



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO**

**Scuola di Medicina**

**Dipartimento Scienze Chirurgiche**

**CORSO DI LAUREA IN FISIOTERAPIA**

**PROGETTO SPERIMENTALE DI VALUTAZIONE NELLA GESTIONE  
DELL'ATTIVITA' FISICA IN AMBIENTE MONTANO E  
DELL'AUTONOMIA NELLA GESTIONE DELL'INSULINOTERAPIA IN  
UN GRUPPO DI ADOLESCENTI AFFETTI DA DIABETE TIPO I**

**EXPERIMENTAL PROJECT OF EVALUATION IN THE MANAGEMENT  
OF PHYSICAL ACTIVITY IN MOUNTAIN ENVIRONMENT AND  
AUTONOMY IN THE MANAGEMENT OF INSULIN THERAPY IN A  
GROUP OF ADOLESCENTS WITH TYPE I DIABETES**

**Relatrice:**

**Dott.ssa Paola Imazio**

**Candidato:**

**Matteo Tartaglino**

**Anno Accademico 2017/2018**

<b>INTRODUZIONE.....</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>2</b>
<b>ABSTRACT (Inglese).....</b>	<b>3</b>
<b>CAPITOLO 1: IL DIABETE MELLITO DI TIPO I.....</b>	<b>4</b>
<b>1.1 Anatomia.....</b>	<b>4</b>
<b>1.2 L’insulina.....</b>	<b>5</b>
<b>1.3 L’omeostasi del glucosio.....</b>	<b>6</b>
<b>1.4 La classificazione dei tipi di diabete.....</b>	<b>8</b>
<b>1.5 La diagnosi di diabete.....</b>	<b>11</b>
<b>1.6 Le fasi cliniche del diabete mellito.....</b>	<b>12</b>
<b>1.7 Epidemiologia del diabete mellito in età pediatrica.....</b>	<b>14</b>
<b>CAPITOLO 2: TRATTAMENTO E TERAPIA DEL DIABETE MELLITO DI TIPO I.....</b>	<b>17</b>
<b>2.1 La terapia insulinica.....</b>	<b>17</b>
<b>2.2 Il fabbisogno insulinico durante la pubertà.....</b>	<b>20</b>
<b>2.3 Metodi e sedi di somministrazione dell’insulina.....</b>	<b>21</b>
<b>2.4 Le complicanze di tipo acuto.....</b>	<b>23</b>
<b>2.5 Le complicanze di tipo cronico.....</b>	<b>26</b>
<b>CAPITOLO 4: L’ATTIVITA’ FISICA E IL DIABETE.....</b>	<b>28</b>
<b>4.1 Tipi di attività fisica.....</b>	<b>30</b>
<b>4.2 La risposta metabolica all’esercizio fisico.....</b>	<b>31</b>
<b>4.3 Il livello di attività fisica nelle persone diabetiche.....</b>	<b>32</b>
<b>4.4 I fattori determinanti la risposta glicemica.....</b>	<b>33</b>
<b>4.5 Il rischio d’ipoglicemia associato all’esercizio fisico.....</b>	<b>34</b>
<b>4.6 L’effetto del lavoro anaerobico sull’ipoglicemia.....</b>	<b>35</b>
<b>4.7 HIIT.....</b>	<b>36</b>
<b>4.8 La scala GAS.....</b>	<b>40</b>

<b>CAPITOLO 5: IL PROGETTO DIAB3KING.....</b>	<b>42</b>
<b>Materiali e metodi.....</b>	<b>42</b>
<b>Risultati.....</b>	<b>45</b>
<b>Discussione.....</b>	<b>49</b>
<b>Conclusioni.....</b>	<b>51</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>52</b>



## **INTRODUZIONE**

La decisione di affrontare il tema dell'attività fisica correlata alla patologia diabetica in età pediatrica è nata da una sinergia instauratasi tra l'Università di Torino, l'Associazione JADA (Associazione Diabetici Alessandria *Junior*) di Alessandria e le sezioni CAI di Alessandria, Cuneo e Torino.

Grazie al Dottor Fontana mi è stata data l'opportunità di partecipare all'edizione 2018 del progetto Diab3king come parte dello *staff* sanitario, in qualità di fisioterapista. Il progetto Diab3king consiste nel coinvolgere ragazzi con diagnosi di diabete mellito di tipo 1 in periodi di attività fisica in ambiente montano senza l'accompagnamento da parte dei genitori.

La meta dell'edizione di quest'anno è stata la valle Gesso, in parte facente parte del Parco naturale delle Alpi Marittime, un tempo riserva di caccia dei re di Casa Savoia e oggi l'area protetta più grande del Piemonte.

Per l'intera durata dei tre giorni del progetto i ragazzi hanno potuto provare l'esperienza della gestione autonoma dell'insulinoterapia, complicata dalla lunga durata dell'esercizio fisico di tipo aerobico prevista dal percorso. Con la possibilità di proporre un sessione d'esercizio fisico ad alta intensità a fine giornata è stato possibile effettuare una valutazione sulla media glicemica, sul numero di eventi ipoglicemici e sul fabbisogno insulinico richiesto durante l'intera durata del progetto. La proposta, accettata pienamente inizialmente da parte del resto dello *staff* sanitario, è stata successivamente colta con curiosità ed entusiasmo successivamente anche da parte dei ragazzi.

## **ABSTRACT**

**Disegno di studio:** Studio sperimentale

**Introduzione:** Il diabete mellito di tipo I è una sindrome metabolica cronica caratterizzata da uno stato d'iperglicemia e altri sintomi associati che può interferire con il mantenimento di un regolare livello d'attività fisica nel caso in cui non si adottino le corrette precauzioni. Nonostante i numerosi benefici derivanti, in seguito a un prolungato esercizio di tipo aerobico il rischio di sviluppare ipoglicemia è molto frequente. La possibilità di eseguire un breve lavoro di tipo anaerobico al termine di una sessione aerobica è quindi stata presa in considerazione in recenti studi al fine di contrastare la caduta del valore glicemico.

**Materiali e metodi:** Sono stati coinvolti nello studio 13 ragazzi con un'età media di  $15.2 \pm 2.1$  anni, BMI medio  $21.0 \pm 2.6$  kg/m<sup>2</sup> e durata del diabete mellito media di  $7.1 \pm 4.6$  anni esenti da complicanze diabete correlate. Al termine di ognuna delle tre giornate di trekking in ambiente montano i ragazzi hanno svolto un protocollo d'HIIT secondo Tabata, sebbene alla fine del secondo giorno non sia stato possibile. Sono quindi stati valutati la variazione del valore glicemico e del fabbisogno insulinico di ognuno dei partecipanti rispetto alla partenza ed il numero di eventi ipoglicemici che si sono verificati durante il progetto per mezzo della scala GAS.

**Risultati:** Sette ragazzi hanno riportato una diminuzione della glicemia media dei tre giorni del progetto se confrontata al valore medio dei tre giorni precedenti. Il fabbisogno insulinico si è ridotto in undici ragazzi (valore -1 tre casi, 0 tre casi, +1 cinque casi, +2 tre casi). Inoltre, il primo giorno si sono verificati sei eventi ipoglicemici mentre il secondo e il terzo giorno dieci ciascuno.

**Discussione:** Non si è potuto assistere ad un miglioramento significativo nella variazione della glicemia media nonostante il dispendio fisico di tipo aerobico dato dalla durata del trekking. Nel caso del numero degli eventi ipoglicemici, si è potuto assistere ad un aumento dei casi in seconda giornata in cui non è stato effettuato il protocollo HIIT mentre non sono diminuiti nel corso della terza giornata, secondo quanto ci potesse aspettare per effetto degli ormoni contro-regolatori. Al contrario, è stato raggiunto pienamente l'obiettivo della riduzione del fabbisogno insulinico preposto per mezzo della scala GAS in undici ragazzi su tredici.

## **ABSTRACT**

**Study design:** Experimental study

**Background:** Type I diabetes mellitus is a chronic metabolic syndrome characterized by a state of hyperglycaemia and other associated symptoms that may interfere with maintaining a regular level of physical activity if proper precautions are not taken. Despite the numerous benefits resulting from prolonged aerobic exercise, the risk of developing hypoglycaemia is very frequent. The possibility of performing a short burst of anaerobic work at the end of an aerobic session has therefore been considered in recent studies in order to counteract the fall in the glycemic value.

**Methods:** Thirteen adolescents free from any diabetes-related complications were involved in the study with a mean age of  $15.2 \pm 2.1$  years, BMI  $21.0 \pm 2.6$  kg/m<sup>2</sup> and diabetes duration  $7.1 \pm 4.6$  years. At the end of each of the three days of trekking in a mountain environment, the adolescents took part in a HIIT protocol according to the Tabata scheme, although at the end of the second day it wasn't possible. It has been evaluated the variation in the glycemic value and insulin requirements of each of the participants compared to the starting value, the number of hypoglycaemic events that occurred during the project were evaluated through the GAS scale.

**Results:** Seven adolescents reported a decrease in the mean glycemic value during the three days of the project compared to the mean value of the previous three days. The insulin requirement was reduced in eleven boys (value -1 three cases, 0 three cases, +1 five cases, +2 three cases). Furthermore, on the first day there were six hypoglycemic events, while the second and third days ten each.

**Discussion:** There was no significant improvement in the change of the mean glycemic value despite the aerobic physical activity. Considering the number of hypoglycemic events, we could see an increase in the cases on the second day in which the HIIT protocol was not performed while they didn't decrease during the third day, according to what could be expected due to the effect of counterregulatory hormones. On the other side, the goal involving the reduction of the insulin requirements through the GAS scale has been achieved in eleven adolescents out of thirteen.

## 1. IL DIABETE MELLITO DI TIPO I

Il diabete mellito in età pediatrica viene definito come una sindrome metabolica cronica, la cui manifestazione principale è l'iperglicemia provocata da un'insufficiente secrezione insulinica, da un difetto della sua azione o da entrambi i fattori.<sup>[1]</sup> Si tratta di un gruppo di disordini eterogenei dal punto di vista eziologico, patogenetico e clinico al punto che la definizione di diabete mellito è profondamente mutata negli ultimi anni. Alla più frequente forma autoimmune di diabete mellito di tipo I, si affiancano, sempre più numerosamente altre forme di diabete che possono interessare l'età evolutiva: poter differenziare queste forme risulta importante per le differenti implicazioni terapeutiche ed educazionali che ne derivano.

Il diabete mellito è quindi una patologia cronica caratterizzata dall'aumento della concentrazione di glucosio nel sangue, il cui valore di misura prende il nome di glicemia.

Nei soggetti sani, che conducono una vita regolare e con un'alimentazione corretta, generalmente nell'arco della giornata i valori della glicemia si mantengono tra i 60 e i 130 mg/dl.

A digiuno, i valori glicemici possono variare solitamente dai 70 ai 100 mg/dl.<sup>[2]</sup>

Questi valori vengono mantenuti grazie alla complessa interazione derivante dall'alimentazione, all'attività fisica e all'azione degli ormoni insulina e glucagone.

### 1.1 Anatomia

Il pancreas è una grande ghiandola di colorito tra il grigio e il roseo annessa al canale alimentare, posto in sede retroperitoneale a livello di L1-L2, è lungo circa 15 cm ed ha un peso di 60 g.

Nella ghiandola si distingue una componente esocrina, rappresentata dagli acini, deputata alla secrezione di enzimi digestivi (il succo pancreatico) e una componente endocrina (le isole di *Langerhans*) al suo interno dispersa, organizzata in microscopici aggregati sferoidali, deputata alla produzione di ormoni di natura proteica. In ogni isola pancreatica sono contenuti quattro tipi principali di cellule: le cellule  $\alpha$  (il 15-20 % del totale) circa secernenti glucagone, le cellule  $\beta$  (le più numerose, circa il 70 %) secernenti insulina e amilina, le cellule  $\delta$  (non superano mai

il 10 %) secernenti somatostatina ed infine le cellule PP secernenti polipeptide pancreatico.

## 1.2 L'insulina

L'insulina è una molecola proteica fondamentale nel controllo del metabolismo intermedio. Ha una profonda influenza sul metabolismo dei carboidrati e dei lipidi e anche una certa influenza sul metabolismo delle proteine e dei minerali.

Il meccanismo attraverso il quale il glucosio influenza la secrezione d'insulina sfrutta il *carrier* di membrana del glucosio GLUT2 che ne aumenta i livelli di concentrazione all'interno delle cellule  $\beta$  del pancreas portando in seguito a diverse reazioni chimiche intracellulari all'esocitosi dei granuli contenenti insulina. Il numero di granuli rilasciati e, quindi, la quantità d'insulina secreta sono proporzionali all'intensità della stimolazione. La liberazione dell'ormone causata dall'aumento della glicemia dopo un pasto ha un andamento bifasico: dopo un primo picco della durata di qualche minuto, si osserva un secondo aumento, maggiore e più prolungato, conseguente al rilascio di granuli di riserva.

L'insulina circola nel plasma in forma libera, ha un'emivita breve (circa sei minuti) e viene rimossa in primo luogo da fegato e reni.

Essa agisce sulle cellule bersaglio legandosi a recettori di membrana: il legame con il recettore avvia una serie di reazioni intracellulari che provocano modificazioni dell'attività delle cellule, diverse secondo il tipo di cellula bersaglio: espressione sulla membrana del *carrier* per il glucosio GLUT4, sintesi di alcuni enzimi e inibizione di altri, replicazione e differenziamento cellulare.

In generale, l'insulina prodotta dopo un pasto, quando il livello di nutrienti assorbiti dall'intestino è elevato, ha effetto anabolizzante promuovendone il loro utilizzo immediato e successivamente il loro deposito.

A livello del tessuto muscolare e del tessuto adiposo l'insulina rende possibile la captazione del glucosio circolante provocando l'inserimento nella membrana delle cellule della proteina trasportatrice di glucosio GLUT4 senza la quale queste non sono in grado di assumere il glucosio. Le cellule nervose, invece, possono utilizzare il glucosio anche durante il digiuno, quando la glicemia è tanto bassa da non stimolare la secrezione di insulina, poiché sono dotate di trasportatori di glucosio

(GLUT1 e GLUT3) non insulino-dipendenti. Ciò è molto importante, poiché le cellule nervose possono utilizzare soltanto glucosio come substrato metabolico.

Il glucosio che non entra immediatamente nel processo catabolico per la produzione di energia viene immagazzinato per un uso successivo esercitando così un notevole effetto sul metabolismo lipidico e proteico, ad esso strettamente collegati.

L'azione dell'insulina si può diversificare a livello dei diversi tessuti su cui agisce:

- Nel muscolo aumenta la glicogenosintesi e inibisce la glicogenolisi: il glucosio in eccesso viene infatti conservato come riserva energetica e trasformato in glicogeno in una quantità limitata, stimola la ricezione degli aminoacidi e la sintesi proteica e inibisce la captazione degli acidi grassi e la lipolisi.
- Nel tessuto adiposo stimola la sintesi di trigliceridi e inibisce la lipolisi, dato che l'utilizzo dei grassi come fonte energetica diminuisce, le molecole di grasso vengono immagazzinate sotto forma di trigliceridi.
- Nel fegato aumenta la glicogeno sintesi e inibisce la glicogenolisi; stimola la captazione degli aminoacidi, ma inibisce la gluconeogenesi: essendo disponibile molto glucosio la sua sintesi a partire dalle proteine viene diminuita e gli aminoacidi vengono utilizzati per sintetizzare le proteine; aumenta la lipogenesi e la sintesi di trigliceridi: una volta ristabilite le riserve di glicogeno epatico, il glucosio in eccesso viene convertito in acidi grassi per poi essere sintetizzati trigliceridi.

Oltre a queste azioni, l'insulina ha un importante ruolo nella regolazione del comportamento alimentare, agendo a livello dell'ipotalamo dove promuove la sensazione di sazietà. Infine, per il suo effetto trofico su tutti i tessuti, nei quali aumenta la velocità di replicazione cellulare e promuove il differenziamento, svolge un'azione sinergica a quella del GH indispensabile per il normale accrescimento.<sup>[3]</sup>

### **1.3 L'omeostasi del glucosio**

Durante la giornata vi sono fluttuazioni nei livelli della glicemia in relazione all'attività metabolica e soprattutto all'assunzione dei pasti, ma nel soggetto normale le oscillazioni vengono rapidamente corrette grazie all'attività di numerosi ormoni, principalmente dall'insulina e dal glucagone, a loro volta modulati dal sistema

nervoso centrale. Lontano dai pasti, ai normali valori di glicemia a digiuno, la maggior parte delle cellule dell'organismo (muscolari e adipose) non può utilizzare il glucosio circolante perché manca del trasportatore di membrana necessario per captarlo e utilizza come substrato metabolico gli acidi grassi liberati dai depositi di trigliceridi del tessuto adiposo. Il glucosio circolante viene invece continuamente utilizzato per le reazioni metaboliche del tessuto nervoso, che non è in grado di utilizzare altri substrati energetici. Il glucosio utilizzato viene continuamente rimpiazzato da nuove molecole del monosaccaride, prodotte nel fegato attingendo ai depositi di glicogeno (per glicogenolisi) e utilizzando aminoacidi (gluconeogenesi), per assicurare che il contenuto plasmatico si mantenga adeguato, evitando alterazioni nervose e danni alle strutture encefaliche. Questa situazione è mantenuta dall'azione del glucagone e di altri ormoni iperglicemizzanti (adrenalina, cortisolo, GH), i cui livelli plasmatici sono elevati lontano dai pasti.

Dopo un pasto, non appena la glicemia inizia ad aumentare (intorno ai 150 mg/dl) per l'ingresso nel sangue del glucosio le cellule  $\beta$  vengono stimulate a secernere insulina, la cui concentrazione plasmatica aumenta parallelamente alla glicemia, mentre la secrezione di glucagone viene inibita.

Per effetto dell'insulina, la glicemia torna al valore normale entro due ore circa. L'insulina, infatti, permette che il glucosio entri nelle cellule epatiche e adipose, fornendole del necessario trasportatore, e sposta il glucosio (e gli altri nutrienti, che abbondano in questa fase) nei depositi energetici, stimolando la sintesi di glicogeno, di trigliceridi e delle proteine. I due ormoni pancreatici, quindi, agiscono in un circuito a *feedback* finalizzato a mantenere costante la glicemia: quando la glicemia aumenta viene inibita la secrezione di glucagone e stimolata quella dell'insulina, che riduce la glicemia, con conseguente inibizione della secrezione di insulina e stimolazione di quella del glucagone.<sup>[4]</sup>

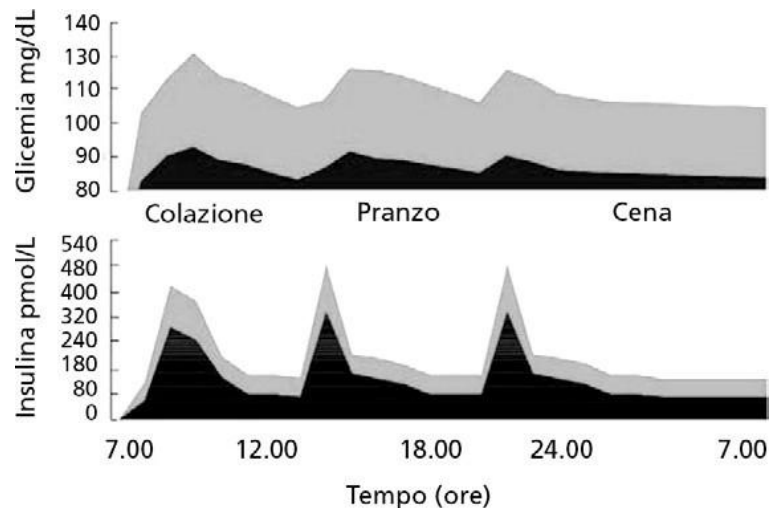


Figura I

#### 1.4 La classificazione dei tipi di diabete

##### *Diabete mellito di tipo I*

Un tempo chiamato diabete mellito insulino-dipendente (IDDM) o diabete giovanile, il diabete mellito di tipo I è una malattia cronica autoimmune caratterizzato da livelli minimi o assenti d'insulina prodotta in via endogena e dalla dipendenza d'insulina esogena al fine di prevenire la chetoacidosi diabetica, una complicazione acuta e potenzialmente mortale.

Nel diabete di tipo I si verifica una progressiva e selettiva distruzione delle cellule  $\beta$  del pancreas endocrino con conseguente stato di deficit d'insulina determinata da meccanismi autoimmuni nei quali sono coinvolti fattori genetici ed ambientali. Dalle evidenze scientifiche attualmente a disposizione risulta l'esistenza di soggetti geneticamente predisposti a sviluppare malattie autoimmuni (e quindi anche il diabete di tipo I), ma è necessario l'avvenire di altre concause affinché la patologia si sviluppi.

All'interno dei fattori genetici nel determinismo della malattia ricoprono un ruolo importante la familiarità della malattia, l'associazione con antigeni di istocompatibilità (HLA) ed infine la presenza di possibili geni candidati a conferire maggiore suscettibilità ad insulti ambientali.<sup>[5]</sup>

Per quanto riguarda i fattori ambientali i maggiori indiziati per ricoprire un'importante ruolo nella patogenesi sono in ordine infezioni virali (in primo piano il

genere degli enterovirus)<sup>[6]</sup>, dieta alimentare (consumo di latte vaccino e deficit di vitamina D)<sup>[7]</sup> e tossine.

La principale conseguenza della patologia è quindi rappresentata da valori anomali della glicemia.

Il sistema immunitario che si auto-attiva nei confronti del pancreas endocrino in pazienti con diabete di tipo I, può in una piccola percentuale di casi attivarsi anche contro altri organi. In alcuni studi è stato possibile osservare che un numero minimo di pazienti con diabete tipo I è affetto anche da celiachia o da tiroidite autoimmune.

Riguarda circa il 10 % dei casi di diabete nel mondo (il 94 % nella fascia d'età pediatrica) e si riscontra una frequenza d'esordio maggiore nella fascia d'età tra i 5 e i 7 anni e nel periodo puberale. Contrariamente alla maggioranza della patologia autoimmune, che interessa prevalentemente il sesso femminile, una differenza di genere nel rischio di diabete mellito di tipo I è stata descritta solo in alcune popolazioni. Il sesso maschile risulta essere prevalente negli esordi in tarda adolescenza e in età giovane-adulta.

### ***Diabete mellito di tipo II***

Rappresenta la forma di diabete più comune e costituisce il 90 % dei casi totali (solo il 2 % nella fascia d'età pediatrica). Si sviluppa prevalentemente a partire dai 40 anni d'età e colpisce prevalentemente i soggetti obesi o sovrappeso anche se sta divenendo sempre più frequente anche in età pediatrica e adolescenziale. Tale fenomeno è dovuto al progressivo aumento dell'obesità a cui si è potuto assistere negli ultimi 30 anni nella fascia di popolazione pediatrica in tutto il mondo.<sup>[1]</sup>

Alla base della manifestazione patologica del diabete di tipo II è presente in un primo momento un'aumentata secrezione d'insulina che risulta inadeguata alle maggiori richieste periferiche indotte dall'insulino-resistenza: questo conduce a una condizione di deficit relativo d'insulina, favorito anche da un progressivo esaurimento della capacità secretoria da parte delle  $\beta$  cellule per la concomitante glucotossicità e lipotossicità, vale a dire i danni indotti dalla prolungata esposizione delle beta-cellule a elevate concentrazioni, rispettivamente, di glucosio o acidi grassi.

Il diabete di tipo II si associa generalmente ad altri disordini metabolici caratteristici del soggetto obeso con insulino-resistenza, quali dislipidemia, ipertensione e steatosi epatica.

In genere, la presenza di diabete di tipo II può non essere rilevata per molti anni in quanto l'iperglicemia si sviluppa gradualmente e non comporta sintomi particolarmente evidenti come quelli del diabete mellito di tipo I.

Numerosi fattori possono essere coinvolti nel favorire l'insorgere della malattia quali quelli di tipo ereditario ed ambientale. Nel primo caso è emerso tramite vari studi l'esistenza di un fattore di trasmissione ereditario che espone alcune popolazioni o addirittura alcuni gruppi di famiglie a tale patologia. Oltre a quanto appena detto, concorrono aspetti caratteristici della persona come un alto indice di massa corporea in rapporto all'età e sesso, la conduzione di una sedentaria, alti livelli di stress e alcune patologie concomitanti.

### ***Altre forme di diabete dell'età pediatrica***

In aggiunta ai citati diabete mellito di tipo I e diabete mellito di tipo II esistono altre forme di diabete che possono interessare l'età evolutiva sebbene in misura minore. All'interno di questo gruppo rientrano le seguenti forme di tipo non autoimmune:

- Diabete MODY (*Maturity onset diabetes of the young*), forma non autoimmune, dovuto a una mutazione di un singolo gene deputato alla funzionalità delle cellule  $\beta$  del pancreas, con conseguente alterazione della secrezione d'insulina. Il gene in questione si trasmette ad eredità autosomica dominante.<sup>[8]</sup>
- Diabete mitocondriale, a trasmissione materna, dovuto a una mutazione all'interno del DNA mitocondriale delle  $\beta$  cellule pancreatiche a cui spesso si associa una sordità neurosensoriale.
- Diabete neonatale permanente, forma di diabete che insorge nei primi sei mesi di vita in seguito alla mutazioni di geni coinvolti nella regolazione della secrezione d'insulina. Questa patologia si differenzia inoltre per la presenza nei neonati di ritardo di crescita oltre all'iperglicemia.

- Forme di diabete secondario a patologie endocrine (fibrosi cistica, talassemia), sindromiche (sindrome di Cushing, sindrome di Wolfram) e dovute all'ingestione di medicinali o composti chimici tossici.

### 1.5 La diagnosi di diabete

La diagnosi di diabete mellito di tipo I in età pediatrica è relativamente semplice da concludere e si basa essenzialmente sul dosaggio della glicemia e sulla presenza di un dato anamnestico recente di poliuria, polidipsia, polifagia e dimagrimento improvviso. In questo caso si rende necessario nel più breve tempo possibile un esame delle urine per glicosuria e chetonuria e una valutazione della glicemia.

In caso di esito positivo il bambino deve essere inviato immediatamente presso un centro con un'adeguata esperienza nel campo della diabetologia pediatrica al fine di evitare lo scompenso chetoacidotico che potrebbe manifestarsi rapidamente.

In altri casi la diagnosi può risultare più complessa per l'assenza di sintomi pur in presenza di iperglicemia scoperta accidentalmente, oppure per la presenza di una sintomatologia più sfumata o di una iperglicemia transitoria in corso di eventi acuti quali infezioni, stress, traumi.

In queste circostanze la diagnosi di diabete non dovrebbe basarsi solo su un singolo rilevamento glicemico ma deve avvalersi di ulteriori controlli, prima e due ore dopo i pasti, eventualmente integrati con il test da carico di glucosio (OGTT) che consiste nell'assunzione di un carico di glucosio anidro sciolto in acqua di 75 g o 1,75 g/kg di peso, fino ad un massimo appunto di 75 g.

I criteri diagnostici per la diagnosi di diabete mellito sono stati più volte rivisti nel corso degli anni. Al momento, si tiene fede ai valori stabiliti dall'*American Diabetes Association*.<sup>[2]</sup>

- Glicemia plasmatica in prelievo casuale > 200 mg/dl (11,1 mmol/l) e presenza di sintomi classici del diabete quali poliuria, polidipsia e calo ponderale. Per prelievo casuale si intende un prelievo effettuato in qualunque momento della giornata a prescindere dal tempo passato dall'ultimo pasto consumato.

oppure

- Glicemia plasmatica a digiuno (almeno otto ore dall'ultimo pasto) > 126 mg/dl (7,0 mmol/l), da confermare almeno una seconda volta su un prelievo indipendente.

oppure

- Glicemia plasmatica a due ore da un test da carico di glucosio (OGTT) > 200 mg/dl (11,1 mmol/l).

oppure

- Valori di HbA1c (emoglobina glicosata)  $\geq$  6,5 % (47 mmol/l), sebbene un valore inferiore non escluda una diagnosi di diabete formulata con la glicemia: in età pediatrica il ruolo dell' HbA1c non è ancora ben definito. Il test deve essere svolto in laboratorio utilizzando un metodo certificato NGSP e standardizzato sul DCCT.

La stessa *American Diabetes Association* ha inoltre determinato dei valori per stabilire la presenza di uno stato di prediabete, vale a dire una situazione in cui sono presenti nell'organismo dei soggetti affetti delle anomalie per quanto riguarda il metabolismo del glucosio. Si tratta di uno stato d'iperglicemia associato ad insulino-resistenza e ad un aumentato rischio cardiovascolare. Le due condizioni distinte di prediabete, non sempre in concordanza tra loro, sono rappresentate dallo stato di alterata glicemia a digiuno (IFG, *Impaired Fasting Glucose*) e dallo stato di ridotta tolleranza al glucosio (IGT, *Impaired Glucose Tolerance*). Sembrano essere entrambe un forte fattore di rischio per lo sviluppo futuro di diabete mellito di tipo II. I valori di riferimento sono stati anche in questo caso più volte rivisti.

Condizione di IFG: glicemia plasmatica a digiuno compresa tra valori di 100 e 125 mg/dl.

Condizione di IGT: glicemia plasmatica a due ore da un OGTT compresa tra valori di 140 e 199 mg/dl.

### **1.6 Le fasi cliniche del diabete mellito**

Il diabete clinicamente manifesto è sempre preceduto da una progressiva fase, più o meno lunga, di riduzione della produzione d'insulina da parte delle  $\beta$  cellule (prediabete) dovuta alla loro distruzione. Dopo un periodo di tempo in cui permane

un quadro asintomatico, il deficit d'insulina così creato porta all'inizio di alterazioni al test da carico orale di glucosio (OGTT).

La classica presentazione ingravescente di segni e sintomi clinici tipici del diabete mellito con poliuria, polidipsia e perdita di peso avviene quindi in un periodo successivo all'instaurarsi del danno pancreatico. La rapidità con cui la sintomatologia progredisce ed evolve verso un quadro solitamente varia molto da un individuo all'altro e così anche il quadro clinico iniziale può presentare diversi livelli di emergenza.

Al momento della diagnosi però una certa quantità di cellule  $\beta$  del pancreas è ancora presente. In questo modo, dopo giorni o settimane dall'esordio e l'inizio della terapia spesso consegue una fase nella quale la produzione d'insulina ritorna ad aumentare temporaneamente per una parziale ripresa dell'attività cellulare e una maggiore sensibilità periferica alla sua azione. Il fenomeno prende il nome di fase di remissione o di "luna di miele" e interessa circa l'80% dei bambini e adolescenti: il fabbisogno d'insulina diminuisce, in alcuni casi fino ad annullarsi completamente.

È molto importante rendere coscienti pazienti e genitori che questo periodo di remissione è transitorio e non indica una completa e definitiva guarigione.

Attorno a questa fase vi è un notevole interesse da parte del mondo scientifico, non essendoci però alcuno studio che definisca i fattori influenti, è opinione comune associare questa fase ai casi senza una grave chetoacidosi all'esordio, valori glicemici vicino alla norma e nei bambini con età maggiore di sei anni.

Si pensava che l'inizio della sintomatologia clinica si manifestasse quando il danno  $\beta$  cellulare superasse il 90% della massa cellulare totale ma studi più recenti hanno confutato quest'ipotesi dimostrando come non sia sempre così. La manifestazione clinica può infatti insorgere anche a percentuali più basse di distruzione cellulare soprattutto nei bambini più grandi, negli adulti e in occasione di eventi stressanti (pubertà, stress emotivo, infezioni).

La carenza d'insulina che si determina provoca un mancato utilizzo del glucosio da parte del tessuto muscolare e adiposo, una ridotta glicogenosintesi, un'aumentata lipolisi e gluconeogenesi e conseguentemente iperglicemia.

Quando la glicemia supera la soglia renale del glucosio (circa 180 mg/dl), si verifica un progressivo e considerevole passaggio di glucosio nelle urine (glicosuria) che

induce un'aumentata diuresi osmotica (poliuria), aumento della sete (polidipsia), calo ponderale (nonostante sia spesso associata una polifagia), sintomi associati al ridotto afflusso cerebrale (sonnolenza, obnubilamento della coscienza fino al coma).

All'esordio clinico, il trattamento dipende dalla tempestività della diagnosi e dal conseguente stato generale del bambino. Uno stato di disidratazione consistente (oltre 5 % del peso corporeo) e un'acidosi valutata come moderata-grave (per esempio inferiore a 15 mmol/l) rende necessario il ricovero per trattare la chetoacidosi. Nel caso in cui invece le condizioni del bambino non sono così gravi da richiedere il trattamento per via infusione, la terapia insulinica può essere iniziata con insulina per via sottocutanea secondo gli schemi classici. A questo proposito, si è molto discusso se in questi casi è opportuno ospedalizzare comunque il bambino o gestire l'inizio della terapia a domicilio. Tuttavia risulta opportuno che il bambino e la madre restino in ospedale nel corso della prima settimana dopo l'esordio poiché da maggiore sicurezza ai genitori, permette di superare l'impatto psicologico della malattia e consente di raggiungere gradualmente un grado di autonomia e conoscenza sufficienti per la successiva gestione domiciliare.<sup>[9]</sup>

### **1.7 Epidemiologia del diabete mellito in età pediatrica**

Il notevole interesse sorto negli ultimi anni riguardo l'epidemiologia del diabete mellito di tipo I è dovuto alla scoperta di molte differenze geografiche nel rischio di malattia a livello globale.

L'azione di due progetti internazionali, il WHO DIAMOND *Study*<sup>[10]</sup> e il EURODIAB ACE *Study*<sup>[11]</sup>, ha finalmente promosso l'attivarsi nei vari paesi di registri che hanno contribuito, nel corso degli anni, all'ampliamento delle conoscenze in materia.

Nel mondo vi sono più di 15 milioni di persone affette da diabete di tipo 1 di cui più di 3 milioni solo negli Stati Uniti d'America. Ma la grande variabilità nella distribuzione della patologia risulta chiara prendendo in considerazione l'Europa grazie a recenti studi epidemiologici controllati. Si passa infatti da regioni a bassa incidenza come la Macedonia (circa 3 nuovi casi/100.000 bambini tra 0 e 14 anni all'anno), a incidenza medio-bassa come Francia e Grecia (6-9 nuovi casi/100.000 bambini all'anno), a incidenza medio-alta come Olanda e Inghilterra (13-18 nuovi

casi/100.000 bambini all'anno) a incidenza molto alta come Svezia e Finlandia (24-42 nuovi casi/100.00 bambini all'anno).

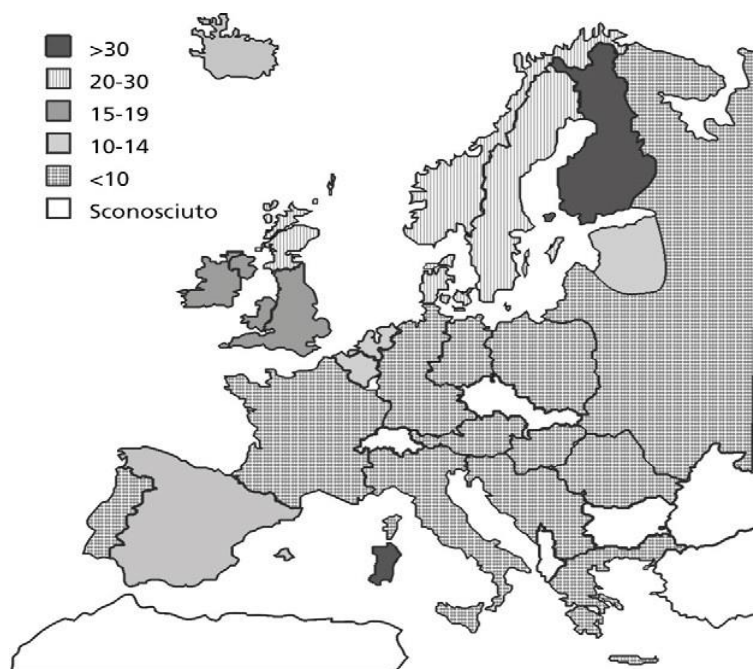


Figura II

In Italia, al fine di coordinare i registri di incidenza nell'età 0-14 anni già attivi sul territorio nazionale, nonché di promuovere l'attivazione di registri in aree non ancora sottoposte a osservazione epidemiologica, è sorto nel 1996 come progetto inter-associativo SID-SIEDP il RIDI (Registro Italiano del Diabete Infantile). Il RIDI si compone a livello organizzativo di un centro di coordinamento nazionale a cui fanno riferimento più registri locali sparsi per tutto il territorio italiano.<sup>[12]</sup>

Attualmente la banca dati raccoglie i casi provenienti da dieci registri regionali (Valle d'Aosta, Piemonte, Liguria, Marche, Lazio, Umbria, Abruzzo, Calabria, Campania e Sardegna) e sei provinciali (Torino, Trento, Pavia, Modena, Firenze-Prato e Messina)<sup>[13]</sup>. Come si può osservare la raccolta dati non comprende l'intero territorio nazionale e così si stima che siano circa 20.000 i bambini e adolescenti affetti da diabete di tipo I.

Una grande variabilità d'incidenza tra le diverse aree regionali emerge da ulteriori studi. Infatti se in regioni come Veneto, Lombardia, Toscana e Puglia si rilevano valori significativamente inferiori alla media nazionale (13 nuovi casi/100.000 bambini tra 0 e 4 anni all'anno), valori superiori si registrano in Sicilia e Marche (18

nuovi casi/100.000 bambini all'anno) fino ad arrivare all'elevato tasso della Sardegna (55 nuovi casi/100.000 bambini all'anno).<sup>[14]</sup>

Prendendo in considerazione l'intera popolazione italiana le persone con diabete mellito di tipo I sono circa 300.000.

L'istituzione di numerosi registri a carattere nazionale ha anche consentito di valutare la variazione di prevalenza e d'incidenza nel corso degli anni. La prima è raddoppiata in bambini e giovani adulti negli ultimi 25 anni e ci si aspetta che aumenti ulteriormente nel corso dei prossimi anni a grande velocità. È stato infatti documentato un consistente aumento dell'incidenza del diabete in età pediatrica in molti paesi, valutabile in circa 3-5 % per anno.

Contrariamente alla maggioranza della patologia autoimmune, che interessa prevalentemente il sesso femminile, una differenza di genere nel rischio di diabete di tipo 1 è stata descritta solo in alcune popolazioni: il sesso maschile risulta essere prevalente in caso di esordio nei primi anni di vita e nei paesi a elevata incidenza, le femmine nel caso d'insorgenza oltre i cinque anni d'età e nei paesi a bassa incidenza. Per quanto riguarda le diverse età di presentazione si distinguono due picchi, il primo verso i 5-7 anni, mentre il secondo durante la pubertà. Il primo potrebbe corrispondere al primo periodo di aumentata esposizione ad agenti infettivi coincidenti con l'inizio della scuola, il secondo in occasione della veloce crescita puberale indotta dagli steroidi gonadici e dall'aumento di concentrazione dell'ormone della crescita (antagonista dell'insulina).

Nonostante il diabete sia raro nei primi mesi di vita, un numero sempre più maggiore di casi si riscontra in questa fascia di popolazione specialmente nei gruppi ad alto rischio, spingendo la ricerca a ricercarne le ragioni. Risulta importante così capire se questo trend sia dovuto a un reale aumento dell'autoimmunità precoce nei confronti delle cellule  $\beta$  del pancreas o se si trovasse di fronte a una più rapida progressione dall'autoimmunità al diabete clinicamente manifesto.

## **2. TRATTAMENTO E TERAPIE DIABETE MELLITO TIPO 1**

Il management della patologia diabetica ha come obiettivo un controllo metabolico ottimale, che il bambino sia in buona salute allo stesso modo di un coetaneo non diabetico, sia capace di fare le stesse cose (per esempio praticare sport) e di frequentare normalmente la scuola e il lavoro.

Tutto questo risulta possibile solo nel momento in cui si mantenga una glicemia il più vicino alla normalità (valori compresi tra 80 e 120 mg/dl in oltre il 75 % di controlli), un livello limitato di glicosuria (valori inferiori a 180 mg/dl), contenuti valori di emoglobina glicosilata (HbA1c < 6,5 %) e un profilo lipidico adeguato.

Considerando la complessità della patologia in età pediatrica, è molto importante che il bambino e la famiglia siano quindi seguiti a livello sia territoriale che ospedaliero da un team di professionisti sanitari specializzati nel campo diabetologico, vengano da loro adeguatamente istruiti e collaborino attivamente nel raggiungimento degli obiettivi in modo da prevenire le pericolose complicanze acute (ipoglicemie gravi, chetoacidosi) e ritardare il più possibile le complicanze croniche (microangiopatia, macroangiopatia, iperlipidemia e neuropatie). In uno studio condotto dal *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)*<sup>[15]</sup> della durata di dieci anni, si è notato infatti come nei pazienti sottoposti a un trattamento intensivo con 3-4 iniezioni d'insulina al giorno e un monitoraggio costante della glicemia associati a incontri settimanali con professionisti, fosse meno a rischio di sviluppare complicanze a differenza dei pazienti sottoposti a un trattamento semplificato (1-2 iniezioni d'insulina al giorno).

Allo stesso tempo bisogna assicurare una crescita, uno sviluppo e una maturazione normali valutate in termini di crescita staturale ottimale, normale crescita lineare, valori di BMI nella norma, sviluppo psicosociale ottimale, raggiungimento delle piene potenzialità intellettive e comportamentali fino ad essere preparati a vivere da soli lontano dalla famiglia.

### **2.1 La terapia insulinica**

Essendo alla base del diabete di tipo I una riduzione della produzione d'insulina risulta necessario intervenire con una terapia sostitutiva d'insulina di natura esogena

somministrata per via sottocutanea. L'obiettivo di mimare la fisiologica funzione di un pancreas che secerne una quantità basale d'insulina, con l'aggiunta di picchi in relazione ai pasti, non è però possibile per due motivi principali: l'insulina non è iniettata in un modo fisiologico (via sottocutanea anziché per via portale), in questo modo le concentrazioni periferiche d'insulina sono significativamente più alte rispetto a quelle portali o epatiche.

Ricostruire il ritmo fisiologico di produzione endogena d'insulina diviene difficile, anche se con le più recenti preparazioni dovrebbe essere possibile ottenere un'accettabile terapia insulinica sostitutiva.<sup>[16]</sup>

Dai primi prodotti farmaceutici di derivazione animale (bovini e suini) si è passati alla produzione di un'insulina tramite la tecnica del DNA ricombinante del tutto identica, nella sequenza aminoacidica, all'insulina umana: ancor più recentemente si è arrivati alla produzione di analoghi dell'insulina umana.

Le preparazioni di insulina si possono dividere in tre gruppi.

1. Insulina ad azione rapida: ha un inizio veloce, un rapido picco e una breve durata d'azione. Queste preparazioni di insulina hanno un aspetto chiaro e includono l'insulina regolare (solubile) e analoghi come l'insulina lispro o insulina aspart che, sintetizzata con tecniche di ingegneria genetica, ha un inizio più precoce, un picco più alto e una durata d'azione più breve della precedente.
2. Insulina intermedia: ha un inizio e un picco più ritardati e una durata d'azione più lunga. Queste preparazioni includono le insuline NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*) e lenta (IZS, *Insulin Zinc Suspension*). Esse appaiono torbide e devono essere agitate prima dell'uso.
3. Insulina ultralenta: ha un inizio molto ritardato, un picco più basso e una durata d'azione molto lunga. Anch'essa ha un aspetto torbido. Recentemente sono state immesse sul mercato l'insulina glargina e l'insulina detemir (analoghi lenti) che hanno una durata d'azione prolungata e che potrebbero mimare la secrezione basale di insulina.

La terapia insulinica deve essere iniziata non appena la diagnosi di diabete mellito di tipo I è stata confermata, dopo aver constatato la presenza di valori anomali della glicemia e di altri sintomi tipici.

Come confermato in alcuni studi<sup>[16][17]</sup>, l'approccio migliore al trattamento insulinico nel bambino dovrebbe prevedere nella maggiore parte dei casi un regime di tre o quattro somministrazioni al giorno, con insulina rapida somministrata prima di ciascun pasto (colazione, pranzo e cena) e insulina intermedia con funzione basale al momento di andare a dormire. Nei bambini più piccoli potrebbero bastare dosi più basse mentre negli adolescenti e nel giovane adulto si dovrebbero aumentare le dosi. In casi eccezionali potrebbe rendersi necessario l'utilizzo di boli d'insulina rapida al fine di correggere eventuali iperglicemie durante la giornata.

Le preparazioni di insulina premiscelate forniscono combinazioni fisse di insulina breve e intermedia. In accordo con le raccomandazioni delle linee guida dell'ISPAD (*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*), però, l'uso delle insuline premiscelate dovrebbe essere scoraggiato nei bambini con diabete mellito di tipo I per l'impossibilità di apportare modifiche delle dosi di ciascun tipo singolarmente.<sup>[18]</sup>

Negli ultimi anni le industrie farmaceutiche che producono insulina hanno impegnato sempre più risorse al fine di ottenere insuline sempre più pure e con un profilo d'azione vicino alla fisiologica secrezione endogena. Sono stati così sviluppati gli analoghi dell'insulina che, a causa della loro conformazione prevalentemente monomeric, possiedono un meccanismo d'assorbimento diverso rispetto alle altre insuline precedentemente sul mercato.<sup>[19]</sup> Abbiamo visto come gli analoghi possano essere ad azione rapida oppure ad azione lenta.

L'insulina lispro è un analogo dell'insulina ad azione rapida, ottenuta dall'insulina solubile invertendo la posizione di due soli aminoacidi; tale inversione induce una minore formazione di esameri e un conseguente assorbimento più rapido dal tessuto sottocutaneo nel circolo ematico. Possiede perciò un inizio d'azione più precoce (10-15 minuti), un picco più elevato (raggiunto in 60-90 minuti) e una più breve durata d'azione (3-4 ore) rispetto all'insulina regolare. La lispro potrebbe sostituire l'insulina rapida in quanto dotata di equivalente potenza ipoglicemizzante. Il più rapido inizio d'azione ne permette la somministrazione immediatamente prima del

pasto anziché 15-45 minuti prima, come raccomandato per l'insulina regolare. Questa caratteristica la rende potenzialmente meglio accettata da parte dei pazienti, soprattutto dei bambini in conseguenza del loro comportamento alimentare altamente imprevedibile. In alcuni studi, è stato inoltre dimostrato come il profilo glicemico ottenuto somministrando l'analogo rapido immediatamente dopo il pasto fosse sovrapponibile a quello ottenuto somministrando l'insulina prima del pasto, costituendone un ulteriore vantaggio.

Un altro analogo rapido è l'insulina aspart avente profili glicemici e insulinemici simili a quelli della lispro.

Per quanto riguarda gli analoghi dell'insulina ad azione lenta sono disponibili in commercio l'insulina glargina, caratterizzata da una farmacocinetica a lento assorbimento senza picchi d'azione e una durata di circa 24 ore, e l'insulina detemir che sembrerebbe mimare in modo verosimile la fisiologica secrezione d'insulina con un miglioramento del controllo glicemico. Entrambi gli analoghi hanno ad azione lenta hanno dimostrato un reale beneficio durante la notte con livelli glicemici più bassi al mattino e un minore numero di episodi d'ipoglicemia notturna.

Nonostante i risultati finora raggiunti, non essendo ancora disponibili dati sui possibili effetti collaterali a lungo termine, sulla sicurezza del loro uso e sullo sviluppo delle complicanze tipiche della patologia diabetica gli studi suggeriscono di mantenere un atteggiamento prudente nell'entusiasmo verso gli analoghi ad azione rapida e ad azione lenta.

## **2.2 Il fabbisogno insulinico durante la pubertà**

Sebbene ci sia un range estremamente ampio, la media del fabbisogno di insulina tende a rimanere stabile per tutta l'infanzia intorno a 0,6-1 U/kg/die, ma aumenta rapidamente dopo l'inizio della pubertà a 1-1,5 U/kg/die. La pubertà è notoriamente associata a un peggioramento del controllo metabolico. La resistenza all'insulina, caratteristica della pubertà, può essere parzialmente spiegata con gli aumentati livelli di GH che, in condizioni di normalità, si riscontrano durante la pubertà. Peraltro, nei pazienti con diabete di tipo I i livelli di GH sono generalmente più elevati, rispetto ai controlli, in ciascuno stadio dello sviluppo. Anche gli ormoni gonadici (testosterone, estrogeni) possono contribuire all'insulino-resistenza tipica dell'età puberale. Non si

può inoltre sottovalutare il fatto che l'età adolescenziale si accompagna a una ridotta *compliance* ai regimi insulinici e alle regole alimentari, il che rende ancora più arduo raggiungere un buon controllo metabolico.

### **2.3 Metodi e sedi di somministrazione dell'insulina**

Tradizionalmente il metodo di somministrazione d'insulina più utilizzato era per iniezione con siringa. Metodi più pratici, sicuri e meno dolorosi si sono poi sviluppati tanto da divenire i più utilizzati in tutto il mondo occidentale. Primo fra tutti, la penna è un dispositivo simile nella forma ad una biro per scrivere in cui s'inserisce una cartuccia d'insulina e che presenta ad un'estremità un ago corto (5-6 mm di lunghezza): la dose è determinata agendo su di un display posizionato sul lato dell'apparecchio. La discretezza nel suo utilizzo la rende di grande praticità nell'impiego in luoghi pubblici come a scuola, a lavoro e nei ristoranti.

L'unico svantaggio è costituito dal fatto che non consentano di miscelare due tipi diversi d'insulina e quindi, se risulta necessario somministrarli, devono essere iniettati separatamente.

Un altro metodo d'iniezione è costituito dall'iniettore automatico, particolarmente utile nei bambini che hanno paura delle iniezioni; la siringa è posta all'interno dell'iniettore. L'ago non è visibile e la profondità dell'iniezione può essere determinata da un apposito distanziatore. Gli iniettori senza ago ad alta pressione hanno goduto negli anni passati di una certa popolarità, che però si è via via ridotta per la variabile profondità della penetrazione dell'insulina e l'alterato assorbimento della sostanza.

Attualmente l'unica via di somministrazione è l'iniezione sottocutanea, l'iniezione intramuscolare così come quella endovenosa non sono raccomandate perché potrebbero determinare un assorbimento troppo rapido dell'insulina causando un abbassamento repentino della glicemia.

L'iniezione dovrebbe così essere eseguita nelle sedi classiche: nell'addome, mantenendo la distanza di almeno 2-3 cm dall'ombelico ed evitando di spostarsi troppo lateralmente dove il tessuto sottocutaneo tende ad assottigliarsi (è la sede da preferire perché l'assorbimento è rapido, omogeneo e risente meno dell'attività fisica) nelle braccia, preferendo la parte superiore esterna così da evitare d'iniettare

l'insulina per via intramuscolare nelle cosce, considerando solo la parte anteriore e laterale nei glutei, considerando il quadrante superiore esterno, evitando di iniettarla all'interno dei muscoli.<sup>[20]</sup>

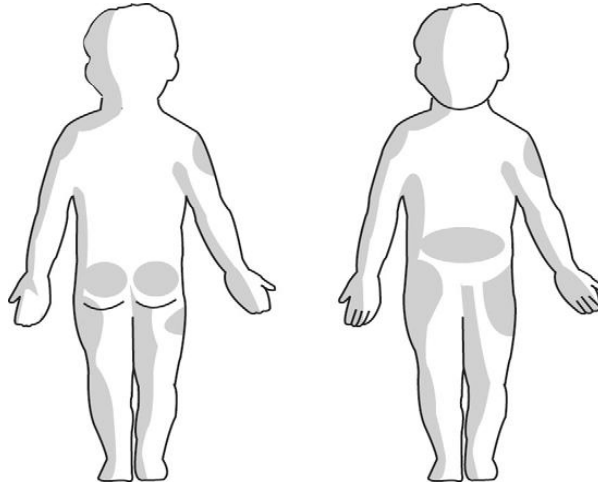


Figura III

Un'altra opportunità per la somministrazione di insulina è costituita dalle “pompe” per la somministrazione sottocutanea continua di insulina (CSII, *Continuous Subcutaneous Insulin Infusion*); con il microinfusore si può mimare ancora meglio la fisiologica produzione endogena di insulina, assicurando il fabbisogno basale e iniettando “boli” di insulina al momento del pasto. Il suo uso è al momento però ancora limitato solo ad alcuni specifici casi, definiti per mezzo di criteri di appropriatezza in base all'età del paziente. In età prescolare e scolare presenza di ipoglicemia ricorrente, marcata variabilità glicemica, basse dosi richieste di insulina che richiedono eccessivo frazionamento, agofobia, fenomeno “tramonto” con rialzo glicemico nel tardo pomeriggio, diabete neonatale. In età adolescenziale invece in caso di ipoglicemia ricorrente e non avvertita, fenomeno “alba” con rialzo glicemico prima del risveglio, insulino-resistenza, scarso controllo metabolico, qualità della vita scadente.<sup>[21]</sup>

I recenti progressi tecnologici hanno permesso la messa a punto non solo di microinfusori di piccole dimensioni (CSII), ma anche di sensori di monitoraggio continuo del glucosio (*Continuous Glucose Monitoring*, CGM) e di tecnologie che li combinano entrambi in un'unico sistema. Vari studi in pazienti pediatriche hanno

dimostrato un miglioramento del controllo metabolico con l'uso di CGM, ma il più importante è lo studio STAR3<sup>[22]</sup> su 485 pazienti (156 bambini) con diabete di tipo I che suggerisce la superiorità del sistema combinato microinfusore più sensore rispetto alle iniezioni multiple. Tuttavia, riscontri di ipoglicemia notturna prolungata sono ancora abbastanza comuni nei pazienti che utilizzano i CGM.

## **2.4 Le complicanze di tipo acuto**

### ***Iperglicemia e chetoacidosi diabetica***

La chetoacidosi diabetica rappresenta la principale complicanza di tipo acuto nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo I. Essa può rappresentare la manifestazione d'esordio della patologia e si tratta di un grave scompenso metabolico caratterizzato da diversi fattori, anche se sono tipicamente presenti un elevato valore della glicemia plasmatica (> 250 mg/dl), tracce di chetoni nel plasma o nelle urine e uno stato di acidosi metabolica (riduzione della concentrazione corporea di bicarbonati e/o pH < 7,30).

Secondo una recente revisione<sup>[23]</sup> costituiscono fattori di rischio per l'insorgenza una giovane età < 5 anni, errori diagnostici effettuati in fase di valutazione, basso valore BMI e infezioni precedenti.

Alla base della manifestazione della chetoacidosi vi è un grave deficit d'insulina circolante e l'effetto combinato dall'aumento del livello degli ormoni contro insulari come catecolamine, glucagone, cortisolo ed ormone della crescita. Lo squilibrio ormonale determina una diminuita captazione di glucosio da parte di tessuto muscolare, tessuto adiposo e fegato e una situazione di catabolismo accelerato con aumentata glicogenolisi, proteolisi e gluconeogenesi con conseguente iperglicemia e iperosmolarità.

Nel momento in cui l'iperglicemia supera la soglia renale (180 mg/dl) si crea diuresi osmotica con disidratazione cellulare, perdita di elettroliti e ipovolemia. Questa situazione stimola ulteriormente la produzione di ormoni dello stress, che induce più grave resistenza all'insulina e peggioramento dell'iperglicemia e dell'iperchetonemia. L'obiettivo è quindi quello di interrompere questo ciclo tramite la correzione della disidratazione, la risoluzione della chetosi e acidosi, la

normalizzazione della glicemia e la correzione della perdita di volume plasmatico ed elettrolitico.

La chetoacidosi si manifesta attraverso numerosi segni e sintomi clinici: astenia, vomito, poliuria, respiro rapido e profondo (respiro di Kussmaul) e dolori addominali.

La gestione dei bambini con segni di grave chetoacidosi in corso deve essere tempestiva poiché devono essere ricoverati immediatamente presso un'unità di terapia intensiva o almeno in reparti ove siano presenti esperti diabetologi.

### ***Ipoglicemia***

L'ipoglicemia è stata definita per quanto riguarda la patologia diabetica come qualunque episodio di concentrazione plasmatica di glucosio in modo anomalo bassa che espone l'individuo ad un potenziale danno.

Definire un valore soglia della glicemia plasmatica tale da stabilire uno stato di ipoglicemia risulta difficile in base alla grande variabilità individuale e al meccanismo che l'ha causata. L'insorgenza della manifestazione clinica tipica potrebbe infatti insorgere anche a livelli di glicemia relativamente bassi se la diminuzione del glucosio avviene in modo rapido mentre un paziente può apparire asintomatico anche a livelli molto bassi di glucosio nel caso in cui la diminuzione avvenga lentamente.

Comunque, un valore glicemico minore di 70 mg/dl viene raccomandato come limite nei bambini diabetici in corso di terapia insulinica.

Nei pazienti diabetici, una volta iniettata, l'assorbimento e l'azione dell'insulina sono indipendenti dal livello di glucosio costituendo un forte rischio di sviluppare ipoglicemia, gli analoghi dell'insulina in questo senso possono aiutare a diminuirne il rischio grazie al loro profilo d'assorbimento.

I primi segni e sintomi a manifestarsi sono conseguenza della risposta rapida alla diminuzione della glicemia: incremento epatico della glicogenolisi e della gluconeogenesi, a livello del tessuto muscolare aumento di glicogenolisi, glicolisi, preteolisi e lipolisi. I sintomi adrenergici sono rappresentati da pallore, sudorazione, sensazione di fame e tachicardia. La risposta lenta invece si presenta in caso di situazioni di persistenti valori minimi di glucosio plasmatico arrivando ad un quadro

di neuroglicopenia: i sintomi tipici di questa fase sono invece tremore agli arti, cefalea, confusione mentale, visione annebbiata, difficoltà nell'eloquio fino a progredire verso convulsioni e come ipoglicemico.

A seconda quindi dello stato di coscienza del paziente la terapia differisce nonostante l'obiettivo principale sia comunque quello di riportare i valori della glicemia nel più breve tempo possibile almeno a 100 mg/dl.

Assistendo un bambino cosciente è necessario somministrare subito carboidrati a rapido assorbimento (zucchero in bustine, caramelle di zucchero fondenti, bibite zuccherate o succhi di frutta zuccherati).

La quantità di carboidrati richiesta per correggere una ipoglicemia dipende dal peso del bambino, dal tipo di insulina in terapia, dalla vicinanza con l'ultima somministrazione di insulina, dal tempo intercorso dall'ultima attività fisica. Approssimativamente, per incrementare la glicemia di circa 50-70 mg/dl, somministrare circa 10 grammi di glucosio (2 cucchiaini di zucchero) per un bambino di peso < 30 kg e 15 grammi di glucosio (3 cucchiaini di zucchero). Per un bambino di peso > 30 kg. Se i sintomi non si risolvono, ripetere la somministrazione dopo circa 10 minuti. Se l'episodio si verifica prima di un pasto, procedere prima alla correzione, subito dopo somministrare l'insulina e dopo far consumare il pasto.

Se l'episodio si verifica lontano dal pasto (ad es. nel pomeriggio), fare la correzione come sopra e somministrare amido (pane o fette biscottate), per evitare un nuovo calo della glicemia nelle ore successive, dal momento che l'effetto dell'insulina non è ancora terminato.

Se lo stato di coscienza del bambino è già compromesso occorre somministrare immediatamente glucagone per via intramuscolare o sottocutanea per il volume di mezza fiala per bambini di peso <30 kg e una fiala intera per bambini di peso >30 kg, da ripetersi dopo 10-15 minuti in assenza di miglioramento.

Il glucagone è infatti un farmaco "salvavita" che può essere somministrato da chiunque si trovi in presenza di un paziente in stato di incoscienza.

I principali fattori di rischio per lo sviluppo d'ipoglicemia sono rappresentati da recenti modifiche del regime terapeutico (adattamento della dose d'insulina), svolgimento di attività fisica, ingestione di alcol e la presenza di comorbidità.

## **2.5 Le complicanze di tipo cronico**

Il diabete mellito nel bambino può indurre una serie di conseguenze in altri organi e apparati, determinate sostanzialmente dall'iperglicemia cronica, ma anche da una particolare suscettibilità dei bambini con diabete. Inoltre, i meccanismi autoimmunitari che conducono al diabete mellito di tipo I possono sottendere alterazioni di altri organi.

Complessivamente, le complicazioni a lungo termine del diabete mellito possono essere suddivise in tre categorie principali: complicazioni riguardanti il microcircolo (principalmente retinopatia e nefropatia), complicanze macrovascolari (coronaropatie, angiopatie cerebrali e periferiche) e neuropatie (sia periferiche che autonome). In aggiunta, vi è un aumentato rischio per lo sviluppo della cataratta.

Sebbene le gravi complicanze croniche del diabete mellito di tipo 1 divengano evidenti dopo 15-30 anni di malattia, già durante l'adolescenza (o comunque 2-5 anni dopo l'esordio del diabete) possono evidenziarsi le prime alterazioni strutturali e funzionali.

### ***La neuropatia diabetica***

I pazienti diabetici possono sviluppare nel corso della loro vita un gruppo eterogeneo di neuropatie periferiche per quanto riguarda manifestazione clinica, pattern di coinvolgimento neurologico, decorso clinico, alterazioni patologiche e meccanismi sottostanti. L'ADA ha diviso le neuropatie in generalizzate e focali/multifocali (mononeuropatie multiple, neuropatie lombosacrali, toraciche e del plesso cervicale) al fine di distinguerne meglio l'eziologia e la patofisiologia.

Dalle recenti evidenze<sup>[24]</sup> sembra che le forme generalizzate possano essere ulteriormente suddivise in due sottogruppi principali: la tipica neuropatia diabetica periferica (DPN) consiste di una polineuropatia ad andamento cronico, simmetrica, di tipo sensorimotorio e lunghezza-dipendente. Si sviluppa in seguito a una lunga storia d'iperglicemia associata a disordini metabolici e fattori di rischio cardiovascolari. L'alterazione del microcircolo, osservata in modo simile nella retinopatia e nella nefropatia diabetica, sembra essere associata alla patologica alterazione nervosa. Un'anomalia al test della conduzione nervosa sembra essere la prima indicazione quantificabile dello sviluppo di una tipica DPN, sebbene risulti

all'inizio ad uno stadio subclinico. Quest'alterazione senza chiara manifestazione d'impairment sensitivi e motori sembra essere presente in circa il 10 % dei pazienti diabetici durante la pubertà.

Le forme atipiche di DPN differiscono in quanto a insorgenza, decorso e manifestazione clinica. Si tratta di un gruppo accomunato dalla caratteristica di avere un decorso di tipo intermittente e che si possano sviluppare in qualsiasi momento della vita del paziente. L'inizio dei sintomi può essere acuto, subacuto o cronico ma il dolore neuropatico e sintomi di tipo autonomico sono spesso presenti.

Infine, la neuropatia diabetica autonoma (DAN) rappresenta un'altra temibile complicanza a lungo termine del diabete mellito e differisce dalle forme di DPN per tipo di fibre nervose coinvolte. Interessa infatti il sistema nervoso autonomo nella funzione cardiovascolare, gastrointestinale e urogenitale. Può risultare in segni e sintomi ravvisabili all'esame obiettivo oppure, soprattutto ai primi stadi, può essere rilevabile tramite specifici test di laboratorio e strumentali.

#### 4. L'ATTIVITA' FISICA E IL DIABETE

Per attività fisica s'intende ogni singolo movimento corporeo prodotto dai muscoli scheletrici che comporti un dispendio energetico, incluse le attività effettuate lavorando, giocando, dedicandosi alle faccende domestiche, viaggiando e impegnandosi in attività ricreative.

Il termine attività fisica non va così confuso per esercizio fisico, una categoria dell'attività fisica caratterizzata dal fatto di essere pianificata, strutturata, ripetitiva e volta a migliorare o a mantenere uno o più aspetti della forma fisica.

Il mantenimento di un regolare livello d'attività fisica è ormai noto come sia fonte di numerosi benefici alla salute, superando i potenziali danni derivanti in ogni fascia d'età. Gli effetti osservabili a livello cardiovascolare (miglioramento della funzionalità cardiaca, riduzione del rischio di sviluppare ipertensione arteriosa, malattie coronariche, ictus), a livello muscoloscheletrico (miglioramento della forza, del tonus e della flessibilità muscolare), a livello metabolico (prevenzione diabete mellito di tipo II, sindrome metabolica) e a livello psicologico (aumento della sensazione di benessere, della qualità di vita e della qualità del riposo notturno) sono infatti solo alcuni.

A tal fine l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) raccomanda di svolgere per quanto riguarda bambini e adolescenti 60 minuti di attività fisica di moderata intensità al giorno<sup>[25]</sup>, mentre per gli adulti 150 minuti d'attività di moderata intensità oppure 75 minuti d'attività ad alta intensità.<sup>[26]</sup>

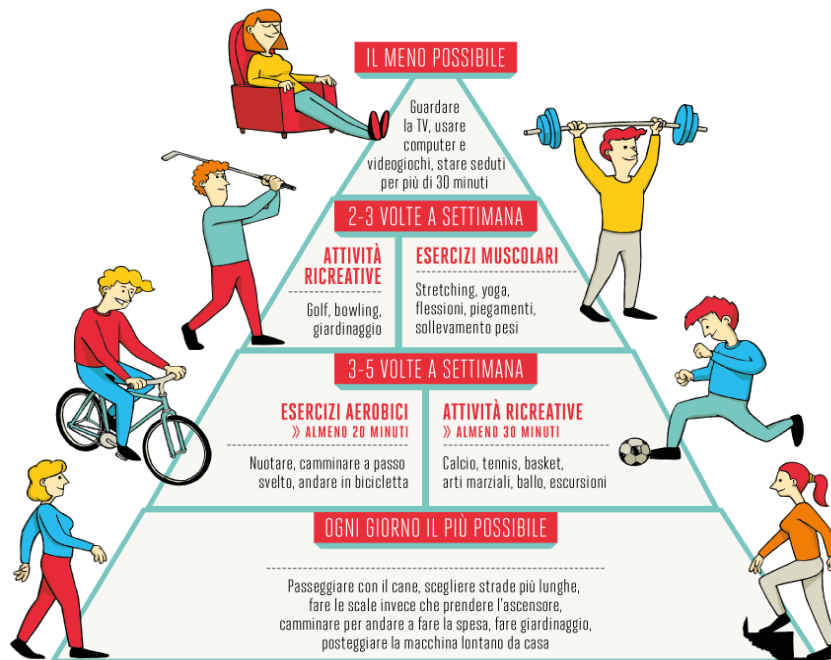


Figura IV

È però importante sottolineare come quest'ultimi dati siano solo la dose minima consigliata, se un soggetto ne pratica di più aumentano d'altro lato anche i benefici.

In Italia le persone affette da diabete mellito possono praticare attività sportiva proprio come le persone non affette da diabete, senza limiti o preclusioni almeno per la pratica non agonistica.

A livello normativo la Legge 115 del 1987 dal titolo "Disposizioni per la prevenzione e la cura del diabete mellito" sancisce che "la malattia diabetica priva di complicanze invalidanti non costituisce motivo ostativo al rilascio del certificato d'idoneità fisica per lo svolgimento di attività sportive a carattere non agonistico".

In caso di attività sportive di tipo agonistico il "Certificato di Idoneità" viene rilasciato dal medico dello sport (federazioni o società sportive) a seguito di visita medica ed accertamenti clinici e di laboratorio, previa una fondamentale certificazione del diabetologo attestante lo stato di malattia diabetica compensata, nonché la condizione ottimale di autocontrollo e di terapia da parte del soggetto con diabete. Il certificato è specifico, con stretta relazione allo sport per cui è stato rilasciato e nel caso in cui l'atleta pratici più discipline sportive saranno rilasciati più certificati, tanti quanti sono gli sport praticati.

Considerati i meccanismi che regolano l'omeostasi energetica durante l'esercizio fisico, è indispensabile educare i pazienti a prevenire gli scompensi glico-metabolici. La risposta all'attività fisica coinvolge fenomeni di natura metabolica, ormonale e circolatoria, variabili a seconda dell'intensità e della durata dell'esercizio.

#### **4.1 Tipi di attività fisica**

L'esercizio fisico è generalmente classificato in diversi sistemi metabolici che lavorano in modo alternato e spesso anche sinergico al fine di permettere al muscolo di produrre l'energia richiesta alla sua contrazione. Una via metabolica si definisce così come una serie di reazioni chimiche che provocano la formazione di ATP e prodotti di scarto (per esempio anidride carbonica). A dipendenza della durata e dell'intensità richiesta, ma anche dalla condizione fisica della persona, si attiverà quindi principalmente un metabolismo piuttosto che un altro tra i seguenti:

il sistema anaerobico alattacido o sistema dei fosfageni, con l'impiego di substrati energetici quali adenosina trifosfato (ATP) e fosfocreatina (PC);

il sistema anaerobico lattacido o glicolisi, con l'impiego di substrati energetici quali glicogeno e glucosio (carboidrati);

il sistema aerobico o ossidativo o respirazione mitocondriale, con l'impiego di substrati energetici quali glicogeno/glucosio, acidi grassi (FFA), amminoacidi glucogenici (GAA).

Il sistema anaerobico alattacido è il sistema energetico più semplice, con capacità più breve (circa 15 secondi) e il primo ad attivarsi al fine di mantenere adeguati livelli di ATP nel tessuto muscolare. Durante uno sforzo intenso e di breve durata, come nello sprint, i fosfati rappresentano la fonte di ATP più rapida e disponibile.

Successivamente, una condizione di esercizio prolungato porta all'instaurarsi del regime metabolico aerobico (definito *aerobic* o *endurance training*), raggiunto quando l'ossigeno diventa parte determinante del processo di sintesi dell'ATP: questa situazione si ottiene nel momento in cui lo sforzo si prolunga per più qualche minuto, sebbene un esercizio totalmente aerobico consista in un lavoro della durata maggiore di venti minuti. La rigenerazione dell'ATP in questo caso avviene quasi esclusivamente attraverso il processo di respirazione mitocondriale, che nella parte iniziale condivide la stessa via metabolica del processo anaerobico della glicolisi.

Attraverso la glicolisi, il glucosio ematico e il glicogeno muscolare vengono convertiti in piruvato che, a seconda dell'intensità dell'esercizio, entrerà nel mitocondrio o sarà convertito in lattato. A livelli di attività più bassi della soglia anaerobica il piruvato prende parte al processo di respirazione mitocondriale e la contrazione muscolare continua attraverso la produzione aerobica di ATP. Al contrario, a livelli al di sopra della soglia anaerobica non è più possibile per il piruvato entrare all'interno del mitocondrio e viene allora convertito in lattato.

La soglia anaerobica rappresenta quindi il livello specifico d'intensità dell'esercizio tale da determinare un aumento della concentrazione di lattato nel sangue al valore di 4 mmol/l.

Sebbene la soglia anaerobica possa sembrare la rappresentazione di un passaggio netto, è stato suggerito che in realtà non sia da interpretare come un punto di separazione o una soglia così definita, ma che le concentrazioni di lattato aumentano in maniera lineare sin dall'inizio dell'esercizio, e che al livello della soglia anaerobica si verifica un aumento esponenziale della produzione di energia tramite le vie metaboliche anaerobiche.

Tipici esempi di attività sportive che coinvolgono principalmente un metabolismo di tipo aerobico sono attività a bassa intensità e lunga durata quali il podismo, il ciclismo, il nuoto e lo sci di fondo.

Attività ad alta intensità a discapito di una breve durata come uno sprint e i diversi tipi di *resistance training* (corpo libero, macchine isotoniche, pesi) necessitano invece maggiormente dell'intervento del metabolismo di tipo anaerobico.

#### **4.2 La risposta metabolica all'esercizio fisico**

Il sistema neuroendocrino è deputato a gestire l'utilizzo dei vari substrati al fine di creare energia.

Nel soggetto normale, dopo pochi minuti dall'inizio dell'esercizio, c'è un'attivazione del sistema adrenergico che provoca una inibizione della secrezione di insulina. Di conseguenza è stimolata la glicogenolisi muscolare e aumenta la produzione epatica di glucosio (per aumento di glicogenolisi e gluconeogenesi). La lipolisi viene contemporaneamente stimolata dalla riduzione dell'insulinemia e dal concomitante aumento di altri ormoni contro-insulari (ormone della crescita, cortisolo e glucagone)

determinando liberazione di FFA, captati dal muscolo, e di glicerolo che è utilizzato dal fegato a fini gluconeogenetici. L'effetto netto è di mettere a disposizione del muscolo substrati energetici mantenendo invariata la glicemia. Alla conclusione dell'attività fisica l'insulinemia si riporta verso i valori di partenza con conseguente stimolo al reintegro del glicogeno muscolare. Il concomitare dell'aumento dell'insulinemia con l'accelerazione della re-sintesi del glicogeno muscolare, spiega come, dopo esercizio prolungato, vi sia una tendenza all'ipoglicemia che può durare anche fino a 24-36 ore. Nel diabete mellito di tipo I i meccanismi neuroendocrini che portano all'aggiustamento dell'insulinemia non esistono e l'andamento della glicemia dipende dalla capacità del soggetto di modificare in maniera adeguata la terapia (insulinica e nutrizionale). Obiettivo finale, durante l'attività fisica, è di mantenere l'insulinemia ai livelli ideali, evitando gli effetti della ipo- e della iperinsulinizzazione e di mantenere la glicemia entro livelli normali per salvaguardare il metabolismo energetico di cervello, cuore e muscoli.

#### **4.3 Il livello di attività fisica nelle persone diabetiche**

È stato dimostrato come gli adolescenti con diabete di tipo I siano meno attivi dei coetanei sani e allo stesso tempo non raggiungano il minimo livello d'attività fisica raccomandato dalle linee guida internazionali nonostante i numerosi vantaggi ottenibili dal praticare un regolare livello d'attività fisica. Da quanto emerge infatti da una review<sup>[27]</sup> la maggioranza dei pazienti con diabete di tipo I non ha un peso corporeo adeguato (circa il 60 % sono sovrappeso o obesi), circa il 40 % mostra ipertensione ed il 40 % dislipidemia.<sup>[28]</sup>

Il minor rischio di sviluppare danni cardiovascolari, un minore BMI, una riduzione dell'emoglobina glicata (HbA1c) ed una maggiore qualità della vita sono solo alcuni benefici derivanti.<sup>[29]</sup> La prevenzione dell'insorgenza delle complicanze di tipo acuto e cronico in età adulta è poi un ulteriore vantaggio conseguibile grazie a un buon controllo glicemico durante ogni fase della propria vita.

Una recente revisione sistematica<sup>[30]</sup> con una grande numerosità campionaria ha preso in esame studi in cui si confrontavano due gruppi di pazienti affetti da diabete mellito di tipo I: un gruppo praticante regolarmente attività fisica ed un gruppo controllo sedentario. Lo studio ha dimostrato come un programma di attività fisica

strutturato comporti particolari miglioramenti in pazienti adulti per quanto riguarda BMI, il massimo consumo d'ossigeno (VO<sub>2</sub> max) e la quantità di LDL (*Low Density Lipoprotein*) mentre nei bambini ha comportato miglioramenti soprattutto nei valori dei trigliceridi totali, la quantità di LDL e il fabbisogno insulinico giornaliero.

Un altro studio scientifico di tipo trasversale<sup>[31]</sup> con in esame numerosi pazienti ha sottolineato l'importanza dell'attività fisica non solo riguardo a valori migliori riguardanti la *performance* fisica e cardiorespiratoria, bensì riguardanti anche il minore rischio di sviluppare ipoglicemie severe con perdite di coscienza e chetoacidosi diabetica, temibili complicanze di tipo acuto.

#### **4.4 I fattori determinanti la risposta glicemica**

I pazienti diabetici con terapia insulinica rischiano spesso d'incorrere in una condizione d'iperinsulinizzazione, e conseguente ipoglicemia durante l'attività fisica. Al realizzarsi di questa condizione concorrono numerosi fattori<sup>[32]</sup>:

- Il mancato calo dei livelli plasmatici di insulina iniettata durante l'esercizio determina un'iperinsulinemia relativa che ostacola la produzione epatica di glucosio e innesca l'ipoglicemia, generalmente entro 20-60 minuti dall'inizio dell'esercizio.<sup>[33][34]</sup>
- L'assorbimento dell'insulina a livello sottocutaneo risulta aumentato durante l'esercizio se la sede d'iniezione è sottoposta ad attività fisica (per esempio coinvolgendo i muscoli delle braccia e delle gambe) a causa dell'aumento del flusso sanguigno a livello muscolare e sottocutaneo.<sup>[35]</sup> Anche l'incremento della temperatura corporea può aumentare l'assorbimento.<sup>[36]</sup>
- Incremento dell'insulino-sensibilità a livello dei muscoli scheletrici: durante l'esercizio infatti si realizza un marcato incremento nell'*uptake* non insulino-mediato che riduce in maniera consistente il fabbisogno di insulina circolante. Anche quando il paziente riduce l'insulina somministrata prima dell'esercizio, spesso c'è una condizione d'iperinsulinizzazione relativa (a livello della vena porta). Nel caso in cui anche l'insulinizzazione periferica sia elevata il rischio di ipoglicemia è ulteriormente aumentato in quanto l'*uptake* di glucosio da parte dei tessuti periferici sale, anche nei muscoli non coinvolti nell'esercizio. L'aumento dell'insulino-sensibilità persiste a lungo

dopo l'esercizio e il rischio di ipoglicemia si prolunga in questo caso fino a quasi 36 ore dopo.<sup>[37]</sup>

- La compromissione del sistema contro-regolatore causata dalle complicanze a carattere cronico neuropatiche (perdita della sensibilità all'ipoglicemia) e/o da scadente controllo metabolico, determina una riduzione del rilascio di glucosio e quindi un incremento del rischio ipoglicemico. L'esercizio stesso può condurre a un deficit della risposta contro-insulare. È noto che quest'ultima è fisiologicamente attenuata durante il sonno.<sup>[38]</sup> È stato descritto da numerosi studi e attribuito a questa riduzione un secondo picco di incidenza di ipoglicemia durante la notte successiva allo svolgimento di attività fisica<sup>[39][40]</sup> in modo particolare tra mezzanotte e le quattro del mattino.<sup>[41]</sup>

#### **4.5 Il rischio d'ipoglicemia associato all'esercizio fisico**

Nei pazienti affetti da diabete di tipo I, la variazione dei valori della glicemia conseguenti all'esercizio fisico è influenzata dalla zona corporea di somministrazione d'insulina, la quantità d'insulina nel circolo sanguigno, la concentrazione glicemica prima d'intraprendere l'esercizio, la composizione dell'ultimo pasto così come l'intensità e durata dell'esercizio fisico.<sup>[42]</sup> Durante l'esercizio aerobico la concentrazione di glucosio nel sangue precipita nella maggiore parte delle persone diabetiche, a meno che non pongano rimedio con l'assunzione di carboidrati.<sup>[43]</sup> La quantità d'insulina non può essere infatti rapidamente diminuita all'inizio dell'attività e potrebbe quindi aumentare nella circolazione sistemica, forse a causa dell'aumento del flusso sanguigno nel tessuto adiposo sottocutaneo durante l'attività. Anche nei pazienti dotati d'infusore insulinico sottocutaneo, nel caso in cui si dimezzi la quantità d'insulina basale un'ora prima dell'inizio dell'esercizio, la concentrazione d'insulina libera circolante non diminuirebbe sufficientemente in tempo con il successivo rischio che aumenti transitoriamente durante l'esercizio fisico.<sup>[44]</sup>

L'ipoglicemia si sviluppa nella maggiore parte dei pazienti entro 45 minuti circa dall'inizio dell'esercizio aerobico.<sup>[45]</sup> Le persone inoltre che svolgono regolarmente attività fisica possono riscontrare una maggiore riduzione della glicemia rispetto a

chi meno attivo fisicamente in seguito ad un maggiore lavoro a livello del metabolismo basale, nonostante questo entrambi richiedono un aumento della quantità di carboidrati assunti o una riduzione della dose d'insulina prima di iniziare un esercizio aerobico.<sup>[46]</sup>

Al termine dell'attività l'assorbimento di glucosio da parte del tessuto muscolare al fine di produrre energia cala immediatamente ma, allo stesso tempo, il suo consumo rimane elevato per diverse ore al fine di ricostituire le riserve di glicogeno precedentemente spese. Il rischio d'ipoglicemia rimane così elevato per almeno 24 ore successive all'esercizio di tipo aerobico, con il maggiore rischio d'ipoglicemia notturna nel caso di attività fisica pomeridiana.<sup>[47]</sup>

#### **4.6 L'effetto del lavoro anaerobico sull'ipoglicemia**

Con l'aumentare dell'intensità dell'esercizio, il metabolismo umano si avvale prevalentemente del sistema di tipo anaerobico piuttosto che del sistema aerobico in quanto la dose necessaria di glucosio eccede la capacità dei sistemi ossidativi. A livello del tessuto muscolare, in assenza di ossigeno, questo processo comporta una produzione di lattato a cui si accompagna un aumento dei livelli plasmatici di catecolamine (adrenalina e noradrenalina) e ormone della crescita. Il rilascio degli ormoni contro-regolatori influenza un ulteriore rilascio di glucosio da parte del fegato con un conseguente aumento dei valori della glicemia.

Attività che includono brevi sforzi fisici ad alta intensità sono così ultimamente diventati argomento d'interesse all'interno della comunità scientifica che si occupa della patologia diabetica. Il loro impiego è stato infatti suggerito all'interno di sessioni di moderato esercizio aerobico al fine di prevenire il rischio di eventi ipoglicemici nelle ore successive all'esercizio.

In particolare, uno studio ha utilizzato queste informazioni al fine di esplorare la possibilità d'includere un semplice e breve sprint massimale all'inizio o al termine di un lavoro aerobico d'intensità moderata al fine di valutare la risposta glicemica in persone affette da diabete mellito di tipo I.

Bussau et al.<sup>[48]</sup> scoprirono infatti che effettuando un breve sprint della durata di 10 s al termine di una sessione d'esercizio fisico aerobico (40 % VO<sub>2</sub> max) su cicloergometro della durata di 20 minuti non si riscontravano cambiamenti

significativi nei livelli di concentrazione del glucosio nel sangue per le due ore successive all'esercizio rispetto ad un calo di  $65 \pm 22$  mg/dl a 20 minuti dal termine dell'esercizio nel gruppo controllo che non aveva eseguito lo sprint.

#### **4.7 HIIT**

L'allenamento intervallato ad alta intensità (HIIT, *High Intensity Interval Training*) è una modalità d'esercizio fisico caratterizzata dall'alternanza di brevi periodi d'attività anaerobica ad altissima intensità a periodi di recupero attivo mediante attività aerobica di bassa intensità o riposo. Le modalità di esecuzione, così come gli adattamenti fisiologici indotti da questa forma di esercizio, sono variabili in relazione ad una molteplicità di fattori, quali la precisa natura dello stimolo utilizzato, l'intensità, la durata e il numero degli intervalli eseguiti, così come anche la durata e il pattern di attività durante le fasi di riposo (tra un *burst* e l'altro).

Si tratta di una forma avanzata di *Interval Training* (IT), una metodica d'allenamento presa in studio per la prima volta nell'ambito della riabilitazione cardiaca nel 1972<sup>[49]</sup>: ai pazienti venne richiesto di sottoporsi a sessioni ad alti carichi di lavoro su cicloergometro della durata di 60 s con intervalli di 30 s di riposo. In questo modo, i pazienti erano in grado di fare esercizio almeno il doppio della durata del tempo che erano in grado di sostenere quando coinvolti in un allenamento continuo di media intensità.

Successivamente, la ricerca è proseguita in questa direzione investigando l'impatto del training intervallato ad alta intensità sulla funzione e sulla struttura cardiovascolare<sup>[50]</sup>: un periodo pari a sole 2 settimane di HIIT *Wingate-Based* (picchi di 30 secondi di cyclette ad altissima intensità separati da pochi minuti di recupero, ripetuti 4-6 volte) ha incrementato la capacità cardiorespiratoria, come riflesso dalla variazione del più alto valore di consumo di ossigeno raggiunto durante test da sforzo (VO<sub>2</sub> max). Sembra inoltre che il training intervallato ad alta intensità sia superiore allo *Steady State Training* (allenamento aerobico a frequenza cardiaca costante) nell'aumentare il VO<sub>2</sub> max: 8 settimane di HIIT hanno infatti portato ad un aumento del VO<sub>2</sub>max del 15 %, rispetto al training aerobico prolungato (che ha indotto un incremento del 9 %).<sup>[51]</sup>

Per questo motivo, l'HIIT sta divenendo sempre più maggiormente parte integrante dei protocolli di riabilitazione cardiopolmonare.

Numerosi studi investigarono poi con successo l'utilità dell'introduzione di un lavoro ad alta intensità al fine di promuovere i necessari adattamenti formativi al fine di migliorare la capacità d'esercizio non solo in pazienti con una patologia di base di natura cardiovascolare, bensì in tutte le persone affette da una malattia ad andamento cronico.

Richards et al.<sup>[52]</sup>, nel 2010 hanno dimostrato che 16 minuti di *Sprint Interval Training* ad alta intensità (32 *sprints* distribuiti in 2 settimane) sono stati in grado di determinare un significativo miglioramento della sensibilità insulinica. Un'evidenza indiretta del miglioramento della sensibilità insulinica è stata fornita dal lavoro di Babraj et al.<sup>[53]</sup> che ha dimostrato come un *High Intensity Sprint Interval Training* ha ridotto l'ampiezza e la durata della risposta glicemica che segue all'assunzione di una bevanda arricchita di glucosio. L'HIIT riduce la glicemia basale, la glicemia post-prandiale, la sensibilità all'insulina nel tessuto muscolare e adiposo e si è dimostrato efficace nell'inibire, attraverso una riduzione dell'insulina circolante, il trasporto di acidi grassi nell'adipocita.<sup>[54][55]</sup>

Inoltre, studi che hanno preso in considerazione l'esecuzione di un protocollo d'esercizio HIIT per la durata di alcune settimane hanno infatti rilevato numerose alterazioni positive a livello degli *outcome* di performance e salute generale della persona<sup>[56][57][58]</sup>:

- Aumento della capacità ossidativa del muscolo scheletrico
- Aumento del contenuto di glicogeno a riposo
- Aumento della capacità ossidativa muscolare e sistemica dei lipidi
- Miglioramento a carico di struttura e funzione del sistema vascolare periferico

Prendendo invece in considerazione una singola seduta d'esercizio, l'HIIT è stato dimostrato provocare nelle persone affette da diabete mellito un effetto stabilizzante della glicemia a breve termine in quanto il metabolismo di tipo anaerobico viene coinvolto per la maggiore parte della durata dell'attività.

In uno studio condotto da Guelfi et al.<sup>[59]</sup> lo stesso gruppo studio di persone diabetiche ha effettuato due differenti e separate sessioni d'esercizio: la prima

consisteva solamente in un esercizio di tipo aerobico moderato (40 % VO<sub>2</sub> max) su cicloergometro per la durata di 30 minuti, mentre la seconda prevedeva la stessa attività aerobica con l'aggiunta di uno sprint di 4 s ogni due minuti d'esercizio. Nonostante la richiesta energetica maggiore nella sessione che includeva i brevi *sprints*, il declino della glicemia plasmatica durante l'esercizio risultò maggiore nella prima sessione ( $-79 \pm 22$  vs  $-52 \pm 14$  mg / dl).

Inoltre, mentre i livelli di concentrazione di glucosio nel sangue continuarono a scendere per i successivi 60 minuti conseguenti all'esercizio d'intensità moderata, un'ulteriore diminuzione della glicemia non si verificò dopo il completamento della sessione che includeva gli *sprints* intermittenti.

Al termine della seconda sessione al contrario si riscontrarono livelli aumentati di epinefrina e norepinefrina nel circolo sanguigno dei pazienti che potrebbero aver contribuito a un'aumentata produzione epatica di glucosio.<sup>[60]</sup>

Campbell et al.<sup>[61]</sup> si discostarono invece dagli studi effettuati in precedenza in materia dal momento che tutti si basavano su di un protocollo ad alta intensità su cicloergometro, facendo leva principalmente sull'azione concentrica delle catene muscolari, fallendo nell'obiettivo di replicare adeguatamente le fisiologiche richieste di ripetuti cambiamenti in termini di velocità e direzione tipici della maggiore parte degli sport che coinvolgono una buona parte di lavoro muscolare di tipo eccentrico. Di conseguenza, deciso di comparare gli effetti del *Loughborough Intermitten Shuttle Test*<sup>[62]</sup> eseguito per la durata di 45 minuti con gli effetti di un'attività a moderata intensità (60 % VO<sub>2</sub> max) come la corsa su *treadmill* per la stessa durata di tempo in pazienti affetti da diabete mellito di tipo I.

La variazione della glicemia plasmatica era approssimativamente quattro volte superiore durante la sessione continua d'allenamento su *treadmill* rispetto alla sessione comprendente il test della navetta.

Nell'ora conseguente all'esercizio, la diminuzione della concentrazione di glucosio nel sangue risultava allo stesso modo significativamente minore dopo l'esecuzione del *Loughborough test* in confronto all'esercizio di tipo aerobico.

Gli autori in questo caso suggerirono che la decuplicazione dei livelli di lattato registrati alla fine del test della navetta sostanzialmente contribuirono alla minore

riduzione della glicemia plasmatica nei 60 minuti successivi all'esercizio grazie all'aumentata gluconeogenesi.

Per quanto riguarda la strutturazione di un protocollo di allenamento HIIT non vi sono delle regole standardizzate da rispettare in modo scrupoloso. Comunemente viene utilizzata una formula secondo cui un rapporto 2:1 definisce rispettivamente la durata dell'esercizio ad alta intensità e la durata della fase di recupero (per esempio 40 secondi d'esercizio e 20 secondi di recupero), ma il rapporto può essere ampiamente variabile. Allo stesso modo, una volta tenuto in considerazione il rapporto stabilito tempo attivo/tempo di recupero una sessione di HIIT può avere una durata oscillante tra i 4 e i 30 minuti in base alle diverse variabili scelte.

Attualmente i regimi maggiormente validati dalla comunità scientifica sono i seguenti:

- *Protocollo Tabata*

Una prima versione di HIIT è stata proposta da Izumi Tabata et al. in uno studio pubblicato nel 1996<sup>[63]</sup>. Prevede una prima parte d'esercizio ultra intenso (intensità a circa 170 % VO<sub>2</sub> max) della durata di 20 secondi seguita da un breve periodo di riposo di 10 s, il ciclo viene ripetuto in modo continuo per 4 minuti.

- *Protocollo Gibala*

Il protocollo venne proposto da Gibala et al.<sup>[65]</sup> in uno studio scientifico che prevede 3 minuti iniziali di riscaldamento, 60 s d'esercizio intenso (95 % VO<sub>2</sub> max) ed infine 75 s di riposo, il ciclo viene in questo caso ripetuto dalle otto alle dodici volte consecutivamente. Una versione<sup>[66]</sup> meno intensa del protocollo originale venne pubblicata successivamente, negli intenti indicata maggiormente per le persone che non svolgono regolarmente attività fisica, costituita da 3 minuti di riscaldamento, 60 s d'esercizio (60 % VO<sub>2</sub> max) e 60 s di riposo, ripetuti per dieci volte.

- *Protocollo Zuniga*

Zuniga et al.<sup>[67]</sup> proposero nel loro protocollo di HIIT 10 minuti iniziali di riscaldamento, 30 s di attività intensa (90 % VO<sub>2</sub> max) seguiti da 30 s di riposo (uno dei pochi casi in cui il rapporto tempo di lavoro/tempo di recupero sia 1:1), ripetuti in modo continuo per 30 minuti o finché la persona non fosse in grado di proseguire mantenendo i parametri stabiliti.

- *Protocollo Vollard*

Il protocollo di HIIT proposto da Vollard et al.<sup>[68]</sup> risulta invece molto più breve di quelli elencati finora. Dopo un breve riscaldamento della durata di 3 minuti, nei successivi 4 minuti d'allenamento a bassa intensità (40 % VO<sub>2</sub> max) vengono eseguiti soltanto due sprint massimali della durata di 20 s, rispettivamente uno all'inizio ed uno alla fine della sessione.

#### **4.8 La scala GAS**

La scala di valutazione GAS (*Goal Attainment Scaling*) è stata per la prima volta introdotta da Kiresuk et al.<sup>[69]</sup> nel 1968 allo scopo di valutare la salute mentale della persona. Da quel momento, essa è stata in parte modificata e utilizzata in molte altre aree della ricerca in ambito sanitario: la cura della persona in fascia d'età anziana<sup>[70][71]</sup>, la riabilitazione della persona amputata<sup>[72]</sup>, la valutazione del dolore di tipo cronico<sup>[73]</sup> ed infine, in tempi più recenti, la riabilitazione del paziente in età evolutiva<sup>[74]</sup>.

La scala rappresenta un metodo per valutare la misura d'efficacia di una procedura terapeutica attraverso un giudizio soggettivo ma standardizzato, in modo da consentire un'analisi statistica. L'attività di valutazione viene identificata individualmente per adattarsi meglio al paziente e i livelli sono impostati a priori allo stesso modo in base ai livelli di prestazione attuali e previsti. Prove d'evidenza suggeriscono che gli obiettivi hanno maggiori probabilità di essere raggiunti se i pazienti sono coinvolti nella loro impostazione. Inoltre, la scala permette di fornire un utile riflesso dei risultati che sono di critica importanza per il paziente all'interno della sua vita, il quale non è solitamente preso in considerazione dai metodi di misurazione tradizionali.

La valutazione del raggiungimento dell'obiettivo preposto a inizio intervento avviene secondo una scala basata su cinque punti, in cui al livello di partenza viene solitamente attribuito il valore immediatamente inferiore al risultato atteso:

- -2 risultato molto inferiore all'atteso
- -1 risultato inferiore all'atteso (nessun cambiamento)
- 0 raggiungimento del risultato atteso
- +1 risultato superiore all'atteso
- +2 risultato molto superiore all'atteso

Risulta molto importante considerare il potenziale di cambiamento e il possibile impatto dell'intervento pianificato per selezionare i livelli degli obiettivi da raggiungere in modo che essi risultino acquisibili. Allo stesso tempo essi devono costituire un cambiamento clinicamente importante per il soggetto. Un potenziale vantaggio dell'utilizzo del metodo GAS è rappresentato infatti da una maggiore sensibilità al cambiamento se confrontato con metodi di misurazione standard.

## **5. IL PROGETTO DIAB3KING**

Al progetto Diab3king 2018 hanno partecipato numerosi medici ed operatori sanitari, ognuno con un preciso compito da svolgere durante i tre giorni. In particolare, i dietisti hanno provveduto giornalmente al corretto dosaggio degli elementi nutrizionali al fine di evitare casi d'iper- e ipoglicemia.

Lo *staff* era così formato: Fontana Franco (pediatra), Dedonno Valeria (pediatra), Gamarra Elena (medico specialista in endocrinologia e malattie del ricambio), Brovero Stefania (dietista).

### **Materiali e metodi**

#### *Popolazione studiata*

Sono stati presi in considerazione nello studio 13 adolescenti (sette ragazzi e sei ragazze) con un'età media di  $15.2 \pm 2.1$  anni, BMI medio  $21.0 \pm 2.6$  kg/m<sup>2</sup> e durata del diabete mellito media di  $7.1 \pm 4.6$  anni. Tutti i partecipanti risultavano esenti da eventuali complicanze di natura microvascolare, macrovascolare e neurologica correlate al diabete mellito ed erano a conoscenza dei rischi relativi ad uno stato d'ipoglicemia. Inoltre, durante l'intera durata del progetto sperimentale a nessun adolescente era stato prescritto alcun farmaco al di fuori dell'insulina. Ogni partecipante possedeva un sensore di monitoraggio continuo del glucosio e di un microinfusore per la somministrazione sottocutanea continua d'insulina.

#### *Protocollo di studio*

Il progetto Diab3king 2018 prevedeva tre giornate di trekking in ambiente montano in Valle Gesso con differenti itinerari giornalieri. Le tre giornate erano organizzate seguendo lo stesso schema di trattamento. Ai partecipanti, precedentemente all'orario di partenza, veniva mostrato ed illustrato il percorso di trekking che sarebbe stato affrontato durante la giornata con relative pause e programma d'allenamento intervallato ad alta intensità a fine giornata.

Specificatamente, la prima giornata prevedeva un percorso lineare con partenza dalle Terme di Valdieri, pausa di metà giornata al Rifugio Valasco (campo base del progetto), proseguimento verso il lago di Valcuca e ritorno al campo base. I dati tecnici del percorso erano una lunghezza del percorso di 9,63 km con un'ascesa

totale di 841 m, una discesa totale di 464 m e una differenza altimetrica di 806 m (altitudine variabile da 1387 a 2193 m).

La seconda giornata di trekking presentava invece un percorso circolare con partenza dal campo base, raggiungimento in quota dei laghi di Valscura, del Claus e delle Portette con conseguente pausa di metà giornata e successivo ritorno al rifugio Valasco. La lunghezza del percorso era di 18,42 km con un'ascesa e una discesa totali entrambi di 1078 m e una differenza altimetrica di 898 m (altitudine da 1764 m a 2662 m).

Infine, il programma del terzo e conclusivo giorno prevedeva il raggiungimento dei laghi di Fremamorta (sede della pausa giornaliera intermedia) passando attraverso il colle del Prefouns, il colle di Tablasses e il colle di Bresses e conseguente ritorno a valle al presso il Gias delle Mosche, adiacente alle Terme di Valdieri. Si trattava di un percorso lineare della lunghezza di 17.1 km, un'ascesa totale di 1107 m, una discesa di 1299 m e una differenza altimetrica di 1234 m (altitudine da 1558 a 2792 m).

Risulta così facilmente intuibile quanto l'impegno cardiovascolare e aerobico differisse di giornata in giornata in seguito ai differenti tragitti con e dal numero di giorni trascorsi dal punto di partenza.

Al termine del tratto di trekking giornaliero previsto dal progetto, è stato proposto ai partecipanti un protocollo d'allenamento intervallato ad alta intensità (HIIT) secondo lo schema di trattamento *Tabata*. Sono così stati presentati agli adolescenti cinque esercizi che prevedevano un'alta intensità d'esecuzione ma differenti dal punto di vista del reclutamento muscolare coinvolto. In questo modo, una volta valutata la corretta esecuzione da parte dei ragazzi durante una sessione di prova, ogni esercizio è stato svolto per la durata di 20 secondi a cui seguiva una breve pausa di riposo di 10 secondi. La sequenza d'esercizi è stata ripetuta due volte per la durata totale di 5 minuti d'allenamento HIIT (10 ripetizioni e 10 pause).

Gli esercizi presentati sono i seguenti:

- *Jumping Jack*: dalla posizione di partenza in stazione eretta con gli arti superiori lungo il corpo, effettuare un salto sul posto durante il quale si compie un movimento d'abduzione di arti superiori e arti inferiori; durante il salto successivo si torna nella posizione di partenza.

- *Drop squat*: dalla posizione di partenza in *squat* con un arto superiore a contatto col terreno, compiere un salto sul posto e tornare alla posizione di *squat* con l'arto superiore opposto a contatto col terreno.
- *Mountain climber*: restando in posizione di *plank* alto (arti superiori entrambi estesi) e rimanendo con il corpo parallelo rispetto al terreno, svolgere una flessione delle ginocchia al petto in modo alternato.
- Affondi all'indietro: dalla posizione di partenza in stazione eretta eseguire un passo indietro con un arto inferiore flettendo il ginocchio verso il pavimento fino a formare un angolo retto senza flettere il tronco e mantenendo il bacino in asse, tornare alla posizione di partenza ed eseguire lo stesso movimento con l'arto inferiore opposto.
- *Burpee* con petto a terra: partendo dalla posizione eretta effettuare uno *squat*, appoggiare le mani sul terreno, raggiungere una posizione di *plank* alto ed eseguire una flessione portando il tronco a contatto col terreno; arrivati alla posizione a terra tornare in *squat* con le mani in appoggio sul terreno ed effettuare un salto in alto.

Per questioni logistiche si segnala come non sia stato effettuato al termine della seconda giornata di trekking l'allenamento intervallato ad alta intensità (HIIT).

#### *Parametri rilevati*

Al fine di giudicare gli effetti dell'esercizio fisico riguardo la variazione della glicemia plasmatica e l'azione di prevenzione del rischio d'ipoglicemia è stato scelto di monitorare e prendere in considerazione i valori dei parametri seguenti.

- Valore della glicemia media e fabbisogno insulinico durante i tre giorni precedenti alla durata del progetto (30 e 31 agosto, 1 settembre)
- Valore della glicemia media e fabbisogno insulinico durante i tre giorni della durata del progetto (2, 3 e 4 settembre)
- Numero di eventi ipoglicemici durante i tre giorni della durata del progetto

In particolare, il fabbisogno insulinico giornaliero risulta essere un valore chiaramente personale e individuale per ogni ragazzo in base allo stile di vita, alla pratica di un'attività fisica regolare e all'alimentazione di ogni singola persona. La scala di valutazione GAS è stata così scelta come strumento di valutazione della

variazione di questa variabile durante l'intera durata del progetto rispetto ai tre giorni precedenti. Attraverso un'intervista agli adolescenti partecipanti al progetto, si è deciso di porre la riduzione della quantità d'insulina necessaria al mantenimento della glicemia plasmatica come principale obiettivo. Sono così stati definiti in modo condiviso i diversi livelli di *outcome* secondo le aspettative di miglioramento da parte dei partecipanti.

- -2 aumento del fabbisogno insulinico giornaliero
- -1 riduzione del fabbisogno insulinico giornaliero minore del 10 %
- 0 riduzione del fabbisogno insulinico giornaliero tra il 10 e il 20 %
- +1 riduzione del fabbisogno insulinico giornaliero tra il 20 e il 30 %
- +2 riduzione del fabbisogno insulinico giornaliero maggiore del 30 %

## Risultati

### *Variazione glicemica*

L'andamento dei valori della glicemia plasmatica è un risultato del tutto personale e per questo sono emersi dei dati discordanti da un paziente all'altro.

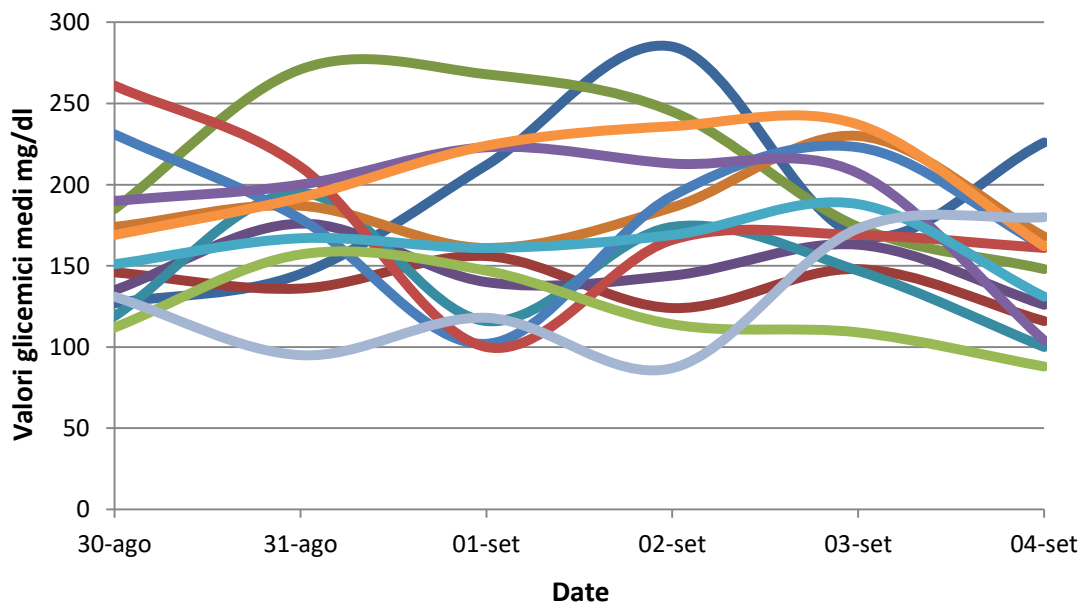


Figura V

I dati dei 13 ragazzi presi in considerazione suggeriscono una diminuzione della glicemia media complessiva registrata durante i tre giorni di trekking solamente in

sette adolescenti se rapportata alla glicemia media complessiva dei tre giorni precedenti.

Durante la prima giornata del progetto solamente sei ragazzi hanno riscontrato una diminuzione nel valore della glicemia media rispetto al giorno prima della partenza per il Diab3king.

Durante la seconda giornata tre ragazzi hanno diminuito ulteriormente il valore della glicemia media giornaliera rispetto alla giornata precedente, gli altri tre ragazzi invece che hanno avuto un aumento di cui due rimanendo comunque al di sotto del valore iniziale pre-trekking e uno oltrepassando la soglia di partenza. Rispetto ai sette ragazzi in cui si era osservato durante la prima giornata un aumento della glicemia, nel confronto fra il primo ed il secondo giorno d'attività solamente due adolescenti hanno riportato una diminuzione nel valore.

Durante la terza e ultima giornata nei tre ragazzi in cui si era osservata una progressiva riduzione del valore glicemico nei giorni precedenti si è potuto constatare ancora una diminuzione. Al contrario, nei restanti dieci ragazzi è risultata una diminuzione della concentrazione di glucosio plasmatico in otto ragazzi rispetto al secondo giorno di trekking e in sei ragazzi rispetto al valore iniziale pre-trekking.

#### *Numero di eventi ipoglicemici*

Per quanto riguarda il numero di casi di eventi ipoglicemici è necessario segnalare il fatto di come non sia stato possibile risalire ai casi occorsi nelle sole due ore successive all'esecuzione del protocollo HIIT. Il numero di eventi riportati fa infatti riferimento all'intera durata della giornata del progetto.

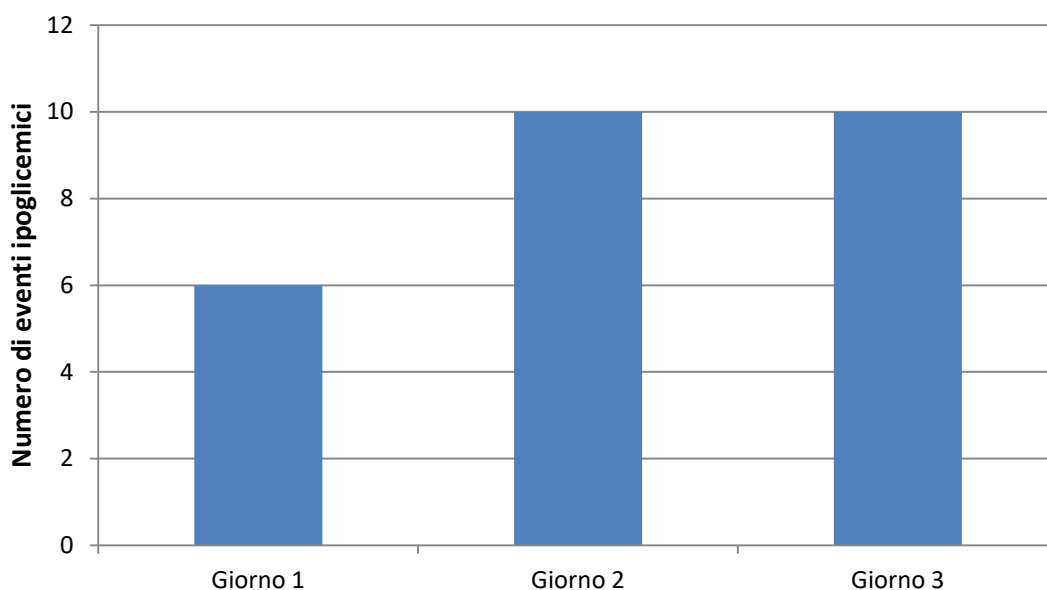


Figura VI

Nei tredici partecipanti durante la prima giornata sono stati registrati 6 eventi ipoglicemici totali che hanno coinvolto principalmente tre ragazzi con due eventi ciascuno. Dieci ragazzi hanno quindi riportato nessuna ipoglicemia al primo giorno. Durante la seconda giornata si sono verificati 10 eventi ipoglicemici che hanno interessato cinque adolescenti: due ragazzi hanno riportato un'unica ipoglicemia, due ragazzi due casi d'ipoglicemia e un ragazzo quattro eventi ipoglicemici. Riguardo a quest'ultimi, due ragazzi hanno mantenuto il numero di eventi del primo giorno, un ragazzo è migliorato passando da due a un caso mentre gli altri due ragazzi hanno entrambi aumentato la frequenza d'eventi personale.

Infine, nella terza giornata si sono verificati sempre 10 casi ipoglicemici che hanno coinvolto sei partecipanti differenti: tre ragazzi hanno avuto un unico caso, due ragazzi hanno riportato due casi ciascuno e un ragazzo ha mostrato tre casi. In questo caso, quattro ragazzi hanno aumentato il numero di eventi dei giorni precedenti passando di cui tre adolescenti passando da zero a uno e un adolescente da uno a due casi, un adolescente ha mantenuto il numero di due casi come nelle giornate precedenti e un ragazzo ha diminuito la frequenza personale passando da quattro a tre eventi.

### *Variazione del fabbisogno insulinico*

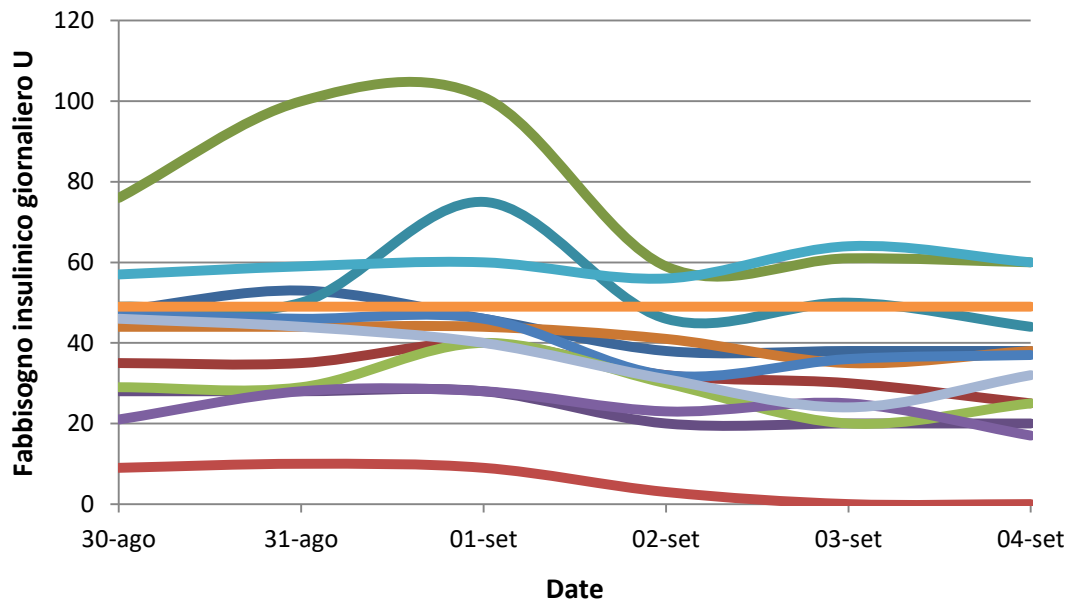


Figura VII

La variazione del fabbisogno insulinico è stata valutata per mezzo della scala di valutazione GAS. La media dell'insulina assunta individualmente e necessaria al mantenimento della glicemia per mezzo del microinfusore nelle tre giornate precedenti all'inizio del progetto è stata confrontata alla media dei tre giorni del progetto. Anche in questo caso sono stati analizzati i dati dei 13 partecipanti e le frequenze dei risultati messi in rapporto alla scala sono risultate così distribuite.

- -2 : nessun ragazzo
- -1 : due ragazzi
- 0 : tre ragazzi
- +1 : cinque ragazzi
- +2 : tre ragazzi

Dato come valore di partenza al baseline -1 due ragazzi non hanno quindi riportato miglioramenti mentre nessun ragazzo ha dovuto aumentare la quantità d'insulina giornaliera. Al contrario, tre ragazzi hanno riportato un miglioramento tra il 10 e il 20 % del fabbisogno insulinico che rappresentava l'obiettivo da perseguire al momento della partenza per la prima giornata di trekking. Cinque ragazzi hanno ancora meglio riportato un miglioramento tra il 20 e il 30 % mentre tre ragazzi una riduzione del fabbisogno addirittura maggiore al 30 %.

## **Discussione**

Le attuali linee guida internazionali raccomandano ai pazienti diabetici di tipo 1 al fine di diminuire il rischio d'ipoglicemia successiva a esercizio fisico una riduzione dell'insulina o, in alternativa, un' aumentata assunzione di carboidrati precedentemente all'inizio di un esercizio di tipo aerobico. Questo progetto di studio ha indagato la meno consueta possibilità di utilizzare un breve periodo di attività ad alta intensità al termine dell'attività aerobica come possibile alternativa allo scopo di contrastare la caduta del valore della glicemia plasmatica. In particolare, è stata presa in considerazione se la somministrazione di un allenamento HIIT della durata totale di cinque minuti fosse in grado di opporsi al verificarsi di eventi ipoglicemici in un gruppo di 13 adolescenti affetti da diabete mellito ed esenti da complicanze correlate alla patologia.

Risulta opportuno segnalare come il numero di eventi ipoglicemici occorsi durante il progetto è stato condizionato dalla prolungata durata del trekking e come non sia stato possibile risalire al numero di eventi ipoglicemici avvenuti solamente nelle due ore immediatamente successive all'allenamento.

Un possibile effetto protettivo dell'allenamento HIIT è stato possibile osservarlo nella prima giornata del progetto in cui solo tre ragazzi su 13 hanno sviluppato eventi ipoglicemici per un totale di sei eventi. Nella seconda giornata, in cui non è stato possibile svolgere l'allenamento ad alta intensità si è verificato un numero maggiore di eventi, dieci totali, interessando cinque ragazzi. In terza giornata, in cui è stato possibile attuare nuovamente il protocollo *Tabata* e quindi si sarebbe potuto aspettare una diminuzione nella frequenza degli eventi ipoglicemici, il numero d'ipoglicemie si è mantenuto sullo stesso livello del giorno precedente con dieci casi totali. È da considerare in questo caso che alla sera dell'ultimo giorno ogni ragazzo ha fatto ritorno alla propria casa con la ripresa del proprio stile di vita.

Non fornendo un adeguato risultato che prendesse in considerazione l'intero andamento clinico della patologia diabetica, è stata così scelto di affiancare alla rilevazione degli eventi ipoglicemici anche la valutazione dell'andamento della glicemia plasmatica giornaliera dei ragazzi prima e durante il progetto.

Anche in questo caso sono emerse però forti discordanze nei valori da un ragazzo all'altro sia nei valori sia nell'andamento giornaliero. L'attività fisica di tipo aerobico

è infatti noto produrre una diminuzione nel valore glicemico sia a breve che a lungo termine se praticata regolarmente.

All'interno dello studio però questa riduzione si è potuta osservare solamente in sette ragazzi nel confronto tra la media glicemica registrata durante il progetto e la media registrata durante i giorni precedenti. Prendendo in considerazione solo il valore glicemico medio segnato al terzo e ultimo giorno risulta importante fare presente come esso sia diminuito in nove ragazzi su tredici rispetto al valore iniziale pre-trekking, tre dei quali hanno avuto esperienza di una riduzione costante durante l'intera durata del progetto. Il riscontro di questi valori potrebbe suggerire la possibilità di un progressivo e graduale adattamento dei ragazzi agli effetti dell'esercizio fisico di tipo aerobico.

Per mantenere un adeguato valore della glicemia plasmatica i pazienti diabetici necessitano di una quantità d'insulina di tipo esogeno giornaliera molto differente a seconda della fase clinica della malattia, del mantenimento di un adeguato livello d'esercizio fisico e del tipo di abitudini alimentari. Valutando la variazione del fabbisogno insulinico dei ragazzi tramite la scala GAS è stato possibile osservare come due ragazzi su tredici non siano in modo insolito migliorati nella dose necessaria alla conservazione di un ottimale valore glicemico, non riuscendo quindi a raggiungere l'intento prefissato e costituendo due casi di particolare importanza. Gli altri undici adolescenti hanno invece tutti raggiunto pienamente l'obiettivo preposto alla partenza in sintonia con lo staff sanitario che ha accompagnato i ragazzi per l'intera durata del progetto, vale a dire una riduzione oscillante tra il 10 e il 20 %. In aggiunta, otto ragazzi sono riusciti a diminuire la dose d'insulina oltre le originarie previsioni: cinque ragazzi hanno ottenuto una riduzione tra il 20 e il 30 % e tre ragazzi addirittura oltre il 30 %, segnando in questo senso un notevole miglioramento e un'altrettanta soddisfazione. Risulta altrettanto importante infine segnalare il caso di una ragazza la cui insorgenza del diabete mellito risale a poco più di un anno fa e che si trova nella cosiddetta fase di "luna di miele" della patologia, in cui il fabbisogno insulinico giornaliero è temporaneamente ridotto per una parziale ripresa dell'attività  $\beta$  cellulare e una maggiore sensibilità periferica all'azione insulinica. Nonostante la sua condizione di ridotto fabbisogno d'insulina alla partenza, il primo

giorno ha ridotto del 50 % i boli e non ha eseguito la dose basale, mentre il secondo e il terzo giorno non ha avuto necessità di alcuna somministrazione d'insulina esogena.

### **Conclusioni**

Il progetto Diab3king, sebbene abbia una durata limitata di tre giorni, comporta numerosi e importanti vantaggi nella vita quotidiana dei ragazzi diabetici. In assenza dei genitori al proprio seguito, un maggiore senso di responsabilità favorisce infatti un maggiore controllo e gestione in via autonoma della patologia. Aspetti quotidiani quali l'alimentazione, l'esercizio fisico e il dosaggio insulinico ricoprono un ruolo di primaria importanza e influenzano continuamente lo stato di salute di questi ragazzi. Le modifiche di queste tre variabili sono all'ordine del giorno e la conoscenza dei corretti accorgimenti da intraprendere è quindi fondamentale. L'obiettivo che il progetto si propone è quello di favorire l'aumento della sicurezza e fiducia in se stessi, confrontandosi con i pari e avendo comunque il sostegno di equipe medica e di supporto.

L'aggiunta di un protocollo HIIT al termine della giornata di trekking ha quindi coinvolto attivamente i ragazzi, che si sono dimostrati interessati e partecipati alla proposta nonostante il duro sforzo fisico giornaliero. I risultati emersi dallo studio relativi al valore della glicemia plasmatica media e al numero di eventi ipoglicemici verificatisi non hanno portato ai miglioramenti previsti, complici anche il subentrare di numerose variabili in questo tipo di progetti (breve durata, piccola numerosità campionaria, questioni logistiche) e l'impossibilità di risalire ad informazioni precise come il numero d'eventi ipoglicemici avvenuti solamente durante il preciso intervallo di tempo successivo all'attività fisica.

Dalla valutazione del fabbisogno insulinico giornaliero sono emersi invece risultati incoraggianti ma che, anche in questo caso, non possono avere un buon livello di significatività statistica per via della bassa numerosità campionaria.

Lo studio effettuato è da considerarsi preliminare per eventuali studi successivi che vorranno indagare l'associazione tra la patologia diabetica in età pediatrica e gli effetti dell'attività fisica, cercando di ampliare la numerosità campionaria e limitando al minimo le possibili variabili interferenti al fine di verificare le ipotesi iniziali.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BM. (2007). Nelson textbook of pediatrics. Elsevier Health Sciences.
2. American Diabetes Association. (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 37(1), S81-S90.
3. Vercelli A, Bentivoglio M, Bertini G, Cavaletti GA, Del Fiacco M, Esposito V et al. (2011). *Anatomia umana funzionale*.
4. McArdle WD, Katch FI, Katch VL, Fanò G, Miserocchi G. (2009). *Fisiologia applicata allo sport: aspetti energetici, nutrizionali e performance*. Casa Editrice Ambrosiana.
5. Abiru, N, Eisenbarth GS. (2000). Multiple genes/multiple autoantigens role in type 1 diabetes. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 18(1), 27-40.
6. Honeyman MC, Coulson BS, Stone NL, Gellert SA, Goldwater PN, Steele CE, Harrison LC. (2000). Association between rotavirus infection and pancreatic islet autoimmunity in children at risk of developing type 1 diabetes. *Diabetes*, 49(8), 1319-1324.
7. Cooper JD, Smyth DJ, Walker NM, Stevens H, Burren OS, Wallace C, Spector TD. (2011). Inherited variation in vitamin D genes is associated with predisposition to autoimmune disease type 1 diabetes. *Diabetes*, DB\_101656.
8. Lorini R, Klersy C, D'Annunzio G, Massa O, Minuto N, Iafusco D, Cerutti F. (2009). Maturity-Onset Diabetes of the Young in Children With Incidental Hyperglycemia:: A multicenter Italian study of 172 families. *Diabetes Care*, 32(10), 1864-1866.
9. Vanelli M, Chiari G, Ghizzoni L, Costi G, Giacalone T, Chiarelli F. (1999). Effectiveness of a prevention program for diabetic ketoacidosis in children. An 8-year study in schools and private practices. *Diabetes care*, 22(1), 7-9.
10. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. (2000). Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes care*, 23(10), 1516-1526.
11. Eurodiab Ace Study Group. (2000). Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *The Lancet*, 355(9207), 873-876.

12. Cherubini V. (2003). RIDI: the registry of type 1 diabetes in Italy. *Diabetes nutrition and metabolism*, 16(3), 203-205.
13. Carle F, Gesuita R, Bruno G, Coppa GV, Falorni A, Lorini R et al. (2004). Diabetes incidence in 0-to 14-year age-group in Italy: a 10-year prospective study. *Diabetes Care*, 27(12), 2790-2796.
14. Bruno G, Maule M, Merletti F, Novelli G, Falorni A, Iannilli A et al. (2010). Age-period-cohort analysis of 1990-2003 incidence time trends of childhood diabetes in Italy: the RIDI study. *Diabetes*.
15. DCCT Research Group. (1993). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 329:977-86.
16. Malik FS, Taplin CE. (2014). Insulin therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Drugs*, 16(2), 141-150.
17. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L et al. (2005). Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*, 28(1), 186-212.
18. Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N et al. (2014). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric diabetes*, 15, 4.
19. Danne T, Deiss D, Hopfenmüller W, Von Schütz W, Kordonouri O. (2002). Experience with insulin analogues in children. *Hormone Research in Paediatrics*, 57(Suppl. 1), 46-53.
20. Bantle JP, Neal L, Frankamp LM. (1993). Effects of the anatomical region used for insulin injections on glycemia in type I diabetes subjects. *Diabetes Care*, 16(12), 1592-1597.
21. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Gratzner TW, Neeser K, Pieber TR, Siebenhofer A. (2008). Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis.
22. Slover RH, Welsh JB, Criego A, Weinzimer SA, Willi SM, Wood MA, Tamborlane WV. (2012). Effectiveness of sensor-augmented pump therapy in

children and adolescents with type 1 diabetes in the STAR 3 study. *Pediatric diabetes*, 13(1), 6-11.

23. Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, Walter FM. (2011). Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. *Bmj*, 343, d4092.

24. American Diabetes Association. (2003). Physical activity/exercise and diabetes mellitus. *Diabetes care*, 26(1), s73-s77.

25. Robertson K, Adolfsson P, Scheiner G, Hanas R, Riddell MC. (2009). Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*, 10, 154-168.

26. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC et al. (2016). Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 39(11), 2065-2079.

27. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, Taplin CE, Adolfsson P, Lumb AN et al. (2017). Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 5(5), 377-390.

28. Bohn B, Herbst A, Pfeifer M, Krakow D, Zimny S, Kopp Fet al. (2015). Impact of physical activity on glycemic control and prevalence of cardiovascular risk factors in adults with type 1 diabetes: a cross-sectional multicenter study of 18,028 patients. *Diabetes Care*, dc150030.

29. McCarthy MM, Funk M, Grey M. (2016). Cardiovascular health in adults with type 1 diabetes. *Preventive medicine*, 91, 138-143.

30. Herbst A, Kordonouri O, Schwab KO, Schmidt F, Holl RW. (2007). Impact of physical activity on cardiovascular risk factors in children with type 1 diabetes: a multicenter study of 23,251 patients. *Diabetes Care*, 30(8), 2098-2100.

31. Quirk H, Blake H, Tennyson R, Randell TL, Glazebrook C. (2014). Physical activity interventions in children and young people with Type 1 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Diabetic Medicine*, 31(10), 1163-1173.

32. Camacho RC, Galassetti P, Davis SN, Wasserman DH. (2005). Glucoregulation during and after exercise in health and insulin-dependent diabetes. *Exercise and sport sciences reviews*, 33(1), 17-23.

33. Riddell MC., Bar-Or O, Ayub BV, Calvert RE, Heigenhauser GJ. (1999). Glucose ingestion matched with total carbohydrate utilization attenuates

hypoglycemia during exercise in adolescents with IDDM. *International journal of sport nutrition*, 9(1), 24-34.

34. Schiffrin A, Parikh S. (1985). Accommodating planned exercise in type I diabetic patients on intensive treatment. *Diabetes care*, 8(4), 337-342.

35. Zinman B, Murray FT, Vranic M et al. (1977). Glucoregulation during moderate exercise in insulin treated diabetics. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 45(4), 641-652.

36. Peter R, Luzio SD, Dunseath G, Miles A et al. (2005). Effects of exercise on the absorption of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 28(3), 560-565.

37. MacDonald, MJ. (1987). Postexercise late-onset hypoglycemia in insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care*, 10(5), 584-588.

38. Dagogo-Jack SE, Craft S, Cryer PE. (1993). Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes mellitus. Recent antecedent hypoglycemia reduces autonomic responses to, symptoms of, and defense against subsequent hypoglycemia. *The Journal of clinical investigation*, 91(3), 819-828.

39. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. (2007). Impaired overnight counterregulatory hormone responses to spontaneous hypoglycemia in children with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*, 8(4), 199-205.

40. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. (2005). Impact of exercise on overnight glycemic control in children with type 1 diabetes mellitus. *The Journal of pediatrics*, 147(4), 528-534.

41. McMahon SK, Ferreira LD, Ratnam N, Davey RJ, Youngs LM et al. (2007). Glucose requirements to maintain euglycemia after moderate-intensity afternoon exercise in adolescents with type 1 diabetes are increased in a biphasic manner. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(3), 963-968.

42. Mallad A, Hinshaw L, Schiavon M et al. (2015). Exercise effects on postprandial glucose metabolism in type 1 diabetes: a triple-tracer approach. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 308(12), E1106-E1115.

43. Frayn KN, Karpe F. (2014). Regulation of human subcutaneous adipose tissue blood flow. *International Journal of Obesity*, 38(8), 1019.

44. McAuley SA, Horsburgh JC, Ward, GM, La Gerche A et al. (2016). Insulin pump basal adjustment for exercise in type 1 diabetes: a randomised crossover study. *Diabetologia*, 59(8), 1636-1644.
45. García-García F, Kumareswaran K, Hovorka R, Hernando ME. (2015). Quantifying the acute changes in glucose with exercise in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine*, 45(4), 587-599.
46. Al Khalifah RA, Suppère C, Haidar A et al. (2016). Association of aerobic fitness level with exercise-induced hypoglycaemia in Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine*, 33(12), 1686-1690.
47. Singhvi A, Tansey M, Janz K, Zimmerman M, Tsalikian E. (2014). Aerobic fitness and glycemic variability in adolescents with type 1 diabetes. *Endocrine Practice*, 20(6), 566-570.
48. Bussau VA, Ferreira LD, Jones TW, Fournier PA. (2006). The 10-s maximal sprint: a novel approach to counter an exercise-mediated fall in glycemia in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care*; 29:601–606.
49. Smodlaka VN. (1972). Use of the interval work capacity test in the evaluation of severely disabled patients. *J Chronic Dis*; 25:345–52.
50. Whyte LJ, Gill JM, Cathcart AJ. (2010). Effect of 2 weeks of sprint interval training on health-related outcomes in sedentary overweight/obese men. *Metabolism*; 59(10):1421-8.
51. Bartels MN, Bourne GW, Dwyer JH. (2010). High-intensity exercise for patients in cardiac rehabilitation after myocardial infarction. *PM R*; 2(2):151-5.
52. Richards JC, Johnson TK, Kuzma JN, Lonac MC, Schweder MM, Voyles WF, Bell C. (2010). Short-term sprint interval training increases insulin sensitivity in healthy adults but does not affect the thermogenic response to beta-adrenergic stimulation. *J Physiol*; 588(15):2961-72.
53. Babraj JA, Vollaard NB, Keast C, Guppy FM, Cottrell G, Timmons JA. (2009). Extremely short duration high intensity interval training substantially improves insulin action in young healthy males. *BMC Endocr Disord*; 9:3.
54. Bonen A, Talanian JL, Galloway SD, Heigenhauser GJ, Spriet LL. (2007). Two weeks of high-intensity aerobic interval training increases the capacity for fat oxidation during exercise in women. *J Appl Physiol*. 102(4):1439-47.

55. Adams OP. (2013). The impact of brief high-intensity exercise on blood glucose levels. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 6: 113–122.
56. Burgomaster KA, Hughes SC, Heigenhauser GJ, Bradwell SN, Gibala MJ. (2005). Six sessions of sprint interval training increases muscle oxidative potential and cycle endurance capacity in humans. *J Appl Physiol.* 98(6):1985-90.
57. Rakobowchuk M, Tanguay S, Burgomaster KA, Howarth KR, Gibala MJ, MacDonald MJ. (2008). Sprint interval and traditional endurance training induce similar improvements in peripheral arterial stiffness and flow-mediated dilation in healthy humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 295(1):236-42.
58. Gibala MJ, Little JP, van Essen M, Wilkin GP, Burgomaster KA, Safdar A, Raha S, Tarnopolsky MA. (2006). Short-term sprint interval versus traditional endurance training: similar initial adaptations in human skeletal muscle and exercise performance. *J Physiol.* 575(3):901-11.
59. Guelfi KJ, Jones TW, Fournier PA. (2005). The decline in blood glucose levels is less with intermittent high-intensity compared with moderate exercise in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 28:1289–1294.
60. Sigal RJ, Fisher SJ, Halter JB, Vranic M, Marliss EB. (1999). Glucoregulation during and after intense exercise: effects of beta-adrenergic blockade in subjects with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 84:3961–3971.
61. Campbell MD, West DJ, Bain SC, Kingsley MI, Foley P, Kilduff L, Turner D, Gray B, Stephens JW, Bracken RM. (2015). Simulated games activity vs continuous running exercise: a novel comparison of the glycemic and metabolic responses in T1DM patients. *Scand J Med Sci Sports.*
62. Nicholas CW, Nuttall FE, Williams C. (2000). The Loughborough Intermittent Shuttle Test: a field test that simulates the activity pattern of soccer. *J Sports Sci* 18:97–104.
63. Tabata I et al. (1996). Effects of moderate-intensity endurance and high-intensity intermittent training on anaerobic capacity and VO<sub>2</sub>max. *Medicine & Science in Sports & Exercise.* 28 (10): 1327–30.
64. Tabata I et al. (1997). Metabolic profile of high intensity intermittent exercises. *Medicine & Science in Sports & Exercise.* 29 (3): 390–5.

65. Little JP, Safdar A et al. (2010). A practical model of low-volume high-intensity interval training induces mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle: potential mechanisms. *The Journal of Physiology*. 588 (6): 1011–22.
66. Hood MS, Little JP et al. (2011). Low-volume interval training improves muscle oxidative capacity in sedentary adults. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 43 (10): 1849–56.
67. Zuniga JM, Berg K, Noble J, Harder J, Chaffin ME, Hanumanthu VS. (2011). Physiological responses during interval training with different intensities and duration of exercise. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 25(5):1279-84.
68. Metcalfe RS, Babraj JA, Fawcner SG, Vollaard NB. (2012). Towards the minimal amount of exercise for improving metabolic health: beneficial effects of reduced-exertion high-intensity interval training. *European Journal of Applied Physiology*. 112 (7): 2767–75.
69. Kiresuk TJ, Sherman RE. (1968). Goal attainment scaling: A general method for evaluating comprehensive community mental health programs. *Community mental health journal*, 4(6), 443-453.
70. Stolee P, Rockwood K, Fox RA, Streiner DL. (1992). The use of goal attainment scaling in a geriatric care setting. *Journal of the American Geriatrics Society*. ;40(6):574-8.
71. Stolee P, Stadnyk K, Myers AM, Rockwood K. (1999). An individualized approach to outcome measurement in geriatric rehabilitation. *Journals of Gerontology Series A-Biological Sciences & Medical Sciences*. ;54(12):M641-7.
72. Rushton PW, Miller WC. (2002). Goal attainment scaling in the rehabilitation of patients with lower-extremity amputations: a pilot study. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation*, 83(6):771-5.
73. Williams RC, Steig RL. (1987). Validity and therapeutic efficiency of individual goal attainment procedures in a chronic pain treatment centre. *Clinical Journal of Pain*;2:219-228.
74. Rockwood K, Joyce B, Stolee P. (1997). Use of goal attainment scaling in measuring clinically important change in cognitive rehabilitation patients. *Journal of Clinical Epidemiology*, 50(5):581-8.