



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea triennale in Ingegneria Biomedica

VALUTAZIONE DELL'EFFETTO DELL'ESERCIZIO SULLA
VARIABILITÀ GLICEMICA IN ADOLESCENTI AFFETTI
DA DIABETE DI TIPO 1

ASSESSMENT OF EXERCISE EFFECT ON GLYCEMIC
VARIABILITY IN ADOLESCENTS AFFECTED BY TYPE 1
DIABETES

Relatore: Prof. Laura Burattini

Correlatore: Dott. Ing. Micaela Morettini

Tesi di laurea di:
Marta Magnanelli

ANNO ACCADEMICO 2020/2021

Abstract

Negli organismi viventi, specifici minerali e molecole svolgono funzioni vitali per l'economia dell'intero organismo, con effetti che si riversano sui diversi organi. I due esempi più importanti sono rappresentati dal *glucosio*, che sostiene gran parte del metabolismo energetico delle cellule, e dal *calcio* e *fosforo*, che influenzano svariati processi, necessari per lo svolgersi delle attività fisiologiche cellulari, e permettono numerose reazioni enzimatiche. Inoltre, l'introduzione dei nutrienti con la dieta determina flussi massivi di energia, che vanno regolati per facilitarne l'utilizzazione secondo le esigenze metaboliche dell'organismo. Gli effetti dell'insulina sono molteplici e possono essere classificati in varia maniera. L'effetto più importante è quello sulla glicemia, in quanto essa determina una riduzione del glucosio ematico (ipoglicemia). Il glucosio, noto anche con il nome di **destrosio**, è un monosaccaride aldeidico ottenuto dalla scissione degli aminoacidi. Risulta il composto organico più diffuso in natura, sia libero sia sotto forma di polimeri. Esso viene assorbito dalla mucosa intestinale e distribuito ai tessuti attraverso la circolazione ematica, inoltre la sua concentrazione nel sangue è detta **glicemia**. La principale funzione del glucosio è quella di essere la più importante fonte di energia per gli organismi viventi, infatti, il solo sistema nervoso centrale consuma circa 180 g di glucosio al giorno. Il diabete mellito è una malattia cronica caratterizzata da un eccesso di zuccheri (glucosio) nel sangue, nota come iperglicemia. Il diabete è una malattia molto complessa in quanto è un contenitore di molteplici sindromi cliniche. Il diabete di tipo 1 è caratterizzato dall'assenza totale di secrezione insulinica. Il *metabolismo* è l'insieme delle reazioni che si attuano nelle cellule dove i vari substrati vengono continuamente trasformati con concomitante trasferimento dell'energia in essi contenuta.

Oggi non esiste una vera e propria cura per il diabete. Risulta perciò fondamentale l'aspetto del controllo dei livelli glicemici cercando di mantenerli, tramite il monitoraggio, il più vicino possibile a valori euglicemici evitando stati di iper/ipoglicemie. Gli strumenti a disposizione a tale scopo si sono evoluti con il passare del tempo passando dal monitoraggio di un parametro poco accurato come la glicosuria a misure di glicemia plasmatica e interstiziale. L'attività fisica è altamente raccomandata ai pazienti con diabete, i quali molto spesso tendono a condurre uno stile vita sedentario, poiché è noto che tale attività porta a un migliore controllo del glucosio e di altri fattori di rischio metabolico e di una migliore qualità della vita.

Il monitoraggio continuo del glucosio (CGM) è diventato uno strumento sempre più studiato, soprattutto per pazienti diabetici e in terapia intensiva. Glycemic Variability Analyzer Program (GVAP) è un affidabile programma ideato per calcolare i parametri più comuni della variabilità glicemica. Successivamente alla standardizzazione dei dati in conformità all'algoritmo Matlab utilizzato dal software GVAP, i risultati ottenuti sono stati sottoposti ad analisi statistica. Di seguito riporto i risultati ottenuti dall'analisi dei DataTables relativi ai 10 pazienti presi in considerazione, attraverso l'utilizzo del software GVAP, facendo una distinzione iniziale tra le giornate sedentarie e le giornate relative all'esercizio fisico. Successivamente alla standardizzazione dei dati in conformità all'algoritmo Matlab utilizzato dal software GVAP, i risultati ottenuti sono stati sottoposti ad analisi statistica.

I risultati sono stati ricavati partendo dalla sistemazione, per ogni singolo paziente, dei dati registrati e tabulati in formato Excel in base alla formattazione incline allo standard previsto per il software GVAP utilizzato nella piattaforma Matlab. Dalla tabella 4.4 si rilevano differenze statisticamente significate solo per i parametri MAGE avg e Meanglucoseflow, confermando valori più elevati nelle giornate sedentarie e minori nelle giornate d'esercizio e rilevando quindi uno scarto per entrambi i parametri di circa ± 12 mg/dL. Il seguente studio è stato condotto per definire più attentamente l'effetto dell'esercizio fisico sul rischio relativo di ipoglicemia (ovvero livelli di glicemia inferiori al 60 mg/dl) in un campione di 10 ragazzi, presi da una popolazione originaria di 50 individui identificabili attraverso un codice paziente. In conclusione, i risultati di questo studio supportano l'osservazione clinica ben riconosciuta che l'esercizio apporta beneficio nell'abbassare i livelli di glucosio plasmatico sia durante che dopo l'esercizio nei bambini con diabete di tipo 1.

INTRODUZIONE	I
--------------------	---

CAPITOLO 1	1
------------------	---

Regolazione del metabolismo nel sistema glucosio-insulina	1
---	---

1.1 Effetti biologici	3
1.2 Regolazione della secrezione	4
1.3 Andamento temporale della secrezione.....	6
1.4 Omeostasi glicemica	7
1.4.1 Mantenimento dell'omeostasi glicemica	8
1.4.2 Disturbi dell'omeostasi glicemica	8
1.4.3 Diabete Mellito: Definizione e classificazione.....	9
1.4.3.1 Diagnosi, cause e cura.....	10
1.5 Metabolismo.....	11
1.6 Bilancio energetico.....	12

CAPITOLO 2	16
------------------	----

Fisiologia dell'esercizio fisico	16
--	----

2.1 Adattamenti metabolici.....	16
2.1.1 Sorgenti energetiche della contrazione.....	16
2.1.2 Processi ossidativi.....	17
2.1.3 Stato stazionario	18
2.1.4 Substrati energetici di scelta nel lavoro muscolare.....	18
2.1.5 Tempo di esaurimento	19
2.1.6 Fasi transienti e debito di ossigeno.....	19
2.1.6.1 Inizio dell'esercizio	20
2.1.6.2 Fonti energetiche durante deficit di ossigeno	20
2.1.6.3 Contributo relativo delle diverse fonti energetiche	21
2.1.6.4 Termine dell'esercizio	22
2.1.6.5 Esercizio di intensità moderata.....	22
2.1.6.6 Esercizio di intensità elevata	22
2.1.7 Massimo consumo di ossigeno e massima potenza aerobica.....	23

2.1.8 Meccanismi lattacidi	23
2.1.9 Meccanismi alattacidi	24
2.2 Adattamenti cardiorespiratori	24
2.2.1 Trasporto convettivo dell'ossigeno nell'aria inspirata.....	24
2.2.2 Controllo della ventilazione durante l'esercizio	25
2.2.3 Fasi delle modificazioni ventilatorie	26
2.2.4 Flusso di ossigeno attraverso la barriera alveolocapillare	26
2.2.5 Trasporto di ossigeno e anidride carbonica da parte del sistema cardiovascolare.....	27
2.2.6 Variazioni della gittata cardiaca	27
2.2.6.1 Frequenza cardiaca	28
2.2.6.2 Volume d'eiezione ventricolare	28
2.2.7 Differenza arterovenosa della concentrazione di ossigeno.....	29
2.2.8 Variazioni della pressione arteriosa.....	29
2.2.9 Controllo della risposta cardiovascolare all'esercizio	30
2.2.10 Adattamenti indotti dall'allenamento e dall'inattività	31
2.2.11 Modificazioni cardiache e muscolari	32
2.2.12 Modificazioni del sistema ventilatorio	32
2.3 Adattamenti muscolari	33
2.3.1 Fibre muscolari scheletriche	34
2.3.2 Isoforme delle proteine miofibrillari	34
2.3.3 Architettura muscolare.....	34
2.3.4 Modificazioni strutturali e funzionali del muscolo scheletrico.....	35
2.3.5 Effetti dell'allenamento all'esercizio fisico	35
2.3.6 Effetti della diminuzione dell'attività motoria.....	36

CAPITOLO 3 37

Monitoraggio continuo del glucosio (CGM) 37

3.1 Principi e problematiche	37
3.2 CGM ed esercizio fisico nel diabete di tipo 1	41
3.2.1 Esercizi di aerobica.....	43
3.2.2 Esercizi di resistenza.....	44

CAPITOLO 4 45

Analisi dell’impatto dell’esercizio fisico sul controllo glicemico notturno in una popolazione di adolescenti.....	45
4.1 Descrizione dei soggetti analizzati.....	45
4.2 Descrizione del software GVAP	46
4.3 Analisi statistica	47
4.4 Risultati	48
4.5 Discussione	51
CONCLUSIONE	III
BIBLIOGRAFIA	V
RINGRAZIAMENTI	VII

Introduzione

Sin dai tempi di Joslin e Allen, due medici americani, l'esercizio è stato raccomandato come uno dei capisaldi della gestione del diabete. Da un lato, l'esercizio fisico regolare è incoraggiato nei bambini al fine di migliorare il benessere psicosociale e la salute cardiovascolare, nonché per raggiungere e mantenere il peso corporeo ideale. D'altra parte, l'esercizio prolungato può rendere più difficile la regolazione dei livelli di glucosio nel sangue sia durante che dopo il periodo di maggiore attività fisica, infatti, numerosi studi dimostrano che l'esercizio provoca aumenti iniziali nella circolazione del cortisolo per elevare il glucosio nel sangue al fine di produrre energia, bensì un impegno regolare produce una risposta adattativa e protettiva. *L'invecchiamento sano* è stato definito come la capacità di condurre uno stile di vita libero da malattie o disabilità associato a coloro che sono attivamente impegnati in attività per migliorare la propria salute e il proprio benessere, per questo le persone fragili sperimentano gravi menomazioni alla funzione fisica e mentale che limitano la loro capacità di completare le attività necessarie della vita quotidiana, nonché un rischio di mortalità più alto. L'attività fisica riduce il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari e metaboliche attraverso un migliore controllo della pressione sanguigna, del colesterolo e della circonferenza della vita in modo dose-dipendente. Per essere più efficaci, è importante che i programmi di esercizio siano progettati in modo appropriato e si concentrino su una serie di risultati, non semplicemente sulla perdita di peso. Tutto ciò è stato oggetto di studio e ricerca, nonché argomento principale della tesi, soprattutto nel caso di individui affetti da diabete mellito di tipo 1 (DMT1) che, tuttavia, mostrano il peggior controllo glicemico rispetto a pazienti sani. Il diabete di tipo 1 è una forma di diabete che si manifesta soprattutto nel periodo dell'infanzia e dell'adolescenza, denominato per questo con il termine di "diabete infantile". Quest'ultimo rientra nella categoria delle malattie autoimmuni perché è causata dalla produzione di autoanticorpi che attaccano le cellule Beta all'interno del pancreas, deputate alla produzione di insulina, causando, come conseguenza, la riduzione di produzione di tale ormone, il cui compito è quello di regolare l'utilizzo del glucosio da parte delle cellule. Sebbene il monitoraggio continuo del glucosio (CGM), sistema in grado di misurare in continuo la concentrazione di glucosio presente nel fluido interstiziale attraverso un piccolo sensore posizionato nel sottocute, abbia dimostrato di migliorare il controllo glicemico negli adulti, il suo beneficio in questa fascia di età definita "giovane" non è stato dimostrato. Durante l'adolescenza, i giovani con diabete mellito di tipo 1

spesso cercano l'indipendenza e talvolta si ribellano ai comportamenti compromettendo la cura di sé stessi. È qui che iniziano le complicazioni, che producono un significativo deterioramento dell'aderenza al trattamento. L'adolescenza è la fase più difficile della vita per curare il diabete a causa di processi sia fisiologici che psicosociali. Per un giovane senza alcuna patologia cronica, di per sé significa cambiamenti di umore, indifferenza e comportamenti impulsivi. Il controllo glicemico peggiora, tra le altre ragioni, a causa della normale resistenza fisiologica all'insulina causata da alti livelli di ormone della crescita. Nei giovani diabetici, è stato segnalato che i disturbi psichiatrici più frequenti sono ansia, depressione e disturbi alimentari. Comportamenti alimentari malsani sono associati a un controllo metabolico peggiore e tassi più elevati di complicanze del diabete, inclusi gravi rischi medici e mortalità prematura. Uno scarso controllo del DMT1 a causa di problemi psichiatrici porta a gravi complicazioni. Il monitoraggio e il supporto che nel corso della tesi si analizzeranno, specialmente dalla pubertà, andrebbero associati ad una corretta attività fisica. Una errata gestione del movimento nonché un eccessivo ed esasperato esercizio fisico, molto frequente nell'atteggiamento giovanile, porta a danni pericolosi e spesso irreversibili nell'individuo, il quale subirà non solo una trasformazione fisica, ma soprattutto psicologica. Infatti l'esercizio fisico regolare non solo aiuta i pazienti a raggiungere i loro obiettivi di emoglobina glicata (HbA1c), lipidi e composizione corporea, ma consente anche ai pazienti di trarre tutti gli altri vantaggi dell'essere fisicamente attivi (cervello, corpo e spirito). Si stanno scoprendo come le varie forme di attività fisica (ad es. allenamento di resistenza strutturato, allenamento a intervalli ad alta intensità, camminata semplice) aiutino i muscoli, il tessuto adiposo, il fegato e i tessuti metabolici chiave adattandosi in modo tale da migliorare l'azione dell'insulina e il controllo del glucosio. Si sta anche imparando come il cervello, il cuore, i reni e altri tessuti e organi beneficiano di un'attività regolare. La ricerca in questo campo stabilisce regolarmente modi nuovi e innovativi per rendere l'esercizio più sicuro per le persone che convivono con il diabete che potrebbero avere difficoltà a mantenere livelli di glucosio sani e sicuri durante l'esecuzione o il recupero dallo sport o dall'attività. Nel corso di questa tesi verrà discusso e analizzato quanto citato al fine di raggiungere uno scopo, quello di esaminare l'effetto dell'attività fisica sulla variabilità glicemica negli adolescenti.

Capitolo 1

Regolazione del metabolismo nel sistema glucosio-insulina

Negli organismi viventi, specifici minerali e molecole svolgono funzioni vitali per l'economia dell'intero organismo, con effetti che si riversano sui diversi organi. I due esempi più importanti sono rappresentati dal *glucosio*, che sostiene gran parte del metabolismo energetico delle cellule, e dal *calcio* e *fosforo*, che influenzano svariati processi, necessari per lo svolgersi delle attività fisiologiche cellulari, e permettono numerose reazioni enzimatiche. È pertanto necessario mantenere costanti i loro livelli ematici, al fine di evitarne improvvise ed energetiche oscillazioni, che potrebbero determinare alterazioni non compatibili con la vita dell'organismo. Vi sono specifici meccanismi che assicurano la necessaria concentrazione ematica di calcio, di fosforo e di glucosio. Infatti, solo quando essa si mantiene costante o varia negli intervalli fisiologici, viene assicurata la possibilità alle cellule dell'organismo di svolgere le loro funzioni.

I valori ematici di glucosio dipendono prevalentemente dall'attività metabolica dei diversi organi. Inoltre, l'introduzione dei nutrienti con la dieta determina flussi massivi di energia, che vanno regolati per facilitarne l'utilizzazione secondo le esigenze metaboliche dell'organismo. La regolazione del metabolismo si verifica in prevalenza nel *fegato*, nel *tessuto adiposo* e nel *muscolo scheletrico*. Nel *tessuto adiposo* e *muscolare* l'ormone determina la captazione del glucosio. Nelle *cellule muscolari* aumenta anche la captazione degli aminoacidi e la sintesi proteica. Nel *tessuto adiposo* incrementa la captazione e la sintesi degli acidi grassi, che vengono depositati sotto forma di trigliceridi (lipogenesi). Nelle *cellule epatiche* l'insulina determina la deposizione del glucosio sotto forma di glicogeno. Il fegato è capace di assorbire il glucosio e depositarlo, quando è in eccesso, sotto forma di glicogeno ed è, d'altra parte, la sorgente principale di glucosio in condizioni di ipoglicemia; pertanto nella regolazione del glucosio ematico un ruolo centrale è svolto dalle attività metaboliche epatiche. Il tessuto adiposo, che costituisce il deposito di acidi grassi sotto forma di trigliceridi, rappresenta un altro compartimento di grandi riserve metaboliche, capace di fornire substrati ad alto contenuto energetico (acidi grassi). Il tessuto muscolare utilizza il glucosio e acidi grassi in grandi quantità

in rapporto all'attività funzionale richiesta. I livelli di glucosio ematico sono regolati da una molteplicità di ormoni. Tra essi giocano un ruolo predominante gli *ormoni prodotti nelle isole di Langerhans* del pancreas. Le isole (o isolotti) di Langerhans sono costituiti da almeno quattro tipi cellulari: le *cellule β* o *B* sono disposte al centro delle isole e secernono *insulina*; le *cellule α* o *A* sono disposte intorno alle cellule β e secernono *glucagone*; le *cellule δ* o *D* e le *cellule F* che producono rispettivamente *somatostatina* e *polipeptide pancreatico*. L'insulina e il glucagone intervengono nella regolazione a lungo termine dei livelli glicemici, attraverso la regolazione dell'attività metabolica dei diversi organi bersaglio. L'insulina riduce la secrezione di glucagone e il glucagone stimola la secrezione di insulina e somatostatina, la quale a sua volta inibisce la secrezione di tutti gli altri ormoni.

L'**insulina** è costituita da due catene polipeptidiche (A e B) unite da due ponti disolfuro (legame S-S); all'interno della catena, inoltre, A vi è un altro ponte disolfuro (Figura 1.1).

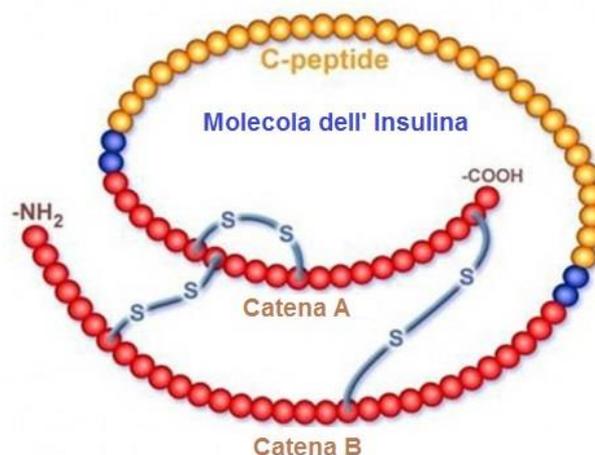


Figura 1.1 Struttura della proinsulina umana.

Il precursore dell'insulina (preproinsulina) ha una struttura lineare e contiene un peptide di segnale di 23 amminoacidi, che viene eliminato quando la molecola è avviata all'interno del reticolo endoplasmatico. Si forma allora la *proinsulina*, formata dal peptide C e dalle catene A e B. il peptide C di connessione facilita la formazione dell'insulina al momento della secrezione in circolo.

L'emivita biologica dell'insulina è di circa 5 minuti, dal momento della sua secrezione in circolo. La maggior parte dell'insulina (75-80%) viene catabolizzata a livello epatico e renale. Si calcola che almeno il 50-60% dell'insulina prodotta a livello pancreatico venga degradato nel suo primo passaggio attraverso il fegato. [1]

L'*insulina* produce i propri effetti legandosi a un recettore che ha proprietà tirosinchinasiche. La sua secrezione, che è caratterizzata da una serie di picchi che possono arrivare fino a undici nelle 24 ore, viene regolata in maniera preponderata dal glucosio con un meccanismo di *feedback* positivo: all'aumento della concentrazione del glucosio corrisponde un incremento della secrezione di insulina. Infine stimolano la secrezione dell'insulina anche alcuni aminoacidi e molti peptidi liberati a livello intestino. L'**insulina** è un ormone prevalentemente *anabolizzante*, che facilita la deposizione del glucosio e degli acidi grassi sotto forma di trigliceridi, attivando al tempo stesso la sintesi proteica. Il **glucagone**, all'inverso, è un ormone *catabolizzante*, capace di mobilizzare il glucosio, gli acidi grassi e gli aminoacidi dai depositi dell'organismo nel sangue. Pertanto, i due ormoni hanno un ruolo a volte reciproco nell'assicurare l'energia sufficiente alle necessità metaboliche basali, che variano secondo lo stato anabolico (prandiale) o catabolico (postassorbitivo), oltre che nel controllare il metabolismo in varie condizioni fisiologiche, come nell'esercizio fisico. [1]

1.1 Effetti biologici

Gli effetti dell'insulina sono molteplici e possono essere classificati in varia maniera. L'effetto più importante è quello sulla glicemia, in quanto essa determina una riduzione del glucosio ematico (ipoglicemia). L'ormone agisce su diversi organi bersaglio; tra questi il muscolo, il tessuto adiposo e il fegato. Nel tessuto muscolare, così come nel tessuto adiposo, l'insulina attiva la captazione del glucosio a livello delle membrane cellulari. Il legame dell'insulina con il proprio recettore determina l'attivazione delle vescicole contenenti il trasportatore del glucosio, il *GLUT4*, che viene inserito nella membrana cellulare. Quando termina l'effetto dell'insulina, il trasportatore viene endocitato e si riformano altre vescicole contenenti il trasportatore. Il glucosio assorbito all'interno delle cellule viene rapidamente fosforilato, per effetto degli enzimi specifici. Nelle cellule muscolari l'aumentato assorbimento di glucosio si accompagna alla stimolazione della sintesi di glicogeno, della captazione degli aminoacidi e all'incremento della sintesi proteica. Viene inoltre ridotta la proteolisi, alla quale si accompagna una diminuzione della liberazione di aminoacidi. Nel tessuto adiposo, l'insulina determina l'aumento della captazione e della sintesi degli acidi grassi, che vengono depositati sotto forma di trigliceridi.

L'insulina, stimolando la sintesi proteica e l'utilizzazione del glucosio, favorisce la crescita dell'organismo. L'effetto dell'insulina sul K^+ , che viene assorbito a livello cellulare, causa una riduzione della potassiemia, che può essere attribuita a vari meccanismi, tra i quali la stimolazione della $Na^+/K^+ATPasi$ di membrana. I recettori dell'insulina sono diffusi in tutti gli organi, anche su cellule che assorbono glucosio in maniera indipendente dall'ormone.[1]

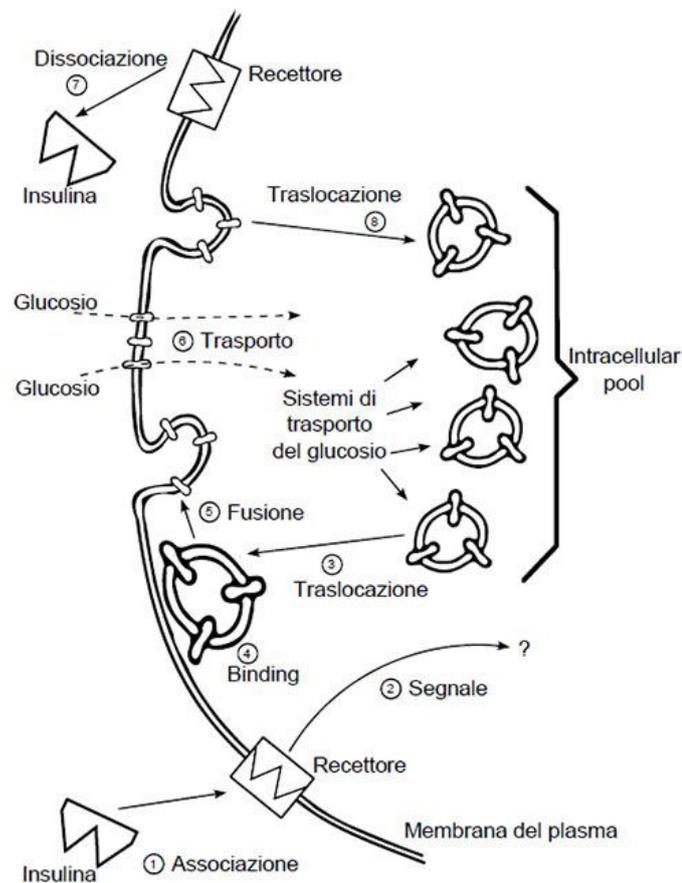


Figura 1.2 Effetti dell'interazione dell'insulina con il recettore. - Il legame con l'insulina determina uno spiccato movimento dei trasportatori del glucosio verso la membrana citoplasmatica, facilitando l'ingresso del glucosio all'interno delle cellule insulino-dipendenti.[2]

1.2 Regolazione della secrezione

La secrezione dell'insulina è regolata in maniera preponderante dal glucosio, ma è stimolata anche da alcuni *aminoacidi* e da molti *ormoni* gastrointestinali. È il più importante fattore di regolazione della secrezione di insulina, che viene liberata in rapporto diretto alla sua

concentrazione ematica. La somministrazione di glucosio per via orale determina un incremento della secrezione dell'insulina maggiore di circa il 26% rispetto alla somministrazione endovenosa di quantità equivalenti di glucosio. Il rapporto tra secrezione di insulina e concentrazione di glucosio assume un andamento di tipo sinusoidale, indicando che non tutte le cellule β hanno la stessa soglia di stimolazione. Con un'infusione costante di glucosio è possibile osservare che la risposta secretoria delle cellule β ha un andamento bifasico: si registra un primo picco rapido, seguito da un secondo picco ritardato. La risposta rapida, che si osserva in circa tre minuti, è stata correlata alla presenza di un compartimento di insulina rapidamente liberabile, contenuta in vescicole pronte per la secrezione nelle cellule β . Quella ritardata, che raggiunge il picco secretorio in circa 100-120 min, è dovuta alla liberazione di insulina da vescicole che vanno preparate e mobilizzate per la secrezione. Studi in vitro hanno dimostrato che, a distanza di 1,5-3 ore dalla stimolazione con glucosio, la secrezione di insulina si riduce del 15-25%. L'effetto può durare per molte ore.

Il glucosio ha anche effetti intermedi e ritardati sulle cellule β . Quelli intermedi indicano una risposta più rapida alla stimolazione con glucosio, mentre quelli a lungo termine sono caratterizzati da una riduzione della risposta secretoria delle cellule β in presenza di alte concentrazioni di glucosio. Infatti, una prolungata esposizione al glucosio riduce l'espressione di molti geni importanti nella secrezione di insulina da parte delle cellule β . [1]

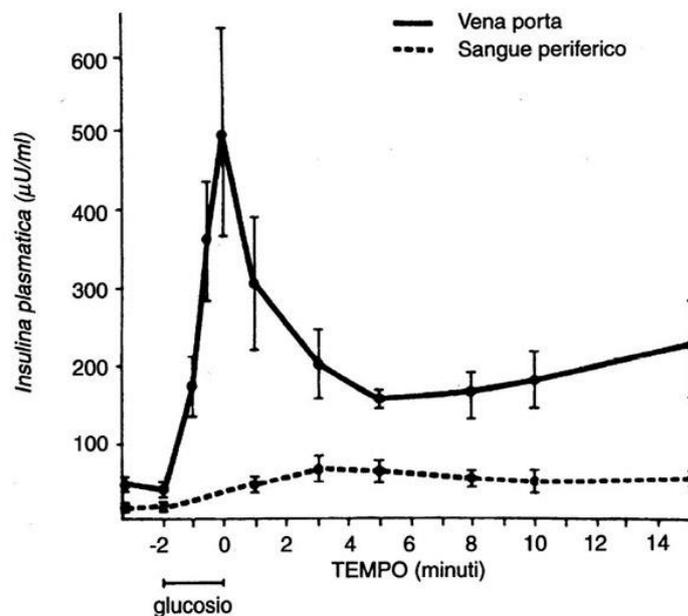


Figura 1.3 Concentrazioni d'insulina nel sangue venoso portale, e in quello periferico, prima e dopo la somministrazione di glucosio. - La concentrazione di insulina nel sistema portale in condizioni di

digiuno è pari a 3 volte la concentrazione della stessa nel sangue periferico e il rapporto può aumentare fino a 10 a 1 immediatamente dopo l'infusione di glucosio. Le variazioni dei livelli di insulina nel sistema portale riflettono la presenza di una risposta secretoria bifasica da parte delle cellule β , con un aumento inizialmente rapido dei livelli dell'ormone seguito da un incremento lento e prolungato. [2]

1.3 Andamento temporale della secrezione

Circa il 50% dell'insulina viene secreto dal pancreas nelle condizioni *basali*, mentre l'altro 50% è prodotto sotto stimolazione dei pasti ingeriti. In fase postprandiale la secrezione raggiunge un picco in 60 minuti per poi declinare. La secrezione di insulina è caratterizzata da una serie di picchi, alcuni postprandiali e altri indipendenti dai pasti. In totale, nelle 24 ore del giorno si sono registrati fino a undici picchi di secrezione (Figura 1.4). I picchi postprandiali sono correlati nel 90% dei casi con incrementi ematici di glucosio, mentre solo il 50% dei picchi indipendenti dai pasti è concomitante con incrementi di glucosio.

Studi in vitro hanno dimostrato che la secrezione delle cellule β è ritmica. Infatti, si ha una liberazione di insulina ogni 4 minuti definita *secretory burst mass*. È stato ipotizzato che tale andamento della secrezione sia dovuto all'attività di un *pacemaker*, ancora sconosciuto nel suo meccanismo molecolare. Accanto a questo ritmo, va notata anche una ritmicità ultradiana della secrezione di insulina, con picchi presenti ogni 20 minuti. Le oscillazioni lente sono di ampiezza maggiore e presenti nelle condizioni basali, ma aumentano in fase postprandiale. Sono in genere sincrone con picchi di glucosio e, pertanto, possono rappresentare il risultato del meccanismo della regolazione a *feedback* dell'insulina da parte del glucosio.[1]

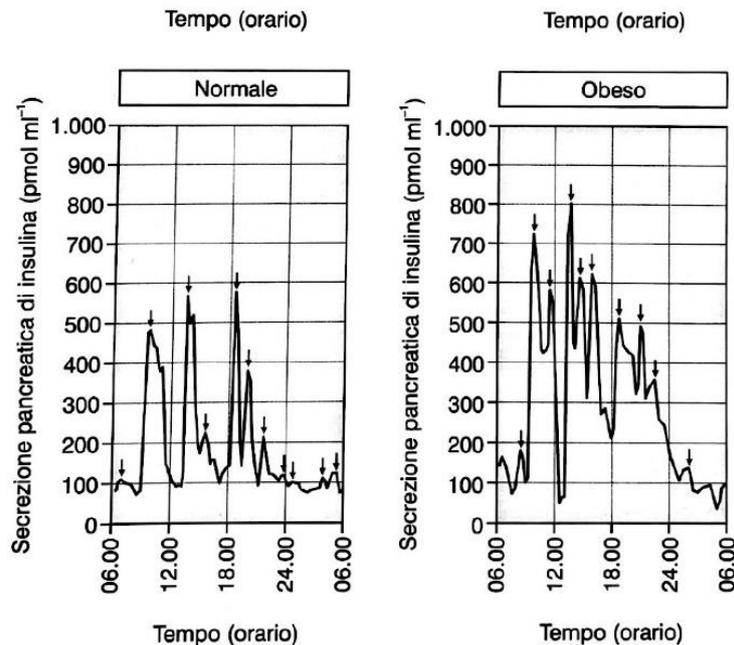


Figura 1.4 Ritmo circadiano della secrezione dell'insulina in un soggetto sano (sinistra) e in un soggetto obeso (destra). I pasti sono stati consumati alle ore 9.00, 13.00 e 18.00. Nei soggetti obesi vi è un' aumentata produzione di insulina. [1]

1.4 Omeostasi glicemica

Il glucosio, noto anche con il nome di **destrosio**, è un monosaccaride aldeidico ottenuto dalla scissione degli aminoacidi. Risulta il composto organico più diffuso in natura, sia libero sia sotto forma di polimeri [3]. Esso viene assorbito dalla mucosa intestinale e distribuito ai tessuti attraverso la circolazione ematica, inoltre la sua concentrazione nel sangue è detta **glicemia**. [4]

La principale funzione del glucosio è quella di essere la più importante fonte di energia per gli organismi viventi, infatti il solo sistema nervoso centrale consuma circa 180 g di glucosio al giorno. Anche i globuli rossi e la midollare surrenale consumano esclusivamente glucosio.

Quest'ultimo, essendo come i glucidi uno zucchero, lo scopo dell'omeostasi (ossia dell'equilibrio) è quello di fornire al tessuto nervoso (e quindi al cervello), in condizioni di mancato apporto alimentare, la quantità di glucosio sufficiente per il suo funzionamento. Il tessuto nervoso, infatti, per funzionare correttamente, è strettamente glucosio-dipendente. Ulteriore scopo dell'omeostasi glucidica è quello di immagazzinare in alcuni organi l'eccesso di sostanze energetiche, in particolare del glucosio, introdotte con gli alimenti, impedendo un eccessivo aumento della glicemia. Dopo una notte di digiuno, il glucosio presente nel sangue è

utilizzato per la maggior parte dal cervello, in minor misura dai globuli rossi, dall'intestino e dai tessuti sensibili all'insulina (muscolo e tessuto adiposo) [5].

1.4.1 Mantenimento dell'omeostasi glicemica

L'omeostasi glicemica è mantenuta grazie ad un insieme di processi essenziali per assicurare un adeguato apporto di glucosio, principalmente al sistema nervoso centrale (SNC). Infatti mantenere costante la glicemia è importante per assicurare il normale apporto energetico al cervello. A differenza di altri organi e dei muscoli il cervello non è in grado di immagazzinare riserve di glucosio di glucosio. Se si escludono le condizioni di digiuno prolungato il glucosio ematico è l'unico substrato energetico utilizzabile dal cervello.

Dopo l'assunzione di un pasto il livello di glicemia sale, così come quello dell'insulina, ciò causa la captazione e l'utilizzo del glucosio. Tale funzione è seguita dalla secrezione del glucagone e una successiva sensazione di sazietà. A questo punto la velocità di produzione del glucosio uguaglia quella della sua utilizzazione, garantendo così l'omeostasi. [6]

1.4.2 Disturbi dell'omeostasi glicemica

Si possono verificare due situazioni di anomalia:

- *Ipoglicemia*: causata da ridotta produzione glucidica o da un aumento di consumo glucidico.
- *Iperglicemia*: causata da carenza insulinica o da un'alterata secrezione/funzione insulinica.

L'organismo possiede perciò un sistema di regolazione intrinseco che consente di mantenere relativamente costante la glicemia durante l'arco della giornata. In soggetti sani che seguono una dieta mista la glicemia si mantiene generalmente tra i 60 e i 130 mg/dl, con un valore medio di riferimento di 90 mg/100 ml (5mM). [5]

1.4.3 Diabete Mellito: Definizione e classificazione

Il diabete mellito è una malattia cronica caratterizzata da un eccesso di zuccheri (glucosio) nel sangue, nota come iperglicemia. [7] Quest'ultima può essere causata da un'insufficiente produzione di insulina (ossia l'ormone che regola il livello di glucosio nel sangue) o da una sua inadeguata azione. Essa non è una malattia contagiosa, nè ereditaria infatti, tranne che per poche varietà molto rare, non vi è passaggio della malattia da una generazione ad un'altra. Esiste però una predisposizione familiare, soprattutto in caso di diabete tipo 2.

Il diabete è una malattia molto complessa in quanto è un contenitore di molteplici sindromi cliniche. Le principali varietà di diabete sono le seguenti: [8]

- diabete tipo 1 (detto anche insulino-dipendente)
- diabete tipo 2 (detto anche non-insulino-dipendente)
- diabete gestazionale
- diabete monogenico (es. MODY, maturity-onset diabetes of the young)
- diabete secondario ad altra patologia (es. malattia del pancreas) o farmaci (es cortisone)

Diabete di tipo 1 e di tipo 2, le varietà più note e più frequenti, sono due malattie completamente diverse dal punto di vista eziologico e patogenetico.

Nella maggior parte dei casi la malattia non dà alcun disturbo o sintomo. Se questi sono presenti si tratta di sete intensa (o polidipsia), necessità di urinare spesso con urine abbondanti (o poliuria), stanchezza (o astenia).

Il diabete di tipo 1 è caratterizzato dall'assenza totale di secrezione insulinica, è autoimmune ed è la conseguenza di una distruzione delle cellule del pancreas che producono insulina, che avviene ad opera di sostanze, come anticorpi e citochine, prodotti dalle cellule del sistema immunitario in risposta probabilmente ad un virus. Per questo tipo di diabete è quindi necessaria l'iniezione di insulina, per la carenza di quest'ultima nell'organismo. Esso compare soprattutto in bambini, adolescenti, giovani adulti e raramente inizia dopo i 40 anni.

Il diabete di tipo 2 è determinato da una ridotta sensibilità dell'organismo all'insulina, normalmente prodotta da parte dei tessuti bersaglio come fegato, muscolo e tessuto adiposo, e/o da una ridotta secrezione di insulina da parte del pancreas dalle cellule chiamate beta-

cellule. Può progressivamente peggiorare nel tempo e si instaura sulla base di una condizione preesistente di insulino-resistenza. Tale tipologia di diabete è una malattia ad elevata diffusione in tutto il mondo e la sua presenza è in continua crescita.

Il diabete gestazionale compare durante la gravidanza e in genere scompare dopo il parto. le donne che hanno avuto tale tipologia di diabete possono svilupparlo nuovamente nelle gravidanze successive oppure contrarre il diabete di tipo 2 durante il corso della vita.

Il diabete monogenico è una varietà in cui esiste un difetto genetico singolo capace di determinare iperglicemia, si trasmette inoltre da una generazione all'altra e compare più precocemente del diabete di tipo 2 pur condividendone alcune caratteristiche.

Nel diabete secondario e da farmaci, sono altre malattie o farmaci stessi a determinare l'alterazione della secrezione o dell'efficacia dell'insulina. Fra le malattie che possono causare diabete vanno ricordate le pancreatiti croniche e la cirrosi epatica. Inoltre si può sviluppare anche quando il pancreas viene asportato chirurgicamente.

1.4.3.1 Diagnosi, cause e cura

Per diagnosticare il diabete è necessario un esame del sangue. La patologia viene riscontrata in presenza di due valori di glicemia a digiuno (FPG) maggiori di 126 mg/dl in due giornate differenti o quando il valore dell'emoglobina glicata è maggiore del 6.5% e viene riconfermato in un prelievo successivo, o ancora quando viene individuato un valore casuale maggiore di 200 mg/dl in presenza di alcuni sintomi sopracitati.

La glicemia è certamente un parametro di laboratorio usato per la diagnosi e una sua alterazione biochimica svolge un ruolo importante nella genesi delle complicanze acute e croniche, ma non rappresenta il diabete nella sua complessità. Esso, infatti è caratterizzato anche da basso colesterolo HDL e/o elevati trigliceridi e ipertensione arteriosa, oltre che alla tendenza del sangue di coagulare troppo (cioè *trombofilia*), stress ossidativo e disfunzione dell'endotelio o del tessuto adiposo. L'eccesso di peso è una causa importante di insulino-resistenza e quindi un fattore di rischio notevole di diabete di tipo 2. La riduzione di peso è un obiettivo chiave nella terapia. Tra altri tipi di terapia troviamo quella insulinica che risulta inevitabile per curare il diabete di tipo 1. Essa consiste in iniezioni sottocutanee che, sommate ad un corretto stile di vita, la maggior parte dei pazienti riesce a condurre una vita normale e a prevenire l'insorgenza

delle complicazioni a lungo termine della malattia. Il diabete di tipo 2 prevede differenti trattamenti rispetto a tale terapia. Attualmente però non esiste un farmaco valido per tutti i pazienti, motivo per cui, per ogni singolo paziente, è necessario costruire una terapia individuale in relazione alla diversa situazione clinica e alle differenti caratteristiche personali.

Le basi della cura del diabete sono l'educazione terapeutica, la dieta, l'attività fisica e i farmaci. La prima consiste nel processo di insegnamento e apprendimento di tutte quelle conoscenze che rendono il diabete capace di gestire la malattia nei suoi aspetti, in quanto il paziente è il vero protagonista della cura e del risultato finale. Essa viene impartita dal medico, con partecipazione del dietista e di figure esperte in attività fisica. Fondamentale risulta la dieta in quanto il livello glicemico dipende anche dai carboidrati, ovvero gli zuccheri, che vengono ingeriti. Quest'ultima viene solitamente accompagnata dall'attività fisica in quanto contribuisce al calo del peso, fa consumare glucosio nei muscoli riducendo la glicemia, aumenta la sensibilità insulinica e il colesterolo HDL ("buono") e infine riduce la pressione arteriosa. Quindi lo sport nel diabete non è vietato, anzi va incoraggiato.

1.5 Metabolismo

Il *metabolismo* è l'insieme delle reazioni che si attuano nelle cellule dove i vari substrati vengono continuamente trasformati con concomitante trasferimento dell'energia in essi contenuta. Oltre alla sintesi e la degradazione di componenti funzionali e strutturali dei tessuti, esso include anche l'eliminazione dei prodotti terminali. Il metabolismo consta di due fasi: anabolismo e catabolismo.

Le *reazioni anaboliche* consistono nella sintesi di macromolecole organiche più complesse, nelle quali viene immagazzinata energia. Esse sono alla base della plasticità e delle funzionalità di un organismo, per la crescita, la continua riorganizzazione dei tessuti e le diverse attività biologiche.

I *processi catabolici*, di contro, determinano la demolizione di sostanze più complesse e la liberazione dell'energia potenziale contenuta nei loro legami. Esempi di reazioni cataboliche sono quelli in cui si attua la demolizione di glicidi, trigliceridi e aminoacidi, dai quali si formano molecole molto più piccole e povere di energia quali anidride carbonica (CO_2), acqua (H_2O), urea eccetera. Accanto al *metabolismo materiale*, nel quale rientrano le reazioni di

trasformazione della materia, bisogna tener conto anche dei processi di trasformazione energetica associati. L'insieme di questi ultimi costituisce il *metabolismo energetico*.

Le diverse forme in cui l'energia viene trasformata nell'organismo umano sono l'*energia chimica*, quella *meccanica* (prodotta dal muscolo liscio, scheletrico e cardiaco), quella *elettrica* (potenziali di membrana, potenziali d'azione) e quella *termica* (produzione di calore che accompagna le reazioni biochimiche). [1]

1.6 Bilancio energetico

Per il mantenimento del peso corporeo la spesa energetica deve essere bilanciata da un'ideale assunzione di substrati, così da garantire un corretto equilibrio nel bilancio energetico:

$$\text{bilancio energetico} = \text{energia dissipata} - \text{energia chimica assunta con gli alimenti} \quad (1)$$

Nel bilancio tra assunzione e dispendio energetico bisogna in ogni caso tenere dell'esistenza di una notevole quantità d'energia che può essere immagazzinata all'interno dell'organismo, principalmente nei tessuti di deposito. Quest'ultimi hanno un'importanza straordinaria: consentono all'individuo di poter avere una sorgente interna d'energia che gli permettono di sopravvivere e svolgere tutte le proprie funzioni vitali tra l'assunzione di un pasto e quello successivo, anche se a notevole distanza; permettono di svolgere anche attività che comportino un consumo d'energia ben superiore a quella introdotta con gli alimenti nel periodo corrispondente. L'entità del metabolismo energetico è ampiamente variabile nei diversi soggetti, in quanto influenzata nei diversi soggetti, in quanto influenzata da numerosi fattori. Taluni possono essere riconducibili alle caratteristiche metaboliche proprie del soggetto, ma anche altre componenti, quali la temperatura ambientale, il clima, le abitudini alimentari e soprattutto il tipo di attività svolte, incidono largamente.

Il *consumo energetico* complessivo di un individuo risulta dall'insieme dei processi metabolici. Da una parte essi dipendono dallo svolgersi di meccanismi fisiologici che sono alla base delle funzioni vitali, dall'altra derivano dalle diverse altre attività che normalmente si aggiungono. Tra queste ultime, il lavoro fisico è indubbiamente quella che esercita la maggiore influenza, ma anche altre funzioni, come quella digestiva o termoregolativa, comportano un significativo, anche se assai variabile, dispendio energetico. Per poter valutare e confrontare i parametri individuali del metabolismo energetico, risulta opportuno determinare innanzitutto il consumo

obbligatorio di energia, quello essenziale per lo svolgimento delle minime attività funzionali, quali il mantenimento della temperatura corporea e del tono muscolare e l'incessante attività cardiovascolare, respiratoria, epatica, nervosa, renale e ghiandolare. Il dispendio energetico in tali condizioni è definito dal **metabolismo basale (MB)**, cioè la quantità minima di energia occorrente per il mantenimento delle basilari funzioni vitali di ogni soggetto.

La misurazione del metabolismo basale si effettua in un soggetto sveglio, in condizioni di riposo psichico e fisico, in un ambiente con temperature comprese tra i 20-25 °C, a digiuno assoluto da almeno 12-14 ore, meglio se a 48 ore dall'ultima ingestione di proteine. La determinazione può essere effettuata con la calorimetria indiretta, mediante misurazione del consumo di O₂. È ovvio che il consumo energetico basale dei diversi individui, della stessa specie o di specie differenti, potrà risultare notevolmente variabile, soprattutto in relazione alla differente costituzione corporea. Anche se le calorie prodotte vengono riferite al peso corporeo, per individui di dimensioni molto diverse si ottengono tuttavia valori estremamente variabili, essendo molto più elevati negli animali di taglia più piccola, che hanno, tra l'altro, una più elevata frequenza cardiaca e respiratoria.

Nell'uomo, il calcolo della superficie corporea (S, in cm²) può essere effettuato con una certa accuratezza risolvendo la formula di Du Bois, che prende in considerazione peso (P, in kg) e l'altezza (h, in cm) del soggetto:

$$S(\text{cm}^2) = 71,84 \cdot (P)^{0,425} \cdot (h)^{0,725} \quad (2)$$

Molti fattori fisiologici influenzano i valori di MB. Tra questi innanzitutto il *sex* e l'*età*. I valori risultano più elevati alla nascita e nel periodo infantile per poi decrescere progressivamente raggiungendo il minimo nei soggetti anziani. Sono inoltre mediamente più elevati nei soggetti di sesso maschile, ma soprattutto a partire dal periodo puberale, a causa delle differenziazioni ormonali che da allora si verificano. È possibile notare differenze nei valori di MB anche in rapporto a diversi altri fattori: la *razza*, il *clima*, le variazioni *nel regime alimentare* (i valori decrescono in condizioni di malnutrizione o di digiuno), lo *stile di vita*. Valori più bassi si registrano in particolare durante il sonno, verosimilmente a causa della diminuzione del tono muscolare scheletrico e dell'attività del sistema nervoso simpatico. Aumenti si riscontrano invece negli ultimi tre mesi di gestazione, in situazioni di ansia e stress (nelle quali aumenta la liberazione di adrenalina), durante uno stato febbrile, per azione di ormoni o farmaci che influenzano il metabolismo cellulare. Noto il MB, il **fabbisogno**

energetico giornaliero complessivo deve ovviamente tener conto delle attività svolte dal soggetto. Il lavoro muscolare esercita certamente l'influenza più consistente. Ad esempio, un soggetto che conduce una vita sedentaria avrà un modesto dispendio energetico giornaliero se paragonato a quello di uno sportivo, per il quale sarà molto maggiore l'impegno del sistema cardiocircolatorio, respiratorio, fegato e dell'apparato muscolare.

Per poter calcolare il *fabbisogno calorico giornaliero* di un soggetto, si può suddividere la giornata in tre periodi di otto ore ciascuno, in cui il soggetto dorme o è a riposo, in cui svolge attività lavorativo e infine non lavorative. La somma delle calorie relative ai tre periodi fornirà il dispendio energetico dell'individuo nelle 24 ore, che dovrà essere coperto dagli alimenti in quantità proporzionale al loro contenuto calorico. Tale metodo però risulterebbe insufficiente in quanto non tiene conto del consumo energetico supplementare dovuto all'introduzione degli alimenti e al loro metabolismo. Fenomeno che prende il nome di *azione dinamico-specifica degli alimenti (ADS)* e consiste in un incremento del consumo energetico che si verifica a seguito dell'assunzione di un pasto, per tutti i processi che portano alla digestione, assorbimento e utilizzazione di nutrienti.

Da un punto di vista quantitativo, l'energia necessaria per soddisfare il fabbisogno giornaliero potrebbe essere fornita in maniera indistinta da lipidi, carboidrati o proteine, poiché i vari nutrimenti liberano un contenuto calorico potenzialmente equivalente e interscambiabile. Tuttavia nella valutazione delle necessità nutrizionali, oltre a tali aspetti, risulta necessario un'opportuna distinzione qualitativa tra i diversi principi alimentari.

L'assunzione di alimenti assicura all'organismo il necessario apporto di nutrienti per i fabbisogni plastici ed energetici dell'organismo, nonché per il mantenimento di una certa quota d'energia di riserva, immagazzinata essenzialmente nel tessuto adiposo. Questa quota risulta determinante nel garantire il necessario supporto energetico in condizioni di ipoalimentazione o di digiuno ma, se in esubero, può indurre eccessivi aumenti della massa corporea e costituire un impedimento alla facilità di muoversi. Il peso corporeo risulta dal bilancio energetico dell'organismo, cioè dalla differenza tra l'energia introdotta con gli alimenti e quella consumata per le diverse attività. In teoria, esso potrebbe essere soggetto a continue oscillazioni, ma si può notare come il peso corporeo individuale rimanga quasi immutato anche per intervalli di tempo molto lunghi. Di norma, completato l'accrescimento, ogni individuo tende a stabilizzare il proprio peso, che viene mantenuto costante anche nell'arco di parecchi anni. È ormai assodata

l'esistenza di meccanismi di natura nervosa, regolati da dispositivi a *feedback*, che hanno nella costanza del peso corporeo il loro punto di riferimento. Inducendo sensazioni di *fame* o *sazietà*, essi regolano l'assunzione ponderata di alimenti in modo da soddisfare sia le esigenze nutrizionali sia il mantenimento di una determinata quantità di energia di deposito. I meccanismi che regolano l'assunzione degli alimenti per il mantenimento del peso corporeo sembrerebbero agire in maniera analoga a quelli della termoregolazione, ma sono sicuramente molto meno rigorosi. La temperatura corporea viene mantenuta entro valori assai ristretti, simili in tutti gli individui e abbastanza costanti per tutta la vita. Il peso corporeo, invece, anche se mantenuto con una certa stabilità, può essere anche molto differente nei diversi soggetti e per lo stesso individuo non è costante per tutta la vita.

Si sono identificate inoltre strutture nervose responsabili del comportamento alimentare, tra le quali l'*ipotalamo* svolge un ruolo di fondamentale importanza. La stimolazione delle aree ipotalamiche laterali provoca aumento dell'assunzione di cibo, mentre la loro distruzione induce uno stato di anoressia così grave da condurre l'individuo alla morte. I nuclei ipotalamici laterali sono stati indicati come *centro della fame*, mentre ai nuclei ventromediali è stato attribuito l'appellativo di *centro della sazietà*. In sintesi, la regolazione del comportamento alimentare si servirebbe di meccanismi che integrano le attività di diverse strutture, situate anche in differenti zone cerebrali.

Una vastità di segnali di origine periferica sono stati messi in relazione al controllo della quantità di cibo ingerita. Essi sarebbero responsabili di meccanismi di regolazione a *breve* e a *lungo termine*. I primi fungono da segnali che inducono un individuo a smettere di mangiare dopo aver ingerito una certa quantità di cibo, sono perciò importanti nel determinare il volume dei pasti, ma anche la frequenza della loro assunzione. Essi adeguano la quantità di cibo introdotto alle capacità digestive del tubo gastroenterico. Parecchi sono i fattori che possono essere compresi tra i meccanismi di regolazione a breve termine, tra i quali i più rilevanti sono i *fattori ormonali*, quali la *colecistochinina*, *glucagone* e *l'insulina* che vengono liberati dal pancreas. Quelli a lungo termine sono i veri responsabili dell'equilibrio tra assunzione e consumo energetico nella determinazione del peso corporeo. I loro effetti si manifestano principalmente nel mantenimento delle riserve energetiche dell'organismo, localizzate soprattutto nel grasso corporeo. [1]

Capitolo 2

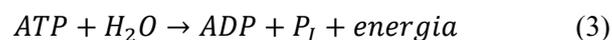
Fisiologia dell'esercizio fisico

2.1 Adattamenti metabolici

Il muscolo è una macchina che trasforma energia chimica in lavoro meccanico nel corso della contrazione muscolare in seguito alla stimolazione da parte degli impulsi nervosi che viaggiano lungo i nervi motori. Il muscolo scheletrico, per compiere lavoro meccanico durante la contrazione, deve trasformare l'energia chimica liberata nel corso dell'idrolisi dell'adenosin-trifosfato (ATP) e, nelle condizioni più favorevoli, circa metà dell'energia resa disponibile da questa reazione può essere trasformata in lavoro. La concentrazione di ATP nei muscoli dell'uomo rimane costante durante l'esercizio muscolare anche nel corso di contrazioni vigorose che portano a esaurimento per fatica in pochi minuti. Ciò implica che l'ATP nel muscolo deve essere sintetizzato alla stessa velocità alla quale è utilizzato, pena il rapidissimo esaurimento muscolare, anche nel corso di esercizi di intensità moderata.

2.1.1 Sorgenti energetiche della contrazione

Nel muscolo non esistono gradienti di temperatura. Per questo è impossibile trasformare il calore in lavoro come avviene nel motore a combustione interna. Quindi, i muscoli possono compiere lavoro meccanico nel corso della contrazione solo sfruttando parte dell'energia libera chimica messa a disposizione durante la reazione d'idrolisi dell'ATP a ADP e fosfato inorganico (P_i):



La concentrazione di ATP (circa 5 mmol per kg di muscolo fresco) nel muscolo scheletrico è sufficiente solo per un limitato numero di contrazioni. Ne segue che, per sostenere un'attività contrattile continua nel tempo, l'ATP deve essere continuamente ricostituito, partendo dai suoi prodotti, alla stessa velocità alla quale esso è scisso. La *velocità di scissione* dell'ATP (\overrightarrow{ATP}) è uguale, ma di verso opposto, alla *velocità di resintesi* (\overleftarrow{ATP}). Nel corso di attività muscolare protratta, la resintesi di ATP è assicurata dai vari processi biologici che intervengono però

piuttosto lentamente rispetto alla velocità d'utilizzazione dell'ATP. Questo ritardo è essenzialmente colmato dall'*idrolisi della fosfocreatina* muscolare (PCr), una sostanza affine all'ATP dal punto di vista termodinamico, la cui velocità di scissione può tenere il passo della velocità d'utilizzo dell'ATP all'inizio del lavoro muscolare.

La concentrazione di PCr del muscolo è a sua volta limitata (20-30 mmol per kg di muscolo fresco) ed è in grado di sostenere la resintesi di ATP per un numero limitato di contrazioni. Lo studio in vivo dei processi di resintesi dell'ATP si prefigge essenzialmente di quantificare la massima potenza metabolica e la massima quantità d'energia ottenute utilizzando le varie vie metaboliche e di studiare i fattori fisiologici che regolano e limitano i processi bioenergetici. Secondo questo approccio, si può affermare che la produzione d'energia nell'unità di tempo da parte del muscolo (*potenza metabolica \dot{E}*) è proporzionale alla velocità di scissione dell'ATP, poiché la concentrazione di ATP [ATP] rimane costante. Ciò può essere espresso per mezzo dell'equazione seguente espressa in forma implicita:

$$\dot{E} \propto \overrightarrow{ATP} = \overleftarrow{ATP} = P\dot{C}r + c \cdot \dot{V}_{O_{2SS}} + b \cdot \dot{L}a \quad (4)$$

dove $P\dot{C}r$, $\dot{V}_{O_{2SS}}$ e $\dot{L}a$ indicano rispettivamente la velocità di scissione di PCr, il consumo di ossigeno e le moli di lattato prodotte nel muscolo nell'unità di tempo e c e b rappresentano le moli di ATP resintetizzate per mole di ossigeno (O_2) consumato e di lattato prodotto. Vi sono tre gruppi di sostanze che possono entrare in gioco nella contrazione muscolare:

- GRUPPO 1: sostanze che possono essere utilizzate direttamente per la contrazione muscolare (*via anaerobica alattacida*);
- GRUPPO 2: sostanze che possono essere utilizzate solo direttamente;
- GRUPPO 3: sostanze che, oltre ad essere utilizzate solo direttamente, hanno bisogno della presenza di ossigeno (*via ossidativa*); [1]

2.1.2 Processi ossidativi

I processi ossidativi costituiscono la fonte energetica più importante per la resintesi di ATP. È il meccanismo energetico più utilizzato nelle attività umane quotidiane ed è l'unico a permettere di effettuare lavoro muscolare per periodi prolungati di tempo.

2.1.3 Stato stazionario

All'inizio di un lavoro muscolare d'intensità lieve-moderata, il consumo di ossigeno (\dot{V}_O) aumenta sino a raggiungere, nell'arco di circa 3 min, un livello stabile nel tempo, definito *stato stazionario* ($\dot{V}_{O_{2SS}}$), che può essere mantenuto per lunghi periodi. In queste condizioni, dette tradizionalmente *aerobiche*, $\dot{V}_{O_{2SS}}$ è proporzionale all'intensità dell'esercizio. Lo stato stazionario è generalmente visto come una condizione in cui i parametri fisiologici più rappresentativi (ventilazione, gittata e frequenza cardiache) rimangono costanti dopo l'aumento transitorio avvenuto all'inizio dell'esercizio. Nelle condizioni aerobiche allo stato stazionario, tutto l'ATP utilizzato dai muscoli è ricostituito a opera delle reazioni mitocondriali ossidative. Di conseguenza, poiché la velocità di scissione di PCr e le moli di lattato prodotte nel muscolo nell'unità di tempo sono uguali a zero, la potenza metabolica espressa dai muscoli è descritta da:

$$\dot{E} = \overrightarrow{ATP} = \overleftarrow{ATP} = c \cdot \dot{V}_{O_{2SS}} \quad (5)$$

dove c indica il numero di moli di ATP sintetizzate per mole di O_2 consumata, che varia tra 5,6 e 6,2 in funzione dei substrati energetici ossidati e il simbolo di proporzionalità è sostituito, per semplificazione, con quello di uguaglianza. [1]

2.1.4 Substrati energetici di scelta nel lavoro muscolare

I substrati energetici utilizzati per la sintesi ossidativa di ATP dipendono dall'intensità e dalla durata dell'esercizio. I principali substrati energetici dal lavoro muscolare sono *lipidi* e *glucidi*.

Nel corso di esercizi di intensità la cui potenza non superi il 50% di $\dot{V}_{O_{2max}}$, l'ossidazione dei lipidi costituisce la via principale di resintesi dell'ATP. La *lipolisi*, strettamente controllata dal punto di vista ormonale, porta alla demolizione dei trigliceridi e alla liberazione nel circolo di acidi grassi liberi.

A intensità di esercizio superiori al 60% di $\dot{V}_{O_{2max}}$, la velocità di degradazione del glicogeno muscolare è funzione lineare della potenza metabolica. Le riserve di carboidrati disponibili per la resintesi di ATP sono incommensurabilmente più scarse rispetto a quelle lipidiche. Nel corso dell'attività giornaliera di bassa intensità, sono utilizzati prevalentemente il *glicogeno epatico* e il *glucosio plasmatico*, mentre quello *muscolare* è scarsamente impiegato. Le scorte di

quest'ultimo, con il prolungarsi dell'esercizio, possono esaurirsi. In questo caso, la mobilitazione del *glucosio epatico* contribuisce significativamente alla produzione di energia per via ossidativa, il che può portare alla deplezione delle riserve nel fegato e all'instaurazione dell'ipoglicemia.

Le proteine sono scarsamente utilizzate a fini energetici: il loro contributo percentuale ammonta a circa il 4% della produzione energetica totale a riposo e decade a circa il 2% nel corso di esercizio muscolare. [1]

2.1.5 Tempo di esaurimento

La disponibilità dei substrati energetici glucidici e lipidici per la resintesi di ATP condiziona la *percentuale di $\dot{V}_{O_{2max}}$* che può essere mantenuta a un livello costante per tutta la durata del lavoro muscolare ed è una funzione decrescente dell'intensità dell'esercizio aerobico. Il tempo durante il quale può essere mantenuta una *% $\dot{V}_{O_{2max}}$* costante viene definito *tempo di esaurimento (t_{lim})* e sarà tanto più breve quanto maggiore sarà l'intensità dell'esercizio. Superato questo limite, il soggetto è obbligato a diminuire la potenza muscolare e l'intensità dell'esercizio. Nel corso di esercizio muscolare di intensità elevata si assiste a un progressivo del contenuto di glicogeno muscolare può diminuire, in 45 min, dell'85% rispetto ai valori pre-esercizio. Il t_{lim} coincide con il punto in cui si raggiunge la deplezione delle scorte di glicogeno muscolare. È quindi possibile dimostrare una relazione pressochè proporzionale tra il t_{lim} e la concentrazione di glicogeno muscolare all'inizio del lavoro muscolare.

2.1.6 Fasi transienti e debito di ossigeno

Il deficit di ossigeno contratto all'inizio dell'esercizio quantifica l'energia attinta da fonti energetiche alternative a quella ossidativa prima che si raggiunga lo stato stazionario.

2.1.6.1 Inizio dell'esercizio

All'inizio di un esercizio a onda quadra, la velocità di scissione di ATP aumenta istantaneamente sino a un livello proporzionale alla potenza imposta dall'esercizio. Il \dot{V}_{O_2} , invece, segue con una certa latenza gli eventi contrattili (Figura 2.1). Ne segue che, alle fasi preliminari dell'esercizio, il \dot{V}_{O_2} non ha ancora raggiunto lo stato stazionario e l' O_2 consumato non è sufficiente ad assicurare la completa resintesi ossidativa dell'ATP utilizzato per la contrazione muscolare.

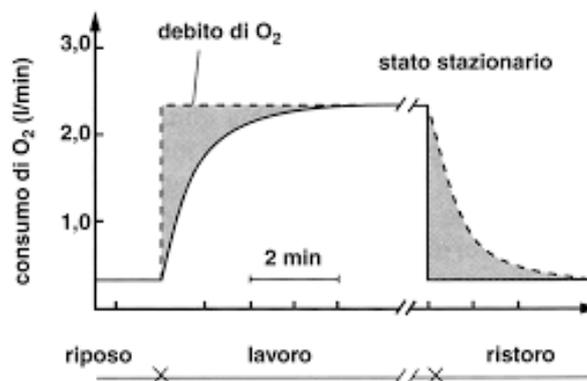


Figura 2.1 Consumo di ossigeno in funzione del tempo all'inizio dell'esercizio muscolare a onda quadra. - La richiesta energetica per la resintesi dell'adenosin-trifosfato è indicata dalla linea tratteggiata. All'inizio del lavoro muscolare, l'apporto di O_2 è inferiore a quella richiesta: viene contratto un debito di O_2 . Alla fine l'apporto è superiore: il debito di O_2 , viene pagato. Nella fase di stato stazionario, richiesta e apporto di O_2 . [1]

Il *deficit di ossigeno* ($defO_2$) è definito come la differenza tra il volume di O_2 consumato allo stato stazionario e il volume di O_2 effettivamente consumato in un tempo uguale all'inizio dell'esercizio.

2.1.6.2 Fonti energetiche durante deficit di ossigeno

Le principali fonti energetiche che stanno alla base del $defO_2$ sono l'idrolisi della fosfocreatina (PCr), la produzione transitoria e precoce di lattato (eLa) e la deplezione delle riserve di O_2 dell'organismo ($resO_2$).

All'inizio del lavoro, la concentrazione della PCr nei muscoli che si contraggono diminuisce per portarsi a un livello costante in circa 3-4 min (Figura 2.2). Tale livello è funzione lineare con pendenza negativa del $\dot{V}_{O_{2SS}}$.

Inoltre, anche il volume di O_2 presente nelle $resO_2$ contribuisce alle necessità energetiche del metabolismo muscolare ossidativo.

Infine, se il lavoro muscolare supera una certa soglia d'intensità, si assiste anche alla produzione di eLa che, a propria volta, contribuisce alla resintesi di ATP e, quindi, alle necessità energetiche durante il transiente.

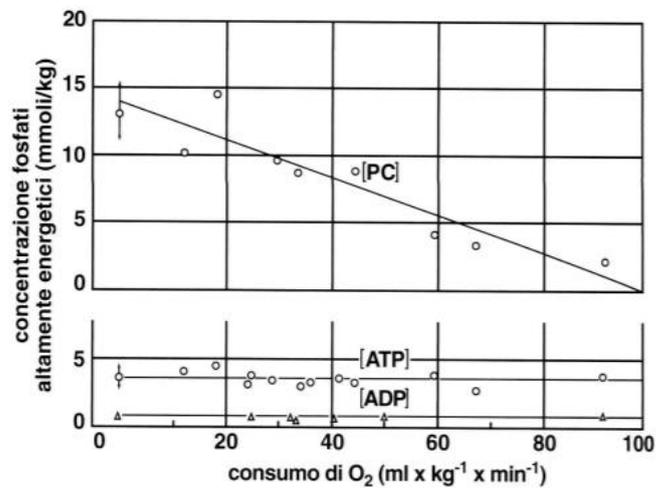


Figura 2.2 Concentrazione dei fosfati altamente energetici nel muscolo gastrocnemio durante lavoro aerobico allo stato stazionario ($\dot{V}_{O_{2SS}}$). L'ATP e l'ADP rimangono invariati, mentre la PCr diminuisce proporzionalmente a $\dot{V}_{O_{2SS}}$. [1]

2.1.6.3 Contributo relativo delle diverse fonti energetiche

Ne segue che il $defO_2$ può essere analiticamente descritto dalla somma di tre termini:

$$defO_2 = V_{O_2}PCr + V_{O_2}eLa + \Delta V_{O_2}resO_2 \quad (6)$$

Durante il lavoro aerobico, il primo fattore è funzione lineare crescente di $\dot{V}_{O_{2SS}}$:

$$V_{O_2}PCr = \tau \cdot \dot{V}_{O_{2SS}} \quad (7)$$

Dove τ rappresenta la costante di tempo della funzione monoesponenziale che descrive l'aumento di \dot{V}_{O_2} nel muscolo all'inizio dell'esercizio. Ciò esprime la relazione tra la diminuzione della concentrazione di PCr e l'intensità dell'esercizio.

Il contributo del secondo termine è nullo alle basse intensità di esercizio, ma diventa progressivamente maggiore con la comparsa di eLa. Va detto anche produzione di questa aliquota di *lattato* nella fase transiente dipende molto dallo stato di allenamento individuale, essendo minore nei soggetti ben allenati.

2.1.6.4 Termine dell'esercizio

Al termine del lavoro, il \dot{V}_{O_2} ritorna ai valori di riposo seguendo una funzione complessa in cui è possibile identificare vari componenti in funzione dell'intensità dell'esercizio che precede il periodo di recupero.

2.1.6.5 Esercizio di intensità moderata

Dopo esercizio di intensità moderata, è evidente la comparsa di una prima componente, rappresentata da una funzione monoesponenziale che corrisponde alla resintesi della PCr e alla ricostituzione della $resO_2$. Il volume di O_2 in tale fase corrisponde al cosiddetto pagamento del *debito di O_2* . L'ATP necessario alla resintesi della PCr è fornito dalla *fosforilazione ossidativa*, la cui attività rimane elevata rispetto al valore a riposo precedente l'esercizio sino alla completa ricostruzione delle scorte di PCr.

2.1.6.6 Esercizio di intensità elevata

Dopo un lavoro muscolare intenso con relativo accumulo di lattato di idrogenioni (H^+) nelle cellule muscolari, la cinetica del \dot{V}_{O_2} è resa più complessa dalla comparsa di ulteriori componenti lente una delle quale corrisponde al pagamento del cosiddetto *deb O_2 lattacido*. Al termine del lavoro, una parte dell'acido lattico accumulato nell'organismo è ossidata e l'energia corrispondente è utilizzata per la resintesi a glicogeno della parte rimanente dell'acido lattico. Si nota infine la comparsa di un'ulteriore componente lenta attribuita a un generico aumento del metabolismo di riposo. [1]

2.1.7 Massimo consumo di ossigeno e massima potenza aerobica

Superata una determinata intensità di esercizio, l'incremento del carico non è accompagnato da un proporzionale aumento del $\dot{V}_{O_{2SS}}$. Il valore di \dot{V}_{O_2} corrispondente a questo *plateau* è definito *massimo consumo di ossigeno* ($\dot{V}_{O_{2max}}$) ed è una misura della *massima potenza aerobica* ($\dot{E}_{max,aer}$) la quale corrisponde alla massima intensità di esercizio che un soggetto può tollerare per periodi di tempo abbastanza lunghi. Quest'ultimo è caratterizzato da evidenti variazioni interindividuali ed è determinata genericamente. In particolare la risposta all'allenamento fisico, sembra molto più legata a fattori ereditari. Si è inoltre notato che la massima potenza aerobica è differente negli uomini e nelle donne e dipende dall'età, infatti tali differenze tra i due sessi sono ricondotte a una diversa percentuale di grasso corporeo e essenzialmente sono dovute alla minore concentrazione di emoglobina (Hb) riscontrata nelle femmine e riconducibile al diverso assetto ormonale del sesso femminile.

2.1.8 Meccanismi lattacidi

Il meccanismo energetico lattacido interviene a diverse intensità di esercizio. L'acido lattico (HLA) ha una costante di dissociazione (pK) di circa 3,8. Quando l'esercizio muscolare aumenta di intensità, concentrazione di lattato nel sangue cresce rispetto a quella rilevabile a riposo. Nello studio dei meccanismi lattacidi di produzione di energia metabolica è necessario distinguere tre situazioni. Nella prima, corrispondente ad un esercizio di alta intensità, la resintesi di ATP per via ossidativa è insufficiente a soddisfare il fabbisogno di ATP. Nella seconda situazione, riferita a esercizi eseguiti per alcuni minuti a intensità superiori al $\dot{V}_{O_{2max}}$ la glicolisi garantirebbe la disponibilità dei substrati necessari alla fosforilazione ossidativa mitocondriale. Nella terza situazione, riferita a esercizi in cui s'instaurano repentine variazioni delle richieste energetiche, data la notevole velocità con la quale la glicolisi si attiva, diviene particolarmente importante poiché l'aumento immediato della richiesta di ATP può essere soddisfatto solo dal rapido incremento della sua attività.

2.1.9 Meccanismi alattacidi

La via anaerobica alattacida è in grado di fornire un'elevata potenza metabolica per tempo molto brevi. Nel corso di esercizi massimali molto intensi la potenza metabolica sviluppata dai muscoli può raggiungere valori di 200 W per kg di massa corporea. In queste condizioni l'energia per la resintesi dell'ATP è fornita dall'idrolisi della PCr, il solo processo in grado di tenere il passo della scissione dell'ATP in queste condizioni. L'equazione seguente descrive formalmente tutti gli esercizi definiti *anaerobici alattacidi*:

$$\overleftarrow{ATP}_{max} = P\dot{C}r_{max} \quad (8)$$

2.2 Adattamenti cardiorespiratori

Allo stato stazionario, i volumi d'ossigeno (O_2) e di anidride carbonica (CO_2) scambiati attraverso le vie aeree dall'ambiente esterno ai polmoni, trasferiti attraverso la membrana alveolo-capillare, trasportati dal sistema circolatorio e utilizzati a livello periferico in un determinato intervallo di tempo sono uguali.

2.2.1 Trasporto convettivo dell'ossigeno nell'aria inspirata

Il volume di ossigeno consumato in un dato periodo di tempo (\dot{V}_{O_2}) è uguale alla differenza tra il volume di O_2 introdotto con l'aria inspirata e quello espirato nello stesso periodo di tempo.

$$\dot{V}_{O_2} = \dot{V}_I \cdot F_{IO_2} - \dot{V}_E \cdot F_{EO_2} \quad (9)$$

Questa equazione descrive solo il flusso netto dell' O_2 che entra nelle vie aeree. Anche se di solito la ventilazione espirata non è identica a quella inspirata si può assumere semplificando che $\dot{V}_E = \dot{V}_I \cdot \dot{V}_{O_2}$ e quindi la relazione precedente può essere riscritta:

$$\dot{V}_{O_2} = \dot{V}_E \cdot (F_{IO_2} - F_{EO_2}) \quad (10)$$

Dove \dot{V}_E è espressa in condizioni standard e di secchezza (STPD).

L'aumento di \dot{V}_E (in litri al minuto) durante esercizio è il prodotto dell'incremento del volume corrente (VC) (in litri) e della frequenza respiratoria (f_R):

$$\dot{V}_E = VC \cdot f_R \quad (11)$$

Il *pattern* della risposta ventilatoria dipende dall'intensità d'esercizio. Per *esercizi di intensità moderata*, ovvero sino a circa il 50% del $\dot{V}_{O_{2max}}$, \dot{V}_E è una funzione lineare del \dot{V}_{O_2} e tale aumento è dovuto a un incremento sia di VC che di f_R . Per *esercizi di intensità medio-alta*, quando il VC ha raggiunto circa il 60-65% della capacità vitale, l'aumento di \dot{V}_E è dovuto prevalentemente a un ulteriore incremento di f_R , poiché VC raggiunge una sorta di *plateau*. Nel caso di *esercizi di intensità alta o massimale*, \dot{V}_E aumenta in modo spiccato e in eccesso rispetto alle richieste metaboliche, tanto che la relazione tra \dot{V}_E e \dot{V}_{O_2} da lineare diventa curvilinea. [1]

2.2.2 Controllo della ventilazione durante l'esercizio

La ventilazione nell'uomo sembra essere accoppiata, per messo di diversi meccanismi di controllo fisiologico, all'esigenza di eliminare CO_2 più che alla necessità di mantenere la P_{aO_2} (pressione parziale arteriosa di ossigeno nel sangue) assolutamente stabile. L'esercizio nell'uomo è essenzialmente una condizione caratterizzata da *isocapnia*, ovvero capace di non alterare il fisiologico rapporto tra ossigeno e anidride carbonica. Per intensità di esercizio moderate, la concentrazione di lattato nel sangue rimane pressochè identica a quella di riposo. In parallelo, il pH e la contrazione di bicarbonato plasmatici non si discostano significativamente dal valore a riposo. All'aumentare della potenza metabolica espressa durante esercizio, la concentrazione d'acido lattico nel sangue aumenta. A causa del suo pK, l'acido lattico è quasi completamente scisso sotto forma di ione lattato e protoni (H^+) nel plasma e l'aumento di questi ioni è tamponata dal sistema del bicarbonato. Infatti, l'acido lattico più il *bicarbonato di sodio* (*bicarbonato di potassio* nel muscolo) dà origine al *lattato di sodio* (*lattato di potassio* nel muscolo) e all'*acido carbonato* (H_2CO_3) il quale si dissocia ad acqua e CO_2 . L'anidride carbonica eliminata per via respiratoria trae origine da due fonti: una costituita dall'aliquota di CO_2 metabolica, prodotta dalla respirazione mitocondriale; la seconda è la qualità aggiunta al fine di tamponare l'aggiunta d'idrogenioni dovuta all'incremento di acido lattico nel sangue. A dispetto dell'aumento cospicuo della produzione di CO_2 che avviene nel corso dell'esercizio, i meccanismi di controllo della ventilazione sono normalmente in grado di mantenere i valori di pH e di P_{aCO_2} costanti all'aumentare della produzione metabolica di CO_2 . L'esercizio nell'uomo è quindi una condizione isocapnica in una larga gamma d'intensità di

esercizio. Si può affermare che la risposta ventilatoria durante esercizio è divisa in varie fasi e che alla risposta ventilatoria complessiva contribuiscono svariati sistemi di controllo centrali e riflessi.

2.2.3 Fasi delle modificazioni ventilatorie

All'inizio dell'esercizio, l'adattamento del sistema respiratorio alle richieste metaboliche è immediato e \dot{V}_E aumenta addirittura prima che inizi l'esercizio. Le modificazioni di \dot{V}_E all'inizio dell'esercizio muscolare possono essere suddivise in tre fasi. La *fase iniziale (anticipatoria)* è relativamente breve, \dot{V}_E aumenta a causa di un meccanismo anticipatorio di origine centrale che parte dalla corteccia cerebrale e al quale concorrono anche stimoli che partono da meccanocettori muscolari. La *seconda fase* induce un progressivo aumento della ventilazione sino a una risposta stabile la cui ampiezza dipende dall'intensità dell'esercizio. Nei primi momenti si assiste a un rapido adattamento della ventilazione in risposta sia al perdurare del comando corticale centrale sia a stimoli riflessi che partono da meccanocettori articolari e muscolari. Successivamente \dot{V}_E subisce un aumento graduale sino a raggiungere lo stato stazionario, infatti gli stimoli che agiscono sul suo controllo provengono probabilmente dai chemiorecettori centrali e periferici. Al *termine dell'esercizio*, \dot{V}_E declina rapidamente in risposta allo spegnimento rapido del comando centrale. Tale declino è correlato agli stimoli provenienti dai chemiocettori centrali periferici.

2.2.4 Flusso di ossigeno attraverso la barriera alveolocapillare

Il flusso di O_2 attraverso la barriera alveolocapillare aumenta grazie all'incremento della capacità di diffusione polmonare. Allo stato stazionario i volumi di gas scambiati attraverso le vie aeree superiori sono uguali ai volumi che attraversano nello stesso intervallo di tempo la barriera alveolocapillare.

Nel corso di esercizio muscolare, la capacità di diffusione del polmone per l' O_2 – uguale al prodotto del coefficiente di diffusione (D) di O_2 per la superficie alveolare (S_A) diviso per lo spessore medio della membrana alveolocapillare (x) – quadruplica. Ciò è dovuto essenzialmente al *reclutamento* di capillari polmonari che, a riposo, sono collabiti. Il fenomeno

del **reclutamento** di nuovi capillari polmonari anche conseguenze positive sull'emodinamica del piccolo circolo. Infatti, l'incremento della portata del cuore destro avviene senza che le resistenze al flusso aumentino, poiché il reclutamento aggiunge capillari posti in parallelo a quelli già pervi a riposo. Il cuore destro, quindi, continua a operare a valori di pressione piuttosto bassi, mantenendo così elevato il rendimento meccanico e basso il dispendio energetico del miocardio. Al termine di un esercizio massimale, la capacità di diffusione dell' O_2 è lievemente diminuita rispetto ai valori di controllo misurati a riposo. [1]

2.2.5 Trasporto di ossigeno e anidride carbonica da parte del sistema cardiovascolare

Il sistema cardiovascolare si adegua alle richieste metaboliche aumentando il trasporto convettivo dell' O_2 e della CO_2 . Alla periferia, aumenta l'estrazione di O_2 . Allo stato stazionario il volume di gas scambiato attraverso le vie aeree superiori e quello che attraversa la barriera alveolocapillare deve essere uguale al volume trasportato dal sistema cardiovascolare. I volumi di O_2 e di CO_2 trasportati dal sangue nell'unità di tempo sono descritti dalle equazioni seguenti:

$$\dot{V}_{O_2} = \dot{Q} \cdot (C_a - C_{\bar{v}})_{O_2} \quad (12)$$

$$\dot{V}_{CO_2} = \dot{Q} \cdot (C_{\bar{v}} - C_a)_{CO_2} \quad (13)$$

2.2.6 Variazioni della gittata cardiaca

La gittata cardiaca (\dot{Q}) è una funzione approssimativamente lineare dell'intensità dell'esercizio muscolare. Essa può aumentare di circa sei-otto volte rispetto al valore di riposo e può raggiungere valori superiori a $25-35 \text{ l} \cdot \text{m}^{-1}$ alla massima intensità di esercizio in atleti che eccellono in sport aerobici. \dot{Q} è uguale al prodotto della *frequenza cardiaca* (FC) per il *volume d'eiezione ventricolare* (Vs).

2.2.6.1 Frequenza cardiaca

(FC) è anch'essa funzione lineare dell'intensità dell'esercizio e la pendenza di questa funzione dipende dalla modalità di esercizio. La massima frequenza cardiaca (FC_{max}), raggiunta nel corso di esercizio massimale, dipende dall'età del soggetto: soggetti giovani possono raggiungere valori di FC_{max} più elevati dei soggetti anziani. In un soggetto giovane e sano, la FC_{max} può facilmente raggiungere valori pari a tre-quattro volte i valori presenti a riposo.

2.2.6.2 Volume d'eiezione ventricolare

V_s a riposo è uguale a circa 60-70 ml e raddoppia già per intensità di esercizio pari al 50-60% del $\dot{V}_{O_{2max}}$ individuale. I determinanti più importanti dell'aumento di V_s nel corso di esercizio muscolare nell'uomo sono l'incremento della contrattilità cardiaca e del ritorno venoso al cuore. L'aumento della contrattilità cardiaca è dovuto all'incremento dell'attività del sistema simpatico. Il ritorno venoso aumenta immediatamente all'inizio dell'esercizio muscolare dinamico compiuto con grandi gruppi muscolari, a causa dell'effetto della pompa muscolare e diaframmatica. Le contrazioni ritmiche dei muscoli degli arti inferiori spingono per effetto meccanico verso il cuore destro il sangue contenuto nelle vene degli arti. Le vene, dotate di valvole a nido di tondine, impediscono il ritorno del sangue alla periferia e favoriscono il flusso ematico verso il distretto toracico. Anche l'aumento della pressione endoaddominale e la diminuzione di pressione toracica, dovuta alla contrazione del diaframma durante l'inspirazione, contribuiscono, per semplici cause meccaniche, all'incremento repentino del ritorno venoso verso il cuore all'inizio dell'esercizio. L'aumento del ritorno venoso al cuore induce un aumento del volume telediastolico del cuore e, di conseguenza, del cosiddetto precarico. Quindi, in ossequio alla legge di Frank-Starling del cuore, V_s può aumentare immediatamente. La riserva cardiaca nel corso di esercizio muscolare, dunque, non equivale ad altro che al volume telediastolico a riposo. L'attivazione simpatica comporta non solo l'aumento della contrattilità che permette l'espulsione di un maggior volume sistolico, ma anche l'incremento di FC che, con accorciamento della sistole, consente un corretto riempimento dei ventricoli nel corso della diastole. [1]

2.2.7 Differenza arterovenosa della concentrazione di ossigeno

La differenza arterovenosa di O_2 aumenta in funzione della richiesta metabolica. L'aumento è essenzialmente dovuto alla diminuzione della concentrazione di O_2 nel sangue venoso misto. La capacità di trasporto del sangue arterioso per l' O_2 può addirittura aumentare a causa dell'incremento dell'ematocrito dovuto alla spremitura della milza, secondaria all'aumento del tono simpatico. La diminuzione della concentrazione di O_2 nel sangue venoso misto è dovuta all'aumento dell'estrazione periferica di O_2 nei muscoli in attività e alla redistribuzione del \dot{Q} da organi che estraggono poco O_2 , come i muscoli impegnati nell'esercizio. Le cause della redistribuzione di \dot{Q} sono costituite dall'aumento dell'attività simpatica, che induce un incremento delle resistenze vascolari delle arteriole nei distretti splancnici, e della vasodilatazione nei distretti muscolari impegnati nell'esercizio, con conseguente aumento della muscolatura liscia della tonaca delle arteriole muscolari. Il flusso di sangue che perfonde i muscoli è una relazione quasi lineare del consumo di O_2 . L'aumento della conduttanza, quindi, è strettamente connesso con l'attività muscolare e insorge molto rapidamente all'inizio dell'esercizio. Le cause di questa intensa e pronta vasodilatazione sono costituite da fenomeni locali, modulati dai processi centrali di controllo cardiovascolare riflesso. Le cause più importanti di *iperemia* sono costituite da un immediato aumento della conduttanza, dovuto a un effetto meccanico indotto dalla contrazione muscolare ritmica, dalla vasodilatazione metabolico-dipendente e dalla vasodilatazione flusso-dipendente. Sulle arteriole e venule muscolari agisce anche un controllo vasomotore di natura simpatica, che si attiva nel corso dell'esercizio il cui effetto è nettamente attenuato dall'azione vasodilatatoria dei meccanismi periferici, tanto che si parla di *simpatolisi*. Molti dei metaboliti direttamente implicati nella vasodilatazione interferiscono a livello postgiunzionale e pregiunzionale con il meccanismo di vasocostrizione mediato dal sistema simpatico. In questa prospettiva il controllo vasomotorio centrale sembra possedere un ruolo di modulazione dei meccanismi periferici piuttosto che di *primum movens* della regolazione vasomotoria muscolare.

2.2.8 Variazioni della pressione arteriosa

Dal punto di vista sistemico, la netta, veloce e cospicua caduta delle resistenze vascolari nel muscolo si riflette in un innalzamento di scarsa entità della pressione arteriosa media. Infatti, l'aumento della pressione arteriosa sistolica, che avviene in diretta connessione con

l'incremento di \dot{Q} , è compensato dalla diminuzione della pressione diastolica dovuta alla caduta delle resistenze periferiche totali. Per questo motivo, l'esercizio aerobico dinamico è consigliato ai pazienti affetti da cardiopatie, poiché la risposta pressoria non pone sul cuore un eccessivo carico in termini di richieste meccaniche e metaboliche. L'accentuata risposta pressoria è riconducibile a cause meccaniche, ovvero alla vasocostrizione che accompagna la contrazione muscolare isometrica, e a un riflesso pressorio chemiocettivo di origine muscolare, scatenato dall'accumulo di metaboliti. [1]

2.2.9 Controllo della risposta cardiovascolare all'esercizio

Tre sono i principali meccanismi proposti per spiegare la regolazione nervosa del sistema cardiovascolare durante l'esercizio muscolare. Il primo meccanismo viene definito come *comando centrale* e in esso l'attivazione delle regioni del cervello responsabili del reclutamento delle unità motorie comporta il contemporaneo invio di segnali eccitatori ai circuiti nervosi di controllo dell'apparato cardiocircolatorio, situati nel tronco encefalico.

Il secondo meccanismo implica l'esistenza di riflessi originati a livello dei muscoli in contrazione. In tale meccanismo, segnali nervosi conseguenti alla stimolazione di recettori sensibili alla deformazione meccanica dei muscoli in contrazione (meccanocettori) e alla produzione di metaboliti locali come conseguenza della contrazione muscolare (metabocettori) attiveranno in via riflessa le aree di controllo cardiovascolare nel tronco encefalico. Tutto ciò è definito come *riflesso pressorio* o come *metaboriflesso muscolare*. I recettori nervosi presenti nei muscoli e stimolati durante la contrazione muscolare sono costituiti da terminazioni libere di fibre nervose decorrenti nei nervi somatici afferenti. Il terzo meccanismo è rappresentato dal *riflesso barocettivo arterioso* che consente un contemporaneo incremento della pressione arteriosa e della FC, al contrario di quanto accade in condizioni di riposo, quando un aumento di pressione è seguito da una diminuzione della FC.

Il ruolo permissivo del riflesso barocettivo arterioso viene però oggi interpretato come di natura prevalentemente attiva. Questo comporterebbe un *resetting* della curva di funzione baroriflessa verso i più elevati valori pressori che si verificano durante l'esercizio muscolare. Per *resetting* si intende uno dei processi chiave del rapido adattamento cardiovascolare all'esercizio. Il riflesso barocettivo riveste un ruolo chiave nella regolazione e nel mantenimento della pressione

arteriosa media di perfuzione in risposta a rapide perturbazioni costituendone il meccanismo di controllo a breve termine. Classicamente, il riflesso barocettivo è stato rappresentato come un sistema dinamico di controllo a *feedback* negativo di cui è possibile descrivere la curva stimolo-risposta dei barocettori costruendo la relazione tra la frequenza di scarica delle singole unità recettoriali in funzione delle corrispondenti variazioni di pressione carotidea. Quest'approccio sperimentale invasivo è però praticabile solo utilizzando il modello animale. Per definire le caratteristiche funzionali di tale riflesso nell'uomo devono essere applicati approcci non invasivi che utilizzano variabili che surrogano quelle analizzate nel modello precedente. Vengono prese quindi in esame le variazioni di frequenza cardiaca e di pressione arteriosa media in funzione delle variazioni di pressione trasmurale applicata al seno carotideo per mezzo di speciali collari pneumatici posti sul collo in grado di imprimere pressioni positive e negative. In questo modo è possibile descrivere la curva stimolo-risposta (Figura 2.3) del riflesso barocettivo *in vivo*, di forma sigmoidale, descritta da una funzione logistica. [1]

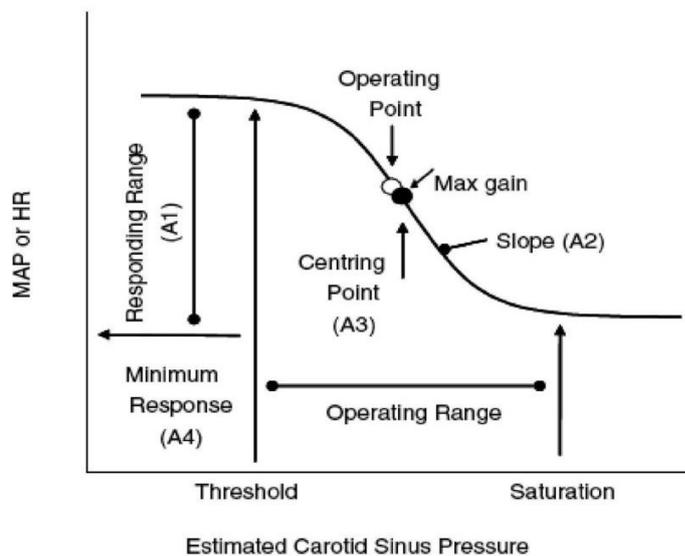


Figura 2.3 Modello schematico della curva stimolo-risposta del baroriflesso carotideo e dei suoi parametri operazionali.

2.2.10 Adattamenti indotti dall'allenamento e dall'inattività

L'allenamento procura l'espansione del volume circolante e un aumento della massa eritrocitaria e della quantità totale di emoglobina.

L'aumento del volume plasmatico indotto dall'allenamento aerobico è proporzionalmente maggiore dell'incremento subito dalla massa eritrocitaria. Questo fenomeno porta a ottenere, negli atleti allenati, valori di ematocrito inferiori a quelli dei sedentari. [1]

2.2.11 Modificazioni cardiache e muscolari

L'allenamento aerobico induce un incremento del volume delle camere ventricolari cardiache (il volume telediastolico aumenta). Questa risposta ipertrofica di tipo eccentrico è la base strutturale dell'aumento funzionale di V_s . L'allenamento isometrico è anch'esso in grado di modificare alcune caratteristiche del cuore. In particolare, è uno stimolo per l'instaurarsi della cosiddetta ipertrofia cardiaca concentrica, caratterizzata dall'aumento della massa cardiaca e dall'ispessimento delle pareti ventricolari senza incremento delle dimensioni dei ventricoli. Quest'ultimo contribuisce a mantenere valori di tensione parietale normali (postcarico) in presenza di un perdurante sovraccarico pressorio. L'allenamento aerobico induce anche importanti modificazioni a livello muscolare periferico. Dopo l'allenamento, la capacità ossidativa dei muscoli aumenta a causa dell'incremento delle dimensioni e del numero di mitocondri e dell'attività degli enzimi ossidativi. Si assiste anche a un aumento della densità capillare. Un periodo di inattività induce invece modificazioni di senso contrario, accompagnato da ipotrofia muscolare, riduzione della densità e del volume totale dei mitocondri e dell'attività enzimatica ossidativa. Dopo allenamento i muscoli sarebbero in grado di utilizzare meglio l' O_2 trasportato in periferia dal sistema circolatorio, concretizzandosi in una minore produzione di lattato da parte del muscolo con utilizzo più efficiente dei substrati energetici lipidici e in una capacità più elevata di estrazione di O_2 .

2.2.12 Modificazioni del sistema ventilatorio

Meno importanti sono le modificazioni e carico del sistema ventilatorio a seguito dell'esercizio continuato. Dopo l'allenamento, \dot{V}_E aumenta nel corso di esercizio massimale, mentre diminuisce durante esercizio sottomassimale. Queste modificazioni sono accompagnate da un incremento di VC e della diminuzione di f_R . L'adattamento si traduce in una ventilazione più efficiente, poiché il rapporto V_m/VC si riduce, così come il lavoro respiratorio contro le

resistenze viscosse al flusso. Anche la resistenza alla fatica dei muscoli respiratori aumenta in modo significativo. [1]

2.3 Adattamenti muscolari

Una delle caratteristiche più rilevanti del tessuto muscolare scheletrico è la sua grande eterogeneità funzionale, che a proprio volta sostiene la capacità del tessuto di adattarsi alle mutevoli richieste funzionali e a condizioni patologiche, cioè la sua plasticità. L'*eterogeneità funzionale* permette ai muscoli scheletrici di svolgere attività motorie molto diverse, come mantenere la postura, camminare e saltare a piedi uniti, che richiedono proprietà contrattili molto differenti. Tale caratteristica è alla base delle grandi differenze di prestazione che si osservano tra individui diversi e si basa su due meccanismi, uno nervoso e uno muscolare. Il *meccanismo nervoso* regola la potenza sviluppata da un muscolo attraverso la modulazione del tipo, del numero e della frequenza di scarica delle unità motorie che sono reclutate durante la contrazione. Questo meccanismo permette allo stesso muscolo di essere utilizzato per compiti motori differenti; realizzandosi in tempo rapidissimi rappresenta un meccanismo di controllo fasico della prestazione muscolare. Il *meccanismo muscolare* ha un aspetto quantitativo e uno qualitativo. Il secondo è fondato sull'esistenza di tipi di fibre muscolari scheletriche con proprietà funzionali differenti. Esso regola le proprietà di un muscolo modificando la distribuzione percentuale dei diversi tipi di cellule, lenti e veloci. Il primo invece modifica le dimensioni delle fibre e quindi del muscolo portando a ipertrofia o ad atrofia. Il meccanismo muscolare si realizza attraverso una modificazione delle sintesi proteiche delle fibre muscolari e richiede tempi relativamente lunghi. Esso è un meccanismo tonico di controllo della prestazione muscolare e realizza un'evidente specializzazione funzionale dei diversi muscoli del corpo, rendendoli più adatti a svolgere i loro compiti motori prevalenti. La **plasticità muscolare** è legata principalmente al meccanismo tonico e comporta una modifica strutturale, cioè una variazione della distribuzione percentuale dei tipi cellulari e della massa muscolare. [1]

2.3.1 Fibre muscolari scheletriche

Le fibre muscolari scheletriche sono funzionalmente molto diverse le une dalle altre. La maggior parte delle proprietà contrattili ed energetiche, tra cui forza isometrica, velocità di accorciamento, potenza, consumo di adenosin-trifosfato (ATP) e resistenza alla fatica, variano in un ambito da tre a dieci volte.

2.3.2 Isoforme delle proteine miofibrillari

Il meccanismo base della contrazione muscolare è identico e l'unità contrattile fondamentale, il sarcomero, mostra una grande omogeneità ultrastrutturale non solo in fibre dello stesso muscolo, ma persino in fibre di specie molto diverse, come gli anfibi e i mammiferi. Solo alla fine degli anni Ottanta si è iniziato a comprendere come l'uniformità ultrastrutturale del sarcomero nascondesse una grande eterogeneità molecolare. Sin dalla scoperta dell'esistenza delle isoforme è stato naturale pensare che essa giocasse un ruolo importante nel determinare le differenze funzionali tra fibre scheletriche.

Combinando le diverse isoforme delle proteine miofibrillari è teoricamente possibile assemblare un altissimo numero di tipi diversi di sarcomero e quindi di fibra muscolare. [1]

2.3.3 Architettura muscolare

Si è cominciato a comprendere che la forza e la velocità e la potenza di un muscolo dipendono, oltre che dalla distribuzione dei tipi cellulari (meccanismo *qualitativo*) e dalle dimensioni delle fibre e, quindi, del muscolo stesso (meccanismo *quantitativo*), anche dall'organizzazione delle fibre muscolari in rapporto alle inserzioni tendinee, cioè dall'**architettura muscolare**.

In tutti i muscoli, le fibre sono disposte parallelamente le une alle altre inserendosi individualmente ai tendini, ma è anche noto che la disposizione delle fibre in rapporto alle inserzioni tendinee all'interno di un muscolo non è sempre uguale: nei *muscoli fusiformi* le fibre muscolari sono orientate con il loro asse maggiore parallelamente alla linea immaginaria che collega le inserzioni tendinee; nei *muscoli pennati* l'asse maggiore delle fibre forma un angolo, detto angolo di pennazione, con tale asse. Si parla di due tipi di sezione trasversale di un muscolo: area della *sezione anatomica*, la quale si calcola immaginando di sezionare un muscolo nel punto in cui è più voluminoso, perpendicolarmente all'asse che congiunge le

inserzioni tendinee e area della *sezione fisiologica*. Quest'ultima invece è l'area che si calcola sezionando il muscolo perpendicolarmente all'asse maggiore delle fibre muscolari e corrisponde alla somma della sezione trasversa di tutte le fibre che compongono un muscolo. La forza sviluppata da un muscolo, essendo la somma di tutte le forze sviluppate dalle fibre che lo compongono, dipende dalla sua sezione fisiologica.

L'architettura muscolare determina oltre che al numero di fibre di un muscolo, anche la differenza tra la forza sviluppata e la cosiddetta forza efficace. Quest'ultima rappresenta la forza che agisce efficacemente sui capi articolari ed è quella porzione di forza sviluppata che si esercita nella direzione parallela all'asse che congiunge le inserzioni tendinee. Essa viene espressa dal prodotto tra la forza sviluppata e il coseno dell'angolo di pennazione. Tale angolo nel muscolo fusiforme è zero e quindi la forza sviluppata coincide con quella efficace. Diversamente nel muscolo pennato quanto maggiore è l'angolo di pennazione tanto minore è la forza efficace a parità di forza sviluppata. *In vivo*, a parità di massa e di distribuzione dei tipi cellulari, i muscoli pennati sono più forti dei muscoli fusiformi.

Considerazioni opposte valgono per la **velocità di accorciamento**. A parità di velocità di accorciamento delle fibre e quindi di distribuzione dei tipi cellulari, un muscolo fusiforme è più veloce di un muscolo pennato. [1]

2.3.4 Modificazioni strutturali e funzionali del muscolo scheletrico

L'attività fisica gioca un ruolo funzionale nel modificare le caratteristiche strutturali – massa muscolare e distribuzione dei tipi cellulari – e funzionali – forza, velocità e resistenza alla fatica – del muscolo scheletrico. In questo fenomeno un ruolo cruciale è svolto dai motoneuroni α , la cui modalità di scarica influenza il tipo di modificazioni che si producono.

2.3.5 Effetti dell'allenamento all'esercizio fisico

L'allenamento all'esercizio fisico si ottiene attraverso un sovraccarico funzionale, cioè svolgendo un'attività fisica a un livello di intensità superiore al normale. Esistono due modalità principali di allenamento: l'*allenamento aerobico* (o alla resistenza) e l'*allenamento alla forza*. Il primo mira a migliorare la resistenza alla fatica muscolare e utilizza lunghe e durature sequenze di contrazioni muscolari sottomassimali, esso inoltre determina uno spostamento

verso un fenotipo muscolare lento caratterizzato da bassa velocità di accorciamento e potenza, con alta resistenza alla fatica. Il secondo mira ad aumentare la forza sviluppata da un muscolo e utilizza un limitato numero di contrazioni a intensità molto vicina alla massimale, determina inoltre uno spostamento verso un fenotipo muscolare veloce (caratterizzato da alta velocità di accorciamento e potenza, ma bassa resistenza alla fatica). Mentre l'allenamento alla forza porta una significativa ipertrofia muscolare, l'allenamento aerobico non produce un aumento significativo della massa. L'incremento di massa muscolare legato all'allenamento alla forza ha come conseguenza non solo l'aumento della forza isometrica, ma anche quello della velocità di accorciamento muscolare a parità di carico e l'aumento della potenza, che è il prodotto tra forza e velocità. L'allenamento aerobico ha un chiaro effetto sul metabolismo delle cellule muscolari, aumentando l'attività degli enzimi aerobici. L'allenamento alla forza sembra quindi avere scarse conseguenze sul metabolismo muscolare.

2.3.6 Effetti della diminuzione dell'attività motoria

Una diminuzione dell'attività motoria può verificarsi per cause diverse e ha conseguenze rapide e significative sia sulla massa muscolare, sia sulla distribuzione dei tipi cellulari. Una significativa ipotrofia muscolare con perdita di forza e quindi sulla potenza sviluppata dai muscoli, rende più difficile il movimento e più frequenti le cadute. Questi fenomeni sono particolarmente significativi nei soggetti anziani che di per sé mostrano debolezza muscolare e fragilità ossea. [1]

Capitolo 3

Monitoraggio continuo del glucosio (CGM)

3.1 Principi e problematiche

Oggi giorno non esiste una vera e propria cura per il diabete. Risulta perciò fondamentale l'aspetto del controllo dei livelli glicemici cercando di mantenerli, tramite il monitoraggio, il più vicino possibile a valori euglicemici evitando stati di iper/ipoglicemie. Gli strumenti a disposizione a tale scopo si sono evoluti con il passare del tempo passando dal monitoraggio di un parametro poco accurato come la glicosuria a misure di glicemia plasmatica e interstiziale. Inizialmente si utilizzavano misure del livello del glucosio provenienti dalle urine. Con essi però non era possibile un'accurata valutazione a lungo termine del controllo glicemico in quanto i rilevamenti del livello di glucosio erano saltuari e riflettevano il livello di glucosio plasmatico con molte ore di ritardo rilevandone solo la quantità che superava la soglia renale. Di conseguenza le complicazioni microvascolari e ai reni erano molto frequenti. La seconda era iniziò negli anni '70 con lo sviluppo di metodi che permettevano l'autocontrollo domiciliare della glicemia (in inglese Self Monitoring Blood Glucose, SMBG) prelevando una goccia di sangue dai capillari e con l'introduzione del test HbA1c. In principio, il controllo domiciliare consisteva nell'utilizzo di strisce chimicamente attive che si coloravano in relazione al livello di glucosio presente nella goccia di sangue, fornendone una misura semi-quantitativa; oggi, l'automonitoraggio della glicemia tramite SMBG rappresenta un aspetto fondamentale nella gestione del diabete in quanto è possibile ottenere immediatamente delle misure accurate della glicemia plasmatica grazie all'impiego di analizzatori costituiti da sensori elettrochimici. Come detto precedentemente, il SMBG è una metodologia che permette al malato di diabete di monitorare la glicemia direttamente nella propria casa. Questo sistema consiste nel prelievo di una goccia di sangue a livello capillare solitamente da un dito della mano (Finger Stick) e da un analizzatore che consente la valutazione quantitativa della glicemia dopo pochi istanti. Esso fornisce solamente valori puntuali della glicemia non dando alcuna indicazione né sulla direzione di questo livello (se è in una fase crescente o decrescente) né sulla sua rapidità della variazione risultando insufficiente ad individuare i numerosi episodi di iperglicemia e soprattutto di ipoglicemia che avvengono durante la giornata, inoltre con il SMBG non si può

determinare la variabilità della glicemia che ha un ruolo importante nelle complicazioni a lungo termine causate dal diabete. Quindi, per quanto possano essere frequenti le misurazioni, non forniscono informazioni sul profilo glicemico. Per superare questo grosso limite si sono messi a punto tecniche che consentono di monitorare la glicemia molto frequentemente ovvero sistemi di monitoraggio continuo del glucosio (Continuous Glucose Monitoring, CGM). Questo metodo rappresenta la terza era nella terapia del diabete. Grazie ad una misura di glicemia con risoluzione temporale dell'ordine dei 1-5 minuti è stato possibile intervenire in modo sempre più efficace. I dispositivi CGM forniscono quindi un profilo glicemico "continuo" derivante da una misura glicemica interstiziale con elevata risoluzione temporale (senza l'intervento attivo da parte del paziente) permettendo di mantenere sotto controllo le variazioni della propria glicemia e di ottenere un'ottima gestione del quadro metabolico a lungo termine. La prima generazione dei sistemi CGM permetteva di ottenere il profilo glicemico solo a posteriori con una risoluzione temporale di 5 minuti mentre, i dispositivi più recenti, integrano dei monitor per la visualizzazione real-time sia del livello di glicemia attuale che del suo trend ed è possibile l'impostazione di allarmi per prevenire eventi ipo/iperglicemici. Facendo leva su una tecnologia wireless a radiofrequenze, infatti, i sistemi per il monitoraggio continuo del glucosio sono dotati di un sensore, piccolo e leggero, collegato a un trasmettitore, che invia i dati rilevati dal sensore al microinfusore (oppure a un dispositivo CGM indipendente), per poi "passarli" ad un display su cui poterli visualizzare. Tali dispositivi forniscono informazioni specifiche sui livelli glicemici durante le 24 ore (nonché report integrativi) per un quadro completo dell'andamento glicemico. Il sensore può essere inserito usando un dispositivo automatico fornito insieme al sistema. Grazie al progresso tecnologico, c'è anche l'opportunità di impiantare il dispositivo sottocute (CGM impiantabile) posizionato grazie ad un cerotto biadesivo. Il sensore, che può rimanere in sede per diversi giorni, è in grado di misurare il glucosio nel liquido interstiziale; i dati rilevati inerenti la concentrazione di glucosio vengono convertiti da un trasmettitore smart collegato e inviati, tramite Bluetooth, alla mobile app (che permette di controllare in tempo reale la curva che riguarda l'andamento glicemico nel tempo e, basandosi sulle impostazioni opzionate, emette suoni e vibrazioni di tipo differente prima che i livelli di glucosio giungano a valori eccessivamente elevati o rischiosamente ridotti). Da decenni si parla di Pancreas Artificiale⁴ (PA) per la cura delle persone diabetiche di tipo 1. Tale dispositivo è costituito da tre elementi fondamentali quali un algoritmo di controllo, un microinfusore di insulina e glucagone e un sensore di glucosio. Per ottenere un PA affidabile è indispensabile un'accurata

misura del livello di glucosio infatti, in caso contrario, anche un algoritmo di controllo ottimo non risulterebbe efficace. A tale scopo c'è una continua ricerca e sviluppo di sensori sempre più biocompatibili con caratteristiche di accuratezza migliori. Il limite principale dei sensori CGM è rappresentato proprio dall'accuratezza, che risulta tuttora inferiore al SMBG. Il problema dell'accuratezza per i sensori CGM è rilevante in quanto il deterioramento del sensore genera misure con un forte fattore di errore sistematico che le rendono incompatibili per un sistema closed-loop di controllo della glicemia. Durante l'impiego di questo dispositivo sono richieste quindi frequenti "ricalibrazioni".

I sensori CGM misurano la glicemia nel fluido interstiziale sottocutaneo (ISF) che circonda le cellule. L'ISF trasporta i nutrienti, incluso il glucosio, e funge da corridoio tra i capillari e le cellule. Il glucosio passa dalla circolazione all'ISF tramite la semplice diffusione passiva attraverso l'endotelio dei capillari seguendo il gradiente di concentrazione senza la necessità di trasportatori attivi. Il glucosio è una molecola di piccole dimensioni (180 Da) e possiede un coefficiente di riflessione. La quantità di glucosio interstiziale non dipende solo dalla velocità di diffusione del glucosio dal plasma all'ISF ma anche dalla velocità alla quale le cellule dei tessuti sottocutanei assorbono glucosio. L'assorbimento da parte di alcuni tessuti è accelerato dalla presenza di insulina. Particolare attenzione merita l'intervallo di tempo necessario al glucosio per diffondere dal plasma ai tessuti in quanto rappresenta un ritardo temporale nelle variazioni del livello di glucosio tra plasma e interstizio. Tale ritardo risulta evidente durante le rapide variazioni della glicemia plasmatica.

La grande differenza rispetto al SMBG è proprio la quantità di informazione aggiunta che, per di più, richiede minimi interventi attivi da parte del paziente ed è disponibile anche in momenti della giornata che non sono realisticamente analizzabili con i sistemi tradizionali. [14]

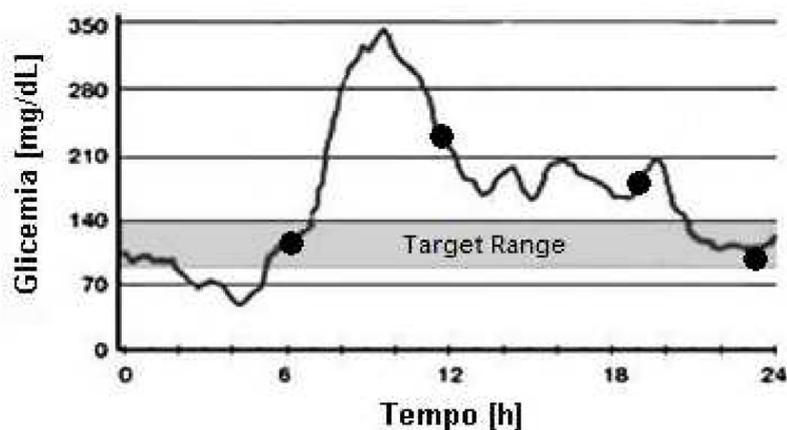


Figura 3.1: Confronto fra un profilo glicemico ottenuto con CGM (riga continua) e le misure puntuali ottenute con SMBG (cerchi pieni).

I sensori CGM, i quali vengono classificati solitamente in base al loro grado di invasività, possono essere usati per avvisare la persona diabetica quando i valori misurati superano le soglie che definiscono il range di normalità della glicemia, cioè quando si è in presenza di situazioni potenzialmente pericolose. Nel momento in cui vengono superati determinati limiti di tempo, tutte le componenti dei dispositivi CGM possono essere sostituite. Grazie alle nuove tecnologie, sono disponibili software che permettono anche di visualizzare diagrammi, report e tabelle dopo aver scaricato i dati. Per essere valutati dal medico che ha in cura il paziente. Questa possibilità risulta particolarmente utile alla notte, quando non è possibile effettuare misure tramite finger stick. Elencati i vantaggi dei dispositivi CGM, vi sono però anche delle barriere che possono limitare il loro impiego. I CGM generano una grande mole di informazione che richiede un'analisi attenta da parte della persona diabetica (è necessario un periodo di educazione all'apparecchio) che deve essere consapevole della presenza di un ritardo nelle misure, effettuate nell'interstizio, rispetto alla glicemia plasmatica a cui è interessata. Oggi i pazienti affetti da diabete possono disporre, in particolare, di due tipologie di dispositivi per il monitoraggio continuo del glucosio (il cui miglioramento tecnologico è in costante evoluzione). Si tratta del CGM in tempo reale e del CGM a rilevazione intermittente (Flash glucose monitoring). Destinati in particolar modo ai pazienti con diabete di tipo 1 – ma fruibili anche da persone con diabete di tipo 2 che assumono insulina – i dispositivi di CGM sono approvati dalle società scientifiche per l'uso negli adulti e adolescenti, e in alcuni casi anche nei bambini. [13]

3.2 CGM ed esercizio fisico nel diabete di tipo 1

L'attività fisica è altamente raccomandata ai pazienti con diabete, i quali molto spesso tendono a condurre uno stile vita sedentario, poiché è noto che tale attività porta a un migliore controllo del glucosio e di altri fattori di rischio metabolico e di una migliore qualità della vita. Nonostante le raccomandazioni, la maggior parte dei pazienti diabetici non riesce a svolgere un'attività fisica regolare. Uno degli obiettivi principali del team medico è trovare metodi migliori per incoraggiare e incentivare l'attività fisica in questi pazienti. La rivoluzione degli smartphone ha portato opportunità completamente nuove per comunicare con i pazienti su base continua e per misurare il movimento, così come altri parametri importanti e vitali. Inoltre ha creato nuove possibilità per aiutare le persone al raggiungimento ai propri obiettivi di attività fisica attraverso il monitoraggio e la comunicazione continui, addizionati a feedback personalizzati. I nuovi mezzi di comunicazione persistenti offerti dagli smartphone, insieme alla capacità di fornire rinforzi ai pazienti, nonché i mezzi quasi immediati per quantificarne l'effetto, hanno un potenziale di miglioramento per la cura del paziente su larga scala. Studi su piccola e larga scala dimostrano come il monitoraggio continuo e la guida personalizzata generata da un computer possano avere un impatto significativo sul comportamento del paziente. A differenza di molti attuali sistemi di medicina elettronica che richiedono l'input del paziente o dell'operatore sanitario, l'uso di un algoritmo automatico può essere applicato a gruppi di soggetti molto ampi e differenti.

Prima dell'uso diffuso del monitoraggio continuo del glucosio (CGM), la conoscenza degli effetti dell'esercizio nel diabete di tipo 1 era limitata al periodo di esercizio, con pochi studi che avevano il budget o la capacità di monitorare i partecipanti durante la notte. Recentemente, il CGM è diventato un punto fermo di molti studi sull'esercizio fisico, consentendo ai ricercatori di osservare l'altrimenti sfuggente periodo post-esercizio tardivo. L'accuratezza del sensore è attualmente considerata adeguata per l'esercizio, che è stato fondamentale per lo sviluppo di sistemi pancreatici a circuito chiuso e artificiali. Fino a quando questi sistemi non saranno perfezionati, il CGM continuerà a fornire informazioni sulle risposte post-esercizio tardive, per assistere i pazienti con T1D nella gestione del loro glucosio e per essere utile come strumento per insegnare alle persone con T1D sull'esercizio.

L'attività fisica e l'esercizio fisico sono una sfida per mantenere la glicemia negli individui con T1D. Dagli anni '80, sono state utilizzate sessioni di test di laboratorio e sul campo per chiarire

le diverse risposte glicemiche a diversi tipi e durate di attività in questa popolazione. I ricercatori ora sanno che le attività aerobiche di varia intensità e durata portano a una diminuzione della glicemia e ad un alto rischio di ipoglicemia, a meno che queste attività non vengano eseguite a digiuno per prima cosa al mattino, dove aumenta sono stati osservati livelli di glucosio nel sangue. Una tendenza simile è stata riscontrata per l'esercizio di resistenza, dove studi effettuati nel pomeriggio hanno osservato cali della glicemia, mentre quelli eseguiti al mattino sono stati associati ad un aumento o nessun effetto sulla concentrazione di glucosio nel sangue. Gli studi hanno anche dimostrato che le attività ad alta intensità (anaerobica) hanno l'effetto opposto sulla glicemia rispetto alle attività aerobiche: se eseguite in breve durata, portano ad un aumento della glicemia e il potenziale per l'iperglicemia post-esercizio negli individui con T1D. [10]

Oltre a fornire informazioni estremamente necessarie sulle tendenze della glicemia post-esercizio associate a diversi tipi e tempi di attività, la tecnologia CGM è stata utilizzata anche per indagare ulteriormente l'impatto di vari aggiustamenti dell'insulina prima dell'esercizio aerobico. Gli studi che hanno coinvolto il CGM hanno anche dimostrato che mentre l'aggiustamento dell'insulina può essere uno strumento utile per la gestione della glicemia, può provocare un aumento indesiderato dell'iperglicemia a meno che anche l'assunzione di carboidrati non sia adeguatamente gestita. Inoltre, la combinazione di aggiustamenti dell'insulina (diminuzione del 75% del bolo pre-esercizio) con l'assunzione di carboidrati a basso indice glicemico consumati come pasto e uno spuntino prima di coricarsi dopo l'esercizio (45 min al 70% del picco di VO₂) produce meno iperglicemia prandiale (rispetto a un pasto ad alto indice glicemico), fornendo anche protezione contro l'ipoglicemia.

Nonostante il CGM abbia fornito ampie informazioni sulle tendenze post-esercizio della glicemia per gli individui con T1D, un approccio "taglia unica" per l'esercizio e l'attività fisica non sarà mai possibile, a causa della grande variabilità e soggettività di tale malattia. È importante notare che tutti gli studi sopra citati sono stati eseguiti utilizzando CGM in cieco, al fine cioè di osservare i comportamenti "normali" dei partecipanti utilizzando strumenti standard di gestione della glicemia. Durante e dopo l'esercizio, tuttavia, il CGM in tempo reale diventa più utile per i pazienti, poiché i sistemi attuali sono dotati di allarmi per avvisare chi lo indossa di una rapida diminuzione della glicemia o dei livelli di glucosio nel sangue che si stanno avvicinando all'ipoglicemia. Sebbene il CGM sia una tecnologia relativamente nuova, la sua implementazione in un contesto pratico e di ricerca ha migliorato il nostro livello di conoscenza

rispetto alle risposte glicemiche post-esercizio. Questa tecnologia ha anche consentito lo sviluppo di protocolli per l'insulina e gli aggiustamenti dietetici che aiutano le persone con T1D a gestire le concentrazioni di glucosio nel sangue durante e dopo l'esercizio. Infine, il miglioramento della tecnologia CGM è stato essenziale per lo sviluppo di sistemi a circuito chiuso, che stanno migliorando la loro capacità di adattarsi allo stress acuto dell'esercizio. L'uso continuato del CGM in ulteriori ricerche consentirà senza dubbio lo sviluppo di ulteriori opzioni di gestione, migliorando la sicurezza complessiva del paziente e la fiducia nell'intraprendere l'esercizio. Da sempre l'esercizio è stato raccomandato come uno dei capisaldi della gestione del diabete. Tuttavia, nel trattamento dei bambini con T1DM un esercizio fisico intenso presenta un dilemma a medici, genitori e pazienti. Da un lato, l'esercizio fisico regolare è incoraggiato nei bambini al fine di migliorare il benessere psicosociale e la salute cardiovascolare, nonché per raggiungere e mantenere il peso corporeo e la composizione corporea ideali. D'altra parte, l'esercizio prolungato può rendere più difficile la regolazione dei livelli di glucosio nel sangue sia durante che dopo il periodo di maggiore attività fisica. La possibilità che periodi prolungati di esercizio aerobico durante il giorno possano aumentare il rischio di grave ipoglicemia durante la notte successiva è una preoccupazione molto comune. Numerosi studi su bambini e adulti hanno dimostrato che la maggior parte degli eventi ipoglicemici gravi si verificano di notte e suggeriscono che tali eventi sono più frequenti dopo giorni di maggiore attività fisica.

3.2.1 Esercizi di aerobica

La maggior parte delle ricerche sull'esercizio fisico negli individui con T1D si è concentrata sull'esercizio aerobico continuo o sul confronto di altre forme di esercizio con questa modalità. L'esercizio aerobico prevede l'uso di sistemi che producono energia aerobicamente per alimentare l'attività e consiste nell'uso prolungato (più di 10 minuti), ritmico e ripetitivo di grandi gruppi muscolari (ad esempio per camminare, fare jogging, andare in bicicletta, nuotare, ecc.). Questo tipo di esercizio è noto per rafforzare i polmoni e il sistema cardiovascolare, migliorare l'agilità mentale, abbreviare i tempi di guarigione, diminuire la pressione sanguigna sistolica e diastolica a riposo e ridurre la rigidità nelle arterie centrali. Utilizzando il CGM per osservare il glucosio nel sangue dopo l'esercizio aerobico, gli studi hanno scoperto che il glucosio nel sangue può aumentare e rimanere elevato per diverse ore dopo l'esercizio. Quando

l'esercizio viene eseguito nel pomeriggio, tuttavia, la diminuzione dei livelli di glucosio nel sangue diverse ore dopo l'esercizio può portare a un rischio elevato di ipoglicemia notturna. Nel contesto dell'esercizio aerobico, il CGM è stato utilizzato anche per dimostrare che l'assunzione di cibo e integratori avrà un impatto sui livelli di glucosio nel sangue dopo l'attività. [10]

3.2.2 Esercizi di resistenza

L'esercizio di resistenza è un'attività eseguita per migliorare la forza muscolare, la resistenza e la potenza. Implica un lavoro muscolare contro una forma di resistenza come un peso o una fascia elastica. Rispetto all'esercizio aerobico, l'esercizio di resistenza ha portato, negli studi effettuati, ad abbassare i livelli di glucosio interstiziale nella quarta e quinta ora dopo l'esercizio. È stata riscontrata anche un'ipoglicemia notturna più frequente ma lieve dopo l'esercizio di resistenza rispetto a quello aerobico. Quando la resistenza e l'esercizio aerobico vengono eseguiti in sequenza da individui con T1D, le tendenze glicemiche notturne possono differire in base a quale modalità è stata eseguita per prima. Sebbene non sia stata trovata alcuna differenza significativa nella frequenza dell'ipoglicemia notturna tra i protocolli, l'esecuzione dell'esercizio aerobico ha inizialmente determinato una tendenza verso una maggiore durata e profondità dell'ipoglicemia durante il notte, misurata dal CGM (area sotto la curva). Armati di queste informazioni, gli individui con T1D sono in grado di cambiare il modo in cui combinano i loro esercizi per soddisfare le difficoltà che affrontano più frequentemente (ipoglicemia o iperglicemia). [10]

Capitolo 4

Analisi dell'impatto dell'esercizio fisico sul controllo glicemico notturno in una popolazione di adolescenti

4.1 Descrizione dei soggetti analizzati

Nel seguente studio è stato esaminato l'effetto dell'esercizio sull'ipoglicemia, ovvero abbassamento del livello di zucchero nel sangue, nei bambini tra i 10 e 18 anni con diabete di tipo 1, ai quali è stato posizionato un sensore Enlite® in platino flessibile nel tessuto sottocutaneo della coscia laterale sinistra o destra, coperto da una medicazione trasparente in grado di misurare il livello di glucosio interstiziale, monitorato da Guardian® REAL-Time (Medtronic®, USA) CGM. Sono stati presi in considerazione casualmente 10 soggetti da un campione originario di 50. Lo studio originario, svolto presso un centro di ricerca clinica, consisteva in due ricoveri, con ordine casuale, della durata di 24 ore ciascuno e separati da una a quattro settimane: uno con una sessione di esercizio di 75 minuti nel tardo pomeriggio (detto "giorno di esercizio") e uno senza esercizio ("giorno sedentario"). Un catetere endovenoso è stato inserito in una vena antecubitale per la raccolta del campione di sangue e in entrambi i giorni, è stato seguito un protocollo standardizzato per il controllo della glicemia. Quest'ultimo prevedeva che, la mattina del giorno dell'esercizio, i soggetti camminassero su un tapis roulant motorizzato per 5-15 minuti per determinare le impostazioni necessarie finalizzate al raggiungimento di una frequenza cardiaca di 140 battiti/minuto, equivalente al 55% di sforzo massimo (VO_2 max). La sessione di allenamento, dalla durata circa di 75 minuti, consisteva in 15 minuti di camminata su un tapis roulant ad una frequenza cardiaca di circa 140 battiti/minuto seguiti da un periodo di riposo di 5 minuti, il tutto ripetuto 3 volte. Durante l'attività fisica i soggetti sono stati monitorati per mezzo di un cardiofrequenzimetro e, se durante l'esercizio la glicemia scendeva al di sotto dei 60 mg/dL, al soggetto venivano somministrati 15-30 g di carboidrati. Solo dopo un'ulteriore verifica del valore glicemico (>70 mg/dL), l'esercizio veniva ripreso. Successivamente alla cena e allo spuntino serale, i soggetti durante la notte venivano monitorati utilizzando un campione endovenoso ogni mezz'ora.

Le misurazioni del glucosio sono state ricavate con il misuratore One-Touch Ultra a tutti i tempi di campionamento, mentre le determinazioni del glucosio sono state effettuate presso il DirecNet Central Biochemistry Laboratory presso l'Università del Minnesota utilizzando un metodo enzimatico esochinasi. [15]

4.2 Descrizione del software GVAP

Il monitoraggio continuo del glucosio (CGM) è diventato uno strumento sempre più studiato, soprattutto per pazienti diabetici e in terapia intensiva. I dati glicemici continui consentono il calcolo di diversi parametri di variabilità glicemica, tuttavia, senza un'applicazione specifica, l'interpretazione dei risultati richiede tempo, utilizzando sforzi estremi. Glycemic Variability Analyzer Program (GVAP), sviluppato in ambiente MATLAB® 2010b, è un affidabile programma ideato per calcolare i parametri più comuni della variabilità glicemica. In questa applicazione l'input principale è costituito dai dati sulla concentrazione di glucosio. Il grafico risultante è costruito da una serie sequenziale di concentrazioni di glucosio a intervalli di 5 minuti, infine, prendendo in considerazione i valori occasionalmente mancanti nei passaggi iniziali, è stato incorporato, ove applicabile, un calcolo dei dati mancanti con interpolazione lineare. Durante l'elaborazione sono stati calcolati i seguenti parametri in base alle loro formule (Tabella 4.1): [11]

Nome	Formula	Significato
CONGA	$\sqrt{\frac{\sum_{t=t_1}^{t_k} (D_t - \bar{D})^2}{k - 1}}$	k = numero di osservazioni dove vi è un'osservazione n ogni 60 minuti
MOOD	$\frac{\sum_{t=t_1}^{t_k} BG_t - BG_{t-1440} }{k}$	k = numero di osservazioni dopo vi è un'osservazione allo stesso tempo 24 h prima (1,440 min)
Avg. AUC high	$\frac{1}{T} \int_0^T (G(t) - TR_H) dt \text{ if } G(t) > TR_H$	G(t) – Funzione tempo-Glucosio TR _H – Target Range-High

		Avg. AUC-H – Esposizione media all’ipoglicemia.
Avg. AUC low	$\frac{1}{T} \int_0^T (TR_L - G(t)) dt \text{ if } G(t) < TR_L$	G(t) – Funzione tempo- Glucosio TR _L – Target Range-Low
MAGE avg	$\sum \frac{\lambda}{n} F \lambda > v$	λ = ampiezza di ogni aumento o diminuzione di glucosio. n = numero di osservazioni. v = escursione significativa.

Tabella 4.1 – Formula per calcolo parametri software GVAP.

4.3 Analisi statistica

Successivamente alla standardizzazione dei dati in conformità all’algoritmo Matlab utilizzato dal software GVAP, i risultati ottenuti sono stati sottoposti ad analisi statistica. Per ogni coppia di vettori, rispettivamente al giorno sedentario e di esercizio e relativi allo stesso paziente (il quale viene identificato da un numero matricola) sono stati eseguiti dei t test appaiati, strumenti utilizzati per valutare se la differenza media tra coppie di misurazioni di una popolazione è o meno uguale a zero.

Dando in input i vettori ricavati dal GVAP (presenti nelle tabelle 4.1 e 4.2) ad un test di normalità detto *Lillietest*, si sono ottenuti risultati in output pari a 0 per una distribuzione risultava normale, pari ad 1 invece in caso contrario. Procedendo per coppie di vettori sono stati calcolati i valori medi delle variabili principali di monitoraggio del glucosio di nostro interesse. Rispettivamente il *ttest* con ambedue distribuzioni normali, calcolando la media dei valori (*mean*), mentre il *sign rank* con almeno uno dei due vettori non normali, calcolando la mediana dei valori. La prima indicata dalla deviazione standard, la seconda da due valori percentili rispettivamente il 25% e il 75% calcolati attraverso la funzione matlab *prctile*.

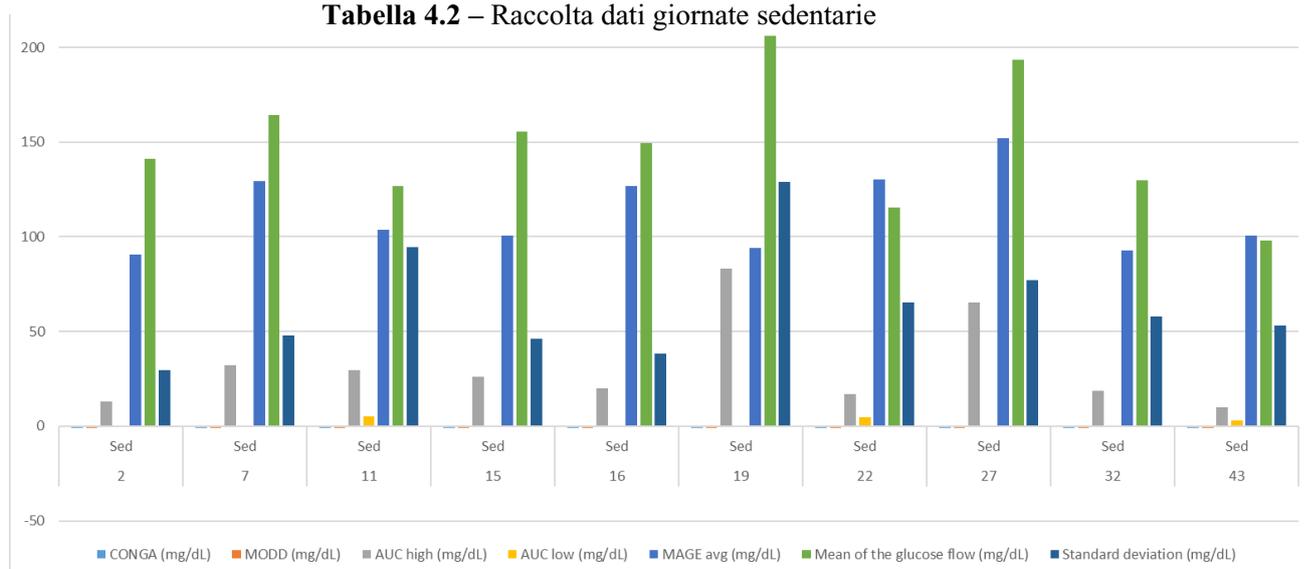
4.4 Risultati

Di seguito riporto i risultati ottenuti dall'analisi dei DataTables relativi ai 10 pazienti presi in considerazione, attraverso l'utilizzo del software GVAP, facendo una distinzione iniziale tra le giornate sedentarie e le giornate relative all'esercizio fisico.

La tabella 4.2 riporta i dati relativi alle giornate di non esercizio condotte da parte dei pazienti con il relativo istogramma:

Paziente	Avg. AUC high (mg/dL)	Avg. AUC low (mg/dL)	MAGE avg (mg/dL)	Mean of the glucose flow (mg/dL)	Standard deviation (mg/dL)
2	13,2	0	90,5	141,2	29,5
7	32,3	0	129,2	164,5	47,7
11	29,5	5	103,5	126,7	94,4
15	26	0	100,8	155,7	46,1
16	19,8	0	126,8	149,4	38,3
19	83,3	0,2	93,9	206	128,9
22	17	4,6	130,2	115,6	65,2
27	65,4	0	152,3	193,5	77,2
32	18,8	0,2	92,8	129,9	58
43	9,9	2,8	100,8	98,2	52,9

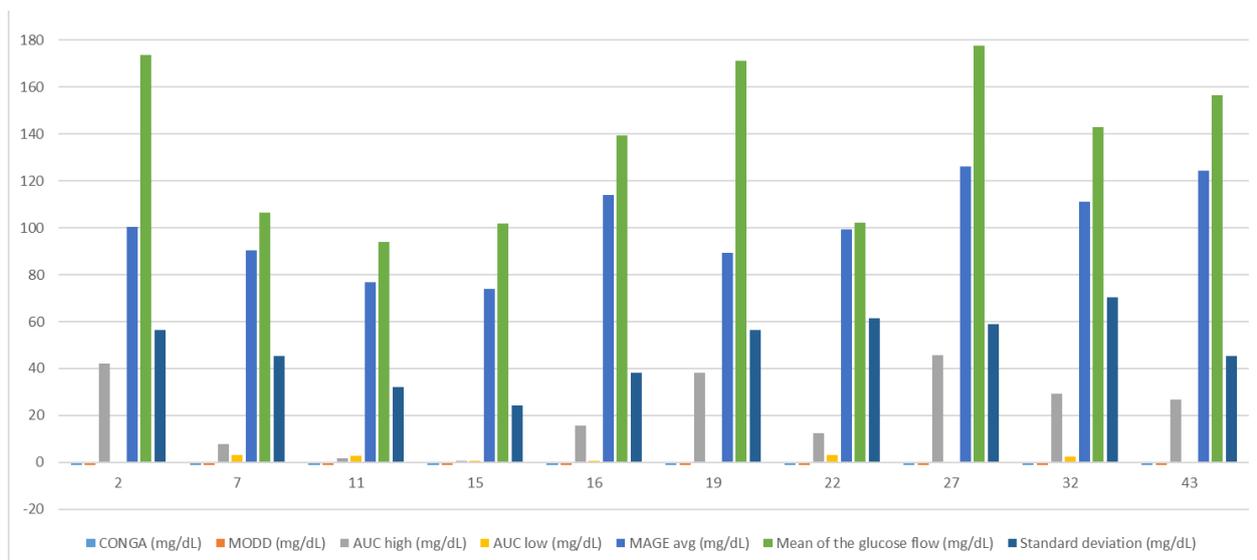
Tabella 4.2 – Raccolta dati giornate sedentarie



Di seguito, invece, sono riportati rispettivamente la tabella 4.3 e il grafico correlato relativi alle giornate d'esercizio condotte dai pazienti presi in esame:

Paziente	UC high (mg/dL)	AUC low (mg/dL)	MAGE avg (mg/dL)	Mean of the glucose flow (mg/dL)	Standard deviation (mg/dL)
2	42	0	100,4	173,6	56,5
7	7,7	3	90,4	106,5	45,2
11	1,6	2,9	76,9	94,1	32,1
15	0,8	0,6	74	101,8	24,2
16	15,5	0,6	114	139,3	38,1
19	38,3	0	89,3	171,1	56,5
22	12,6	3,2	99,3	102,2	61,6
27	45,7	0	126,1	177,6	58,8
32	29,1	2,5	111	142,9	70,2
43	26,9	0	124,3	156,5	45,2

Tabella 4.3 – Raccolta dati giornate d'esercizio.



Riporto, infine, nella tabella 4.4 i risultati finali derivanti dall'analisi statistica sopra citata:

AUC_{high} (mg/dL)	sed	°22.90[17.00;*32.30]
	exe	°21.20[7.70;*38.30]
AUC_{low} (mg/dL)	sed	0.10[0;2.80]
	exe	0.60[0;2.90]
MAGE avg (mg/dL)	sed	°112.08 ± 20.95
	exe	°100.57 ± 18.26
Meanglucoseflow (mg/dL)	sed	148.07 ± 33.54
	exe	136.56 ± 32.98

Tabella 4.4 – Tabella risultati finali.¹

Tale studio si attiene a dei valori standard presenti nel protocollo del software GVAP, riassunti nella tabella 4.5 sottostante, grazie alla quale è possibile fare un confronto statistico accurato dei vari parametri analizzati.

	min	max
CONGA	9	43
MOOD	11.3	90.7
Avg. AUC high	0	27.5
Avg. AUC low	0	48.5
Mage avg.	0	128.3

Tabella 4.5 – Valori statistici di riferimento descrittivi l'accuratezza del GVAP.

¹ Nota: Con il simbolo “*” sono indicati i valori che risultano oltrepassare il range di valori fisiologici. Con il simbolo “°” sono indicati i valori la cui media si avvicina maggiormente ai valori massimi previsti.

4.5 Discussione

I risultati sopra mostrati sono stati ricavati partendo dalla sistemazione, per ogni singolo paziente, dei dati registrati e tabulati in formato Excel in base alla formattazione incline allo standard previsto per il software GVAP utilizzato nella piattaforma Matlab. Affiancati dalla data e orario, relativi alla registrazione del dato, i livelli di glucosio per ogni singolo paziente sono stati separati e differenziati nelle giornate sedentarie e d'esercizio in file distinti in modo da poter confrontare grafici e valori risultanti dal programma. Delle osservazioni qualitative e quantitative sono state possibili anche grazie ai grafici derivanti dall'algoritmo implementando il software sulla piattaforma Matlab. Queste, infatti, prendono il nome di *Glucose curve* e *MAGE curve*, entrambe esprimono il flusso di glucosio nel sangue (mg/dL) in funzione del tempo (h). La prima discontinua vede rappresentati con precisione e raffigurati con dei quadratini verdi, i valori tabulati, mentre la seconda risulta essere un'approssimazione della prima, continua e in grado di, attraverso l'uso di segmenti congiunti, permettere uno studio più preciso della funzione risultante e dei valori di massimo e di minimo relativi al flusso di glucosio.

Le prime due colonne, relative ai parametri AUC high e low, prendono in considerazione le aree rispettivamente sopra e sotto i grafici sopradescritti nell'intervallo target. Solo in un caso su 10 osservati si ricade fuori dai normali limiti standardizzati. Altro parametro preso in considerazione è il MAGE (acronimo dell'inglese "Mean Amplitude of Glycemic Excursions"), il quale mostra conformità con i valori statistici già esistenti, in particolare nella maggior parte dei pazienti si hanno valori superiori che mostrano uno scarto di circa 10 mg/dL tra le giornate sedentarie, con dati più elevati, e quelle di esercizio. Il parametro del *Mean glucose flow* rileva e conferma quanto detto in precedenza per gli altri elementi dell'analisi, ovvero nelle giornate sedentarie i valori di flusso medio di glucosio risultano di gran lunga superiori rispetto a quelli relativi alle giornate d'esercizio. I valori medi di glucosio nel sangue si aggirano, in un individuo sano, in un range tra i 70 e i 100 mg/ml, perciò in entrambe le giornate considerate il flusso medio di glucosio risulta ben sopra la media e, nonostante un lieve miglioramento registrato successivamente allo svolgersi dell'attività fisica, tale valore risulta comunque elevato e caratterizzante la presenza della malattia nel giovane. Tale parametro, infatti, a differenza dei precedenti, i quali si mostravano conformi allo standard, chiarisce e sottolinea la

necessità di intervento al fine di migliorare e raggiungere i valori normali fisiologici di glucosio nel sangue.

Infine l'ultima colonna contiene i valori di deviazione standard, i quali però, a differenza degli antecedenti, non mostrano avere una correlazione ben precisa, né regolarità, con gli studi fatti forse ad indicare una ancora non precisione del software o nella registrazione di dati da parte del dispositivo. Dalla tabella 4.4 si rilevano differenze statisticamente significate solo per i parametri MAGE avg e Meanglucoseflow, confermando valori più elevati nelle giornate sedentarie e minori nelle giornate d'esercizio e rilevando quindi uno scarto per entrambi i parametri di circa ± 12 mg/dL. Divario che risulta quasi irrilevante per i primi due parametri quali AUC high e low, per i quali si ha una differenza statistica nel primo caso di circa ± 1.70 mg/dL, in cui il dato rilevante si presenta nella giornata sedentaria, e nel secondo caso di circa ± 0.50 mg/dL, in cui il valore maggiore, in complementarietà al precedente, si registra nella giornata di esercizio.

Conclusione

Il seguente studio è stato condotto per definire più attentamente l'effetto dell'esercizio fisico sul rischio relativo di ipoglicemia (ovvero livelli di glicemia inferiori al 60 mg/dl) in un campione di 10 ragazzi, presi da una popolazione originaria di 50 individui identificabili attraverso un codice paziente. È stato utilizzato un disegno incrociato attentamente controllato che prevedeva un protocollo di esercizio supervisionato e standardizzato per confrontare la frequenza dell'ipoglicemia notturna dopo l'esercizio pomeridiano con quella successiva a una giornata sedentaria. Per poter verificare la tesi iniziale ed esaminare l'effetto di per sé rischioso e rilevante dell'ipoglicemia notturna dell'esercizio, sono state ripetute identiche e inalterate le procedure di uso e somministrazione di insulina sia nelle giornate di esercizio che in quelle sedentarie. Sono poi stati presi in considerazione, in entrambe le giornate, ad intervalli di 5 minuti i dati rilevati dal dispositivo sul valore del glucosio nel sangue e, messi in ordine, inseriti all'interno dell'algoritmo del programma analizzato e i grafici risultanti hanno rilevato una notevole differenza e miglioramento nei valori registrati durante le giornate di esercizio rispetto alle giornate sedentarie. Seppur entro i limiti fisiologici relativi ai singoli parametri, i dati dimostrano infatti come sia frequente, anche dopo giornate sedentarie, il verificarsi di episodi di ipoglicemia notturna. Ciò può riguardare gli effetti negativi del sonno profondo sulle risposte ormonali protettive e controregolatorie all'ipoglicemia. Sebbene in fase di verifica, diversi studi dimostrano come un singolo periodo di esercizio possa aumentare il trasporto di glucosio nel tessuto muscolare scheletrico nei soggetti diabetici e non. Pertanto, la maggiore frequenza e entità dell'ipoglicemia osservata nei nostri soggetti nelle notti successive all'esercizio dipende probabilmente non solo dall'insulina somministrata durante la notte, ma anche dall'aumentata attività di trasporto del glucosio insulino-indipendente innescata da intense contrazioni muscolari molte ore prima. L'iperglicemia (ovvero valori di glicemia superiori a 110 mg/dl) risulta più comune, invece, durante la notte sedentaria e si registrano livelli di glucosio più bassi per molte ore dopo l'esercizio nel giorno suddetto rispetto al giorno sedentario. In conclusione i risultati di questo studio supportano l'osservazione clinica ben riconosciuta che l'esercizio apporta beneficio nell'abbassare i livelli di glucosio plasmatico sia durante che dopo l'esercizio nei bambini con diabete di tipo 1, nonostante i parametri relativi al *Mean glucose flow* non siano del tutto incoraggianti nella giornata di esercizio rispetto a quelli registrati nella giornata sedentaria, essi risultano migliori in quanto leggermente inferiori seppur lontani dal range

fisiologici di salute per l'individuo. Si può perciò affermare che il paziente risulta giovare dell'attività fisica e dei suoi effetti, in grado di abbassare e minimizzare le elevate escursioni glicemiche nel sangue durante l'arco della giornata. Risulta perciò altamente consigliabile, oltre che salutare, effettuare e monitorare l'attività fisica soprattutto in soggetti critici e affetti da DMT1 a partire dai primi anni di età in modo da apportare beneficio nel corso degli anni a venire.

Bibliografia

- [1] FISILOGIA MEDICA – Seconda edizione – Volume 2, Autori vari a cura di Fiorenzo Conti 2010 Edi.Ermes s.r.l. – Milano;
- [2] Dispense digitali
<https://www.scienzemotoriesportesalute.unifi.it/upload/sub/didattica/materiale-di-supporto-alla-didattica/fisiolglicdiabete.pdf> ;
- [3] Sito Web <https://www.humanitas.it/malattie/diabete/> ;
- [4] Sito Web <https://www.siditalia.it/divulgazione/conoscere-il-diabete> ;
- [5] McPhee JS, French DP, Jackson D, Nazroo J, Pendleton N, Degens H. “Physical activity in older age: perspectives for healthy ageing and frailty ”, Physical activity in older age: perspectives for healthy ageing and frailty. Biogerontology. 06.2016;
- [6] Houlder SK, Yardley JE “Continuous Glucose Monitoring and Exercise in Type 1 Diabetes: Past, Present and Future”, Continuous Glucose Monitoring and Exercise in Type 1 Diabetes: Past, Present and Future. Biosensors (Basel). 03.08.2018;
- [7] Giada Toni, Maria Giulia Berioli, Laura Cerquiglini, Giulia Ceccarini, Ursula Grohmann, Nicola Principi, and Susanna Esposito. “Disturbi alimentari e sintomi alimentari disordinati negli adolescenti con diabete di tipo 1”, 17.08.2017;
- [8] Aaron Kandola, Garcia Ashdown-Franks, Joshua Hendrikse, Catherine M. Sabiston, Brendon Stubbs. “Attività fisica e depressione: verso la comprensione dei meccanismi antidepressivi dell'attività fisica”. 13.07.2015;
- [9] Massimo Canorro. “CGM, i sistemi di monitoraggio in continuo della glicemia”. Pubblicato il 06.11.20, aggiornato il 02.08.21;
- [10] Tesi di laurea specialistica in Ingegneria Biomedica, dipartimento di Ingegneria dell’Informazione (Università degli studi di Padova, Facoltà di Ingegneria), Laureando Alessandro Prendin, anno accademico 2009/2010 “SVILUPPO E VALIDAZIONE DI NUOVI METODI PER LA RICALIBRAZIONE ON-LINE DEL SEGNALE DI MONITORAGGIO CONTINUO DEL GLUCOSIO”;

- [11] Gábor Marics , Zsófia Lendvai , Csaba Lodi , Levente Koncz , Dávid Zakarias , György Schuster , Borbala Mikos , Csaba Hermann , Attila J Szabo ,e Péter Tóth-Hejn. Evaluation of an open access software for calculating glucose variability parameters of a continuous glucose monitoring system applied at pediatric intensive care unit. 2015 Apr 24.

Ringraziamenti

Ringrazio in un primo momento i miei genitori, mia madre Rita, la quale mi ha sostenuto in questo percorso di studi ed incoraggiato nella quotidianità, mio padre Raoul, che grazie alla sua professione di medico mi ha indirizzato ad intraprendere una carriera che potesse completare il suo lavoro, mia nonna Pina, che oltre ad essere un esempio per me è sempre stata un punto di appoggio, sicurezza e stabilità. Ringrazio le mie amiche dai tempi dell'infanzia, che nonostante la lontananza e le diverse strade intraprese mi hanno supportato e aiutato nei momenti più difficili. Un ringraziamento va anche alle nuove conoscenze fatte sin dal primo anno universitario, con le quali ho condiviso vittorie, soddisfazioni ed importanti traguardi. Volevo inoltre dire grazie ai professori avuti in questi anni, i quali, ciascuno con i propri metodi, sono stati in grado di stimolare in noi alunni la voglia di apprendere e andare avanti nonostante le difficoltà che il percorso e la situazione degli ultimi anni ci hanno presentato, inoltre, con la loro disponibilità, hanno reso minimi la distanza tanto temuta tra alunno ed insegnante, pur mantenendo il dovuto rispetto professionale. Infine, voglio ringraziare me stessa, che nonostante gli ostacoli mostratimi in questo percorso, ho sempre mantenuto la testa alta e affrontato ogni tipo di problema riuscendo a trovare la soluzione rimboccandomi le maniche, ho mostrato impegno e dedizione, curiosità e testardaggine. Qualità quest'ultime che rappresentano il mio essere e che negli anni si sono dimostrate un monito per credere nelle scelte fatte.

