parte delle principali organizzazioni sportive, inclusa l'Agenzia Mondiale Antidoping (WADA). L'abuso di insulina può causare gravi complicazioni per la salute, tra cui ipoglicemia, aumento di peso, problemi cardiaci e persino coma e morte. Questi rischi sono amplificati per individui affetti da diabete, che mancano dei meccanismi regolatori naturali per l'insulina.

Gli atleti che cercano di ottimizzare le prestazioni dovrebbero concentrarsi su strategie nutrizionali basate sull'evidenza scientifica, piani di allenamento e di recupero adeguati, invece di fare affidamento su metodi potenzialmente rischiosi come la manipolazione dei livelli di insulina. È qui che la figura del chinesiologo, il laureato in scienze motorie, deve emergere, sfruttando tutte le sue conoscenze per sensibilizzare le persone e gli atleti ad evitare l'utilizzo di sostanze dopanti, poiché non esiste nessuna scorciatoia che permetta di raggiungere i risultati fisici o sportivi che siano, senza gravissime conseguenze legali e soprattutto gravissime conseguenze per la salute. Il chinesiologo deve essere il promotore della sana pratica sportiva, amatoriale e agonistica e promotore di campagne contro il doping nello sport.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Celeste C. e Quianzon and Issam Cheikh, «History of insulin», *J Community Hosp Intern Med Perspect*, 2012, doi: 10.3402/jchimp.v2i2.18701.
- [2] E. K. Sims, A. L. J. Carr, R. A. Oram, L. A. Dimeglio, e C. Evans-Molina, «00 years of insulin: celebrating the past, present and future of diabetes therapy», *Nat Med*, vol. 27, n. 7, pagg. 1154–1164, 2021, doi: 10.1038/s41591-021-01418-2.
- [3] R. De Lorenzi e C. Gritti, «Verso il primo farmaco ricombinante Insulina», *European Learning Laboratory for the Life Sciences*, 2021.
- [4] M. C. Lawrence, «Understanding insulin and its receptor from their three-dimensional structures», *Mol Metab*, vol. 52, ott. 2021, doi: 10.1016/J.MOLMET.2021.101255.
- [5] M. O. Huising, «Paracrine regulation of insulin secretion», *Diabetologia*, vol. 63, n. 10, pagg. 2057–2063, ott. 2020, doi: 10.1007/S00125-020-05213-5/FIGURES/2.
- [6] Z. Fu, E. R. Gilbert, e D. Liu, «Regulation of Insulin Synthesis and Secretion and Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes», *Curr Diabetes Rev*, vol. 9, n. 1, pag. 25, gen. 2013, doi: 10.2174/15733998130104.
- [7] L. A. DiMeglio, C. Evans-Molina, e R. A. Oram, «Type 1 diabetes», *The Lancet*, vol. 391, n. 10138. Lancet Publishing Group, pagg. 2449–2462, 16 giugno 2018. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31320-5.
- [8] A. D. Association, «2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018», *Diabetes Care*, vol. 41, n. Supplement_1, pagg. S13–S27, gen. 2018, doi: 10.2337/DC18-S002.
- [9] S. J. Richardson *et al.*, «Islet cell hyperexpression of HLA class I antigens: a defining feature in type 1 diabetes», *Diabetologia*, vol. 59, n. 11, pagg. 2448–2458, nov. 2016, doi: 10.1007/s00125-016-4067-4.
- [10] H. A. Keenan *et al.*, «Residual insulin production and pancreatic β -cell turnover after 50 years of diabetes: Joslin medalist study», *Diabetes*, vol. 59, n. 11, pagg. 2846–2853, nov. 2010, doi: 10.2337/db10-0676.
- [11] C. T. Ferrara *et al.*, «Excess BMI in childhood: A modifiable risk factor for type 1 diabetes development?», in *Diabetes Care*, American Diabetes Association Inc., mag. 2017, pagg. 698–701. doi: 10.2337/dc16-2331.

- [12] A. Kondrashova *et al.*, «A six-fold gradient in the incidence of type 1 diabetes at the eastern border of Finland», *Ann Med*, vol. 37, n. 1, pagg. 67–72, 2005, doi: 10.1080/07853890410018952.
- [13] K. Ahmad, «Insulin sources and types: a review of insulin in terms of its mode on diabetes mellitus», *J Tradit Chin Med*, vol. 34, n. 2, pagg. 234–237, 2014, doi: 10.1016/S0254-6272(14)60084-4.
- [14] Y. Wu, Y. Ding, Y. Tanaka, e W. Zhang, «Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention», *Int J Med Sci*, vol. 11, n. 11, pagg. 1185–1200, 2014, doi: 10.7150/IJMS.10001.
- [15] P. Poulsen *et al.*, «Increased Risk of Type 2 Diabetes in Elderly Twins», *Diabetes*, vol. 58, n. 6, pag. 1350, giu. 2009, doi: 10.2337/DB08-1714.
- [16] C. J. Bailey e R. C. Turner, «Metformin», <https://doi.org/10.1056/NEJM199602293340906>, vol. 334, n. 9, pagg. 574–579, feb. 1996, doi: 10.1056/NEJM199602293340906.
- [17] T. Yates, M. Davies, T. Gorely, F. Bull, e K. Khunti, «Effectiveness of a pragmatic education program designed to promote walking activity in individuals with impaired glucose tolerance: a randomized controlled trial», *Diabetes Care*, vol. 32, n. 8, pagg. 1404–1410, ago. 2009, doi: 10.2337/DC09-0130.
- [18] «Bodybuilding | Strength Training, Nutrition & Supplements | Britannica». Consultato: 19 gennaio 2024. [Online]. Disponibile su: <https://www.britannica.com/sports/bodybuilding>
- [19] Robson David, «A History Lesson In Bodybuilding». Consultato: 19 gennaio 2024. [Online]. Disponibile su: <https://www.bodybuilding.com/fun/drobson61.htm>
- [20] S. Mantri, S. Agarwal, A. Jaiswal, S. Yelne, R. Prasad, e M. B. Wanjari, «Bodybuilding: A Comprehensive Review of Performance-Enhancing Substance Use and Public Health Implications», *Cureus*, vol. 15, n. 7, lug. 2023, doi: 10.7759/CUREUS.41600.
- [21] P. J. Evans, «Insulin as a drug of abuse in body building», *Br J Sports Med*, vol. 37, pagg. 356–357, 2003, Consultato: 12 dicembre 2023. [Online]. Disponibile su: <http://www.newscientist.com/news/news.jsp?id=ns99991129>.
- [22] R. T. Dawson e M. W. Harrison, «Use of insulin as an anabolic agent.», *Br J Sports Med*, vol. 31, n. 3, pag. 259, 1997, doi: 10.1136/BJSM.31.3.259.

- [23] J. D. Rich, B. P. Dickinson, N. A. Merriman, e P. M. Thule, «Insulin Use by Bodybuilders», *JAMA*, vol. 279, n. 20, pag. 1613, mag. 1998, doi: 10-1001/pubs.JAMA-ISSN-0098-7484-279-20-jbk0527.
- [24] E. J. Ip, M. J. Barnett, M. J. Tenerowicz, e P. J. Perry, «Weightlifting's risky new trend: A case series of 41 insulin users», *Curr Sports Med Rep*, vol. 11, n. 4, pagg. 176–179, 2012, doi: 10.1249/JSR.0B013E31825DA97F.
- [25] S. L. Elkin, S. Brady, e I. P. Williams, «Bodybuilders find it easy to obtain insulin to help them in training.», *BMJ: British Medical Journal*, vol. 314, n. 7089, pag. 1280, apr. 1997, doi: 10.1136/BMJ.314.7089.1280.
- [26] «Athletes may be increasingly abusing insulin | New Scientist». Consultato: 25 gennaio 2024. [Online]. Disponibile su: <https://www.newscientist.com/article/dn1129-athletes-may-be-increasingly-abusing-insulin/>
- [27] «Insulins and doping: How long can we detect them in blood and urine? | World Anti Doping Agency». Consultato: 7 febbraio 2024. [Online]. Disponibile su: <https://www.wada-ama.org/en/resources/scientific-research/insulins-and-doping-how-long-can-we-detect-them-blood-and-urine>

RIGRAZIAMENTI

Ringrazio il professore Stefano Comai per la disponibilità e per il supporto durante la stesura della tesi, dandomi preziosi consigli.

Ringrazio la mia fidanzata, Lara, per essermi stata accanto durante questi anni di università e anche la mia famiglia per avermi sempre appoggiato in tutte le scelte che ho compiuto.

In fine, un ringraziamento particolare va a me stesso. Nonostante i numerosi impegni lavorativi, sono sempre riuscito a dedicare il tempo necessario allo studio e concludere il percorso universitario entro i termini che mi ero prefissato fin dal principio.