

Università degli Studi di Verona
Corso di Laurea Magistrale in Scienze Motorie Preventive e Adattate

Tesi di Laurea Magistrale

**EFFETTI ACUTI DELL'ESERCIZIO AEROBICO PROLUNGATO
SUL PROFILO EMOCROMOCITOMETRICO
DI SOGGETTI CON DIABETE**

Relatore:

Prof. Paolo Moghetti

Correlatrici:

Dott.ssa Elisabetta Bacchi

Dott.ssa Silvia Donà

Laureando:

Alessandro Obrelli

Anno Accademico 2016 – 2017

*“Alla mia piccola Vittoria Elisabeth,
che possa sognare ed inseguire
i propri sogni ed aspirazioni
senza doversi preoccupare
del domani...*

*...proprio come ho avuto la
fortuna di fare io”.*

INDICE

ABSTRACT	7
1. INTRODUZIONE: IL DIABETE MELLITO	9
1.1. <i>Il diabete di tipo 2: definizione, diagnosi, fisiopatologie</i>	10
1.2. <i>Complicanze macrovascolari e microvascolari del diabete</i>	11
1.3. <i>Effetti acuti e cronici dell'esercizio fisico nel diabete di tipo 2</i>	14
1.4. <i>Variazioni ematochimiche durante esercizio fisico</i>	21
2. SCOPO DELLA TESI	25
3. MATERIALI E METODI	27
3.1. <i>Soggetti</i>	27
3.2. <i>Disegno dello studio</i>	27
3.3. <i>Statistica</i>	28
4. RISULTATI	29
5. DISCUSSIONE	31
6. CONCLUSIONI	35
7. TABELLE E FIGURE	37
BIBLIOGRAFIA	45
RINGRAZIAMENTI	55

ABSTRACT

Scopo. Recenti dati hanno mostrato un'associazione fra alcuni parametri emocromocitometrici (in particolare aumento della risposta leucocitaria, MPV, e concentrazione piastrinica, riduzione di MCV e VP con conseguente aumento di MCHC, Hb, e modificazione della concentrazione elettrolitica) e la performance aerobica di soggetti sani. Scopo del presente studio preliminare, è stato valutare le modifiche indotte dall'esercizio fisico aerobico prolungato sui parametri emocromocitometrici di soggetti con diabete tipo 2, una condizione caratterizzata da una ridotta performance aerobica, e di verificare le eventuali associazioni tra tali parametri e la performance aerobica.

Materiali e metodi. 11 soggetti (9M e 2F) con diabete di tipo 2 (media \pm DS - età 66.45 \pm 2.22 anni, BMI 26.32 \pm 0.81kg/m²) hanno partecipato a una mezza maratona, realizzata camminando di buon passo. Prima della camminata (basale, T1), al termine (T2) e dopo 3 ore (T3) hanno eseguito prelievi ematici. Sono stati misurati la glicemia, parametri emocromocitometrici (ematocrito, emoglobina, globuli rossi, volume corpuscolare medio, piastrine, volume medio piastrinico, globuli bianchi, neutrofili, linfociti, monociti, eosinofili, basofili) e altri comuni parametri.

Risultati. I partecipanti hanno completato il percorso in un tempo medio di 207 \pm 25 minuti, corrispondente ad una velocità media di 5.89 Km/h. Al termine della camminata, la glicemia media era significativamente diminuita (da 7.9 a 6.05 mmol/L) e alcuni parametri emocromocitometrici risultavano modificati. In particolare, volume corpuscolare medio e numero di eosinofili erano diminuiti; numero di piastrine, leucociti totali, monociti e neutrofili erano aumentati. A 3 ore dal termine della performance, eosinofili e volume corpuscolare medio mantenevano un trend alla diminuzione, mentre globuli bianchi totali, monociti e neutrofili risultavano ulteriormente incrementati. A 3 ore dall'esercizio risultava inoltre ridotta l'emoglobina.

All'analisi univariata, il tempo di percorrenza risultava associato inversamente ai valori basali di emoglobina, e direttamente al numero delle piastrine, sia basali (T1) che post-esercizio (T2).

All'analisi multivariata, il tempo di percorrenza risultava associato in modo indipendente solo con il numero di piastrine, sia al basale che al termine dell'esercizio.

Conclusioni. In conclusione, questi dati preliminari mostrano un aumento delle piastrine durante esercizio fisico di intensità moderata e lunga durata in soggetti con diabete tipo 2. Il numero delle piastrine, basale e dopo esercizio, sembra associato direttamente con la performance al cammino di questi soggetti. Ulteriori studi dovranno confermare questi risultati e interpretare il significato di tale osservazione.

1. INTRODUZIONE: IL DIABETE MELLITO

Il diabete mellito è una sindrome dovuta a deficit assoluto o relativo di insulina, caratterizzata da alterazioni metaboliche (in primo luogo, ma non solo, iperglicemia) che portano a complicanze a lungo termine che coinvolgono principalmente occhi, reni, nervi e vasi.

Nel 1979 il *National Diabetes Data Group (NDDG)* ha rivisto la classificazione del diabete e proposto criteri diagnostici che sono stati adottati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e successivamente da tutto il mondo scientifico, con alcune piccole modifiche.

Fino al 1979 il criterio per classificare il diabete era l'età, distinguendo il diabete giovanile da quello dell'adulto. Questo criterio, non corretto, è stato abbandonato per lasciare il posto ad altri due nuovi criteri, uno etiopatogenetico e l'altro clinico.

In base al primo criterio (etiopatogenetico) si sono riconosciute due forme principali di diabete, quello di tipo 1, caratterizzato spesso dalla presenza di fenomeni immunitari (anticorpi anti-isola pancreatica), e quello di tipo 2, caratterizzato invece da alterazioni dei meccanismi di secrezione e di azione dell'insulina; in base al secondo criterio (clinico) si sono distinte una forma in cui il trattamento insulinico era necessario per la sopravvivenza (insulino-dipendente) e una in cui il paziente poteva essere trattato con dieta e ipoglicemizzanti orali (insulino-indipendente) [1].

Successivamente un comitato internazionale di diabetologi ha raccomandato alcuni cambiamenti nell'approccio alla classificazione del diabete, che sono stati approvati dall'*American Diabetes Association* [2] e dalla *World Health Organization*. È stato in sostanza abbandonato il criterio clinico, mantenendo solo quello etiopatogenetico, eliminando i riferimenti al diabete "insulino-dipendente" ed "insulino-indipendente" e i loro acronimi "IDDM" e "NIDDM".

Sono rimasti, invece, i termini "diabete tipo 1" e "diabete tipo 2" [3].

Ci sono poi altre ed eterogenee forme di diabete, che vengono raggruppate in un'unica entità di forme secondarie, sia ad altre malattie endocrine che a sindromi genetiche, con difetti sia della funzione della beta-cellula che dell'azione insulinica, o concomitanti a patologie del pancreas esocrino, a infezioni, ad abuso di farmaci, ad agenti chimici, e a rare forme di patologie immunomediate [4, 5].

Uno spazio a sé ha infine il diabete gestazionale, fenomeno transitorio associato alla gravidanza, che peraltro comporta un alto rischio che successivamente si sviluppi un diabete definitivo, soprattutto di tipo 2.

1.1. Il diabete di tipo 2: definizione, diagnosi, fisiopatologie

Il diabete di tipo 2 (T2DM), in precedenza conosciuto come diabete non insulino-dipendente o diabete a insorgenza senile, incide nel 90-95% dei casi e si caratterizza per una progressiva perdita di secrezione insulinica (relativa deficienza insulinica), normalmente associata ad insulino-resistenza [17]. Tendenzialmente, questi individui non necessitano trattamento insulinico esogeno per sopravvivere [11], ma richiedono un trattamento farmacologico tra cui insulino-secernenti, insulino-sensibilizzanti ed altri farmaci [5]. Infatti, sebbene i livelli insulinici siano pressoché normali, non sono sufficienti a superare le barriere insulino-resistenti.

Tra le cause, l'eccessivo peso da solo causerebbe alcuni segni di resistenza insulinica; i pazienti che non possono considerarsi obesi o sovrappeso secondo i criteri clinici tradizionali, potrebbero comunque avere un'aumentata percentuale di grasso corporeo distribuita, soprattutto, nella regione addominale.

1.2. Complicanze macrovascolari e microvascolari del diabete

Le complicanze ricollegabili al diabete mellito si dividono in acute (chetoacidosi diabetica, sindrome iperglicemica iperosmolare, acidosi lattica) e croniche. Queste ultime si distinguono in complicanze macrovascolari (macroangiopatia - malattia cardiovascolare e sindrome metabolica) e microvascolari (microangiopatia - retinopatia, nefropatia, neuropatia).

I decessi nei diabetici, di solito, sono da attribuirsi alle complicanze da malattie cardiovascolari (infarto miocardico acuto, ictus cerebrale, arresto cardiovascolare), causa fino al 65% delle morti di tutti i pazienti affetti.

COMPLICANZE MACROVASCOLARI

Il motore centrale delle complicanze macrovascolari è da ricercarsi nel processo aterosclerotico che porta ad un assottigliamento delle pareti vascolari con contemporanea riduzione del lume, a causa di un processo infiammatorio dovuto ad accumulo e ossidazione di lipoproteine, e quindi perdita di elasticità a carico delle pareti arteriose [9].

Tra le complicanze macrovascolari le principali sono l'infarto miocardico e l'ictus cerebrale.

A livello cardiaco il diabete esercita effetti avversi anche attraverso la cardiomiopatia diabetica, un quadro di disfunzione che riconosce nella sua patogenesi anche le alterazioni del metabolismo del glucosio e degli acidi grassi.

Gli *Standard italiani per la cura del diabete mellito (2014)* [6] sottolineano come le malattie cardiovascolari siano la causa principale di mortalità e di morbilità dei soggetti diabetici. I diabetici italiani presentano un eccesso di mortalità pari al 30-40% rispetto alla popolazione non diabetica, eccesso che sembra ridursi in presenza di un'assistenza strutturata e specialistica. La diagnosi di diabete tipo 2 è preceduta mediamente da una fase della durata di circa 7 anni nella quale la malattia è silente ma il rischio cardiovascolare è già comparabile a quello del diabete noto. Il diabete tipo 2 è un fattore di rischio indipendente per le

patologie macrovascolari e condizioni coesistenti, quali ipertensione, dislipidemia, fumo di sigaretta, ecc., sono altrettanti fattori di rischio cardiovascolari indipendenti. Considerando, però, la molteplicità dei fattori di rischio cardiovascolare presenti nel diabete e le loro interazioni, è importante sottolineare che i risultati più importanti, in termini di riduzione della mortalità totale, della mortalità cardiovascolare e degli eventi cardiovascolari (oltre il 50%) si sono ottenuti con un intervento intensivo teso all'ottimizzazione di tutti i fattori di rischio cardiovascolare. Pertanto solo un approccio globale alla malattia, non limitato al controllo glicemico ma esteso alle diverse componenti del rischio cardiovascolare, può consentirci di ridurre in maniera clinicamente significativa l'impatto delle complicanze macroangiopatiche sulla mortalità e morbilità del diabete.

Numerose linee-guida per la prevenzione cardiovascolare nel paziente diabetico sottolineano l'importanza della valutazione del rischio cardiovascolare globale (età, sesso, familiarità per coronaropatia o morte improvvisa, attività fisica, fumo, peso corporeo e distribuzione del grasso corporeo, durata della malattia diabetica, controllo glicemico, pressione arteriosa, microalbuminuria, lipidi plasmatici), nonché della stratificazione del rischio mediante l'utilizzo di algoritmi.

I dati dell'*UKPDS* [7] inducono ad ipotizzare che la glicemia a digiuno e/o la HbA1C non descrivano completamente l'impatto del disturbo glicemico sulla malattia cardiovascolare e che vi possano essere altri parametri glicemici che devono essere presi in considerazione. In particolare, un ruolo di sempre maggiore importanza viene attribuito alle escursioni glicemiche e soprattutto ai picchi iperglicemici postprandiali, che sembrano accompagnarsi ad un incremento indipendente del rischio cardiovascolare [8].

Nel 2001 i ricercatori dell'*UKPDS* hanno formulato un algoritmo nel quale vengono presi in considerazione sia la durata di malattia sia il valore di HbA1C (*UKPDS RISK ENGINE*). Le linee-guida dell'*IDF*, sulla base delle considerazioni sopra esposte, considerano questo algoritmo come il più idoneo per la popolazione diabetica.

Le alterazioni del profilo lipidico dei pazienti diabetici di tipo 2 sono varie: ipertrigliceridemia, diminuzione del colesterolo HDL, aumento delle LDL, LDL e HDL più piccole e dense, aumento delle lipoproteine ricche in trigliceridi in fase postprandiale. L'insieme di queste alterazioni costituisce la cosiddetta "dislipidemia diabetica aterogena", che contribuisce all'aumentato rischio cardiovascolare caratteristico dei diabetici. Tra le sopra descritte alterazioni lipidiche, l'aumento del colesterolo LDL non è strettamente dipendente dalla presenza del diabete; ciononostante esso costituisce il principale fattore lipidico di rischio cardiovascolare anche nel paziente diabetico. L'ipertensione arteriosa è una comorbilità comune del diabete: colpisce la maggior parte dei soggetti diabetici con una prevalenza che dipende dal tipo di diabete, dall'età, dall'etnia e dalla presenza di obesità. Nel diabete di tipo 2 coesiste con altri fattori di rischio cardio-metabolico ed è spesso già presente alla diagnosi di diabete. Un obiettivo pressorio <130/80 mmHg è raccomandato in particolare nei soggetti diabetici con micro- e macroalbuminuria.

Nei diabetici fumatori vi è un rischio aumentato di morbilità e di morte prematura associate alle complicanze macroangiopatiche. Il fumo di sigaretta, inoltre, svolge anche un ruolo nella patogenesi delle complicanze microvascolari.

COMPLICANZE MICROVASCOLARI

Diversi organi e tessuti possono essere sede di micro-angiopatie, l'alterazione che più caratterizza il danno d'organo nella malattia diabetica.

Retinopatia diabetica

L'eccesso di glucosio determina nell'occhio alterazioni endoteliali con aumento della permeabilità capillare, ispessimento della membrana basale, perdita di periciti e presenza di aree di ipoperfusione fino all'occlusione dei capillari retinici. Queste alterazioni innescano una serie di meccanismi che portano allo sviluppo di micro aneurismi e alla neoformazione di vasi retinici sotto lo stimolo di alcuni fattori di crescita con sovertimento della struttura retinica, compromissione funzionale e progressivo calo del visus fino alla cecità [10].

Nefropatia diabetica

Anche questa patologia insorge come conseguenza della micro-angiopatia ed è riconducibile alla deposizione di sostanza ialina, di mucopolisaccaridi e di lipidi ossidati negli spazi intracapillari e intercapillari renali. In fase iniziale è silente, caratterizzata soltanto da un aumento volumetrico dei glomeruli e da una accresciuta permeabilità della parete capillare dei glomeruli renali. È in questa fase che insorge la proteinuria, mentre più tardivo è il calo del volume di filtrazione glomerulare, che con il tempo porterà allo stadio terminale di uremia. Nella fase manifesta è anche molto comune l'ipertensione arteriosa. La nefropatia complica la malattia diabetica nel 20-40% dei pazienti ed è la causa più frequente di insufficienza renale cronica terminale nei Paesi occidentali [10].

Neuropatia diabetica

Anche la neuropatia è una complicanza frequente del diabete e può interessare sia il sistema nervoso periferico (neuropatia periferica), sia il sistema nervoso autonomo (neuropatia autonoma) [10].

1.3. Effetti acuti e cronici dell'esercizio fisico nel diabete di tipo 2

La pratica, ma soprattutto il mantenimento di attività ed esercizio fisico, sono importanti cause di benessere e controllo glicemico tra la popolazione diabetica (sia essa DT1 e DT2): mentre con il termine "attività fisica" si intende qualsiasi tipo di movimento che comporti un dispendio energetico, l'"esercizio fisico" prevede una certa pianificazione, nonché strutturazione del movimento stesso.

Una regolare pratica di esercizio, migliora il controllo glicemico e riduce il rischio cardiovascolare, contribuisce alla perdita di peso e ad uno stato di benessere generale, ma soprattutto ritarda l'insorgenza del DT2. Gli effetti benefici dell'esercizio, però, si ritrovano anche nei soggetti affetti da DT1, come ad

esempio un miglioramento in termini di fitness cardiovascolare, di forza muscolare e di sensibilità insulinica, con relativo miglioramento glicemico.

Sebbene la maggior parte degli studi trattino e analizzino l'importanza del movimento nei soggetti con DT2, l'attività fisica regolare è stata un punto fermo nella gestione dei bambini e adolescenti con DT1, addirittura prima dell'introduzione della terapia insulinica [12]. Già le linee guida di qualche anno fa suggeriscono la contemporanea presenza di esercizio fisico regolare, di terapia insulinica e di un'adeguata educazione come componenti essenziali per la gestione della patologia [13]. Indubbi restano i molteplici effetti benefici del movimento per tutti, tra cui anche i soggetti con DT1 (Tabella 1): riduzione dei livelli glicemici prima e dopo l'esercizio [14], aumento della sensibilità insulinica [13, 17], diminuzione delle dosi insuliniche giornaliere [13], calo del picco glicemico post-prandiale [16], miglioramento del profilo lipidico [15, 16, 20], riduzione del peso e dell'accumulo di grasso [15, 16], miglioramento della funzione cardiovascolare, miglioramento della pressione sanguigna [15, 16], effetti anche sul benessere psicologico e sulla qualità della vita.

Inoltre, l'esercizio aerobico incrementa la densità mitocondriale, gli enzimi ossidativi, la compliance e la reattività dei vasi sanguigni, la funzione polmonare, la funzionalità del sistema immunitario e la gittata cardiaca [18]. Attività fisica aerobica da moderata a intensa, si associa ad un sostanziale calo di rischio di mortalità per problemi cardiovascolari sia nel DT1 che DT2 [19].

Sebbene i soggetti con DT1 siano incitati e coinvolti in sessioni di allenamento, non vanno dimenticati alcuni potenziali eventi avversi: ipoglicemia, iperglicemia, chetosi, peggioramento delle complicazioni microvascolari [21]. Le modifiche di sensibilità insulinica, rendono l'esercizio fisico la principale causa di ipoglicemia durante e post esercizio (5-24 ore), dovuto al riempimento delle riserve muscolari e all'aumentato trasporto di glucosio nel tessuto muscolare scheletrico fino alle successive 16 ore [22]. Diametralmente opposto può esserci il rischio di iperglicemia dovuta a insufficiente bolo insulinico per sopravvalutazione del dispendio energetico, o causata dall'aumento del livello di catecolamine circolanti e dall'attivazione dipendente del sistema nervoso simpatico della produzione di glucosio epatico che supera il tasso di utilizzo del glucosio [23].

L'allenamento di forza/contro resistenza, invece, incrementa la massa muscolare e migliora la composizione corporea, la forza, la salute mentale, la densità ossea, la sensibilità insulinica, la pressione sanguigna, il profilo lipidico e la salute cardiovascolare [18]. Oltre a questo già ampio elenco, l'allenamento di forza pare minimizzare il rischio di ipoglicemia esercizio-indotta [24]: eseguire, nella stessa sessione, una parte di esercizio di forza (o comunque una parte di allenamento anaerobico [26]) precedentemente rispetto all'allenamento aerobico, pare ridurre il rischio di incorrere in ipoglicemia rispetto a porre l'intervallo a fine sessione [25].

I benefici derivanti dall'attività fisica sono ben analizzati, per quanto riguarda i soggetti con DT2, e i più recenti studi marcano l'importanza di programmi di attività fisica a lungo termine per la prevenzione e il trattamento di questa malattia metabolica e delle complicanze ad essa connesse. Molti studi a lungo termine [27] hanno dimostrato un consistente effetto benefico dell'attività fisica regolare sul metabolismo dei carboidrati e sulla sensibilità insulinica; inoltre, l'attività fisica, riducendo i livelli plasmatici di insulina e migliorando la sensibilità insulinica, si è visto avere effetti anche sul rischio cardiovascolare. La regolare attività fisica, inoltre, è stato visto avere considerevoli effetti sulla riduzione dei livelli di VLDL, oltre che promuovere la perdita di peso, soprattutto se associato ad un piano alimentare controllato. In aggiunta, riduce i livelli di emoglobina glicata HbA1C, i trigliceridi e la pressione sanguigna [28].

Sigal et al. [29] suggeriscono che prima di intraprendere un programma di attività fisica più sostanzioso del semplice cammino, i soggetti con diabete dovrebbero essere valutati su eventuali condizioni che potrebbero controindicare certi tipi di esercizio, portare a incidenti, o che potrebbero essere associate a maggiori probabilità di complicanze cardiovascolari (CVD): l'età dei pazienti e il precedente livello di fitness non andrebbero dimenticati nella valutazione iniziale.

Sono tante le evidenze riguardanti l'importanza dell'attività fisica nel ridurre l'incidenza del DT2 [32]: sia la dieta, sia l'esercizio fisico possono essere efficaci modalità di prevenzione del diabete, sebbene i loro effetti non siano cumulativi; dati più avvincenti sull'efficacia dell'intervenire sullo stile di vita ci arrivano da

due trial randomizzati controllati: il *Finnish Diabetes Prevention Study* [33, 34] e l'*U.S. Diabetes Prevention Program (DPP)* [35, 36].

Tendenzialmente, nel programmare l'intervento tramite esercizio aerobico si predispone un numero di sessioni settimanali pari a 3, in quanto la maggior parte delle persone trova molto più comodo fare uscite più lunghe sui 3 giorni [29]. Questo si completa mantenendo un'intensità moderata (40-60% VO₂max) per almeno 150'/settimana, ma meglio ancora se svolto ad intensità più vigorosa (>60% VO₂max) per un tempo più ridotto (almeno 75'/settimana) [43].

L'effetto di una singola sessione di esercizio aerobico (sia essa eseguita in un'unica prova o in più bout con uguale durata giornaliera complessiva [44]) in termini di miglioramento di sensibilità insulinica e tolleranza al glucosio dura circa 24-72 ore, in base alla durata e all'intensità dello sforzo [37, 48, 49, 51, 54]. Dato che l'aumento di sensibilità insulinica non pare superare le 72 ore, si raccomanda che il tempo trascorso tra due sessioni di allenamento non superi questo intervallo, a meno che non si parli di allenamento contro resistenza (2 volte a settimana non consecutive, meglio 3, ad intensità da moderata 50% 1RM a vigorosa 75-80% 1RM, con un ventaglio di 5-10 esercizi da svolgere su 3-4 serie composte da 8-10 ripetizioni [43]) per cui l'effetto sembri possa durare più a lungo [38], probabilmente a causa dell'aumento di massa muscolare.

Dato che la fitness fisica della maggior parte dei soggetti con DT2 non agevola l'aderenza a programmi troppo diversificati di esercizio aerobico, l'allenamento contro resistenza, aumentando massa muscolare e endurance, e inducendo cambiamenti più repentini nello stato funzionale e nella composizione corporea rispetto all'aerobico, potrebbe per essere più gratificanti e quindi coinvolgente [29]. Dato che ogni sessione si articola in una moltitudine di differenti esercizi, questa forma di allenamento è ritenuta anche meno monotona. Gli effetti sulla sensibilità insulinica sono simili all'allenamento aerobico [39]; inoltre, con l'avanzare dell'età si assiste ad un progressivo declino in termini di massa muscolare fino ad arrivare a sarcopenia con calo di capacità funzionale, peggioramento di metabolismo basale, aumento del tessuto adiposo e insulino-resistenza: l'allenamento contro resistenza potrebbe avere un più positivo impatto su ognuno di questi [40].

Oltre ad esercizio aerobico e contro resistenza, le linee guida parlano anche di flessibilità articolare, con lo scopo di migliorare il range di movimento e ridurre il rischio di cadute: ciò nonostante, due review [41, 42] hanno riportato che il rischio di cadute esercizio-correlato non viene modificato dal livello personale di elasticità.

Gli effetti dell'esercizio fisico, siano essi acuti o cronici, sui soggetti con DT2, ci vengono illustrati da un Joint Position Statement dell'ACSM del 2010 (Tabella 2) [43].

La letteratura ha mostrato l'efficacia dell'esercizio fisico nel controllo del DT2, suggerendolo come uno dei migliori trattamenti non farmacologici per questa popolazione [70]. A riposo e durante esercizio, il mantenimento della glicemia dipende dal coordinamento e dall'integrazione tra sistema nervoso simpatico e sistema endocrino [60, 70]. La contrazione muscolare esercizio-indotta aumenta il fabbisogno di glucosio, ma il tasso glicemico viene sostenuto dalla produzione di glucosio attraverso la glicogenolisi epatica, la gluconeogenesi e la mobilitazione di carburanti sostitutivi [60], quali gli acidi grassi liberi (FFAs) [60, 61].

I fattori che più influenzano l'utilizzo dei carburanti durante esercizio sono l'intensità e la durata dell'attività fisica [29, 50, 53]: di qualsiasi attività si tratti, si assiste ad uno spostamento dagli FFA a riposo, ad una miscela di grasso, glucosio e glicogeno muscolare, con un piccolo contributo dagli aminoacidi [45, 71] con l'aumentare di intensità e durata dello sforzo richiesto; con il continuo aumento dell'intensità dell'esercizio c'è una sempre maggior dipendenza dai carboidrati, finché disponibili nel muscolo o nel sangue [46, 47, 50, 53].

Se all'inizio dell'esercizio è il glicogeno a fornire il carburante ai muscoli attivati, con la riduzione delle riserve di quest'ultimo e l'aumentato fabbisogno muscolare, si iniziano ad utilizzare il glucosio circolante insieme agli FFA rilasciati dal tessuto adiposo [45, 52, 63]. Le riserve di grasso intramuscolare sono tendenzialmente usate durante attività di lunga durata e/o riposo [47, 58, 62]. L'attività fisica aumenta il fabbisogno di glucosio nei muscoli attivati, equilibrato dalla produzione epatica di glucosio con una maggior dipendenza dai carboidrati per alimentare l'attività muscolare con l'intensificarsi dell'esercizio [43, 47, 72].

Due sono le cause che stimolano l'assorbimento di glucosio da parte del muscolo [70, 82]:

- a riposo e nel post prandiale il riempimento risponde all'aumentata secrezione insulinica (via insulino-dipendente) e serve sostanzialmente a rifornire le riserve di glicogeno muscolare; questo sistema è alterato nel DT2;
- durante attività, la contrazione aumenta l'assorbimento di glucosio sanguigno per integrare la glicogenolisi intramuscolare (via contrazione-mediata) [57, 59].

Nei soggetti con DT2 praticanti esercizio aerobico moderato, l'utilizzo di glucosio da parte dei muscoli aumenta tendenzialmente di più rispetto a quello che il fegato produce, tendendo a portare a ipoglicemia [56, 68].

Come per il DT1, intervallare l'esercizio con un più breve e intenso esercizio aerobico (o con esercizio contro resistenza), induce i livelli plasmatici di catecolamine ad aumentare (fino a 15 volte rispetto al punto di partenza [30, 31, 83]) marcatamente portando ad una maggior produzione di glucosio (fino a 7 volte rispetto al punto di partenza [30, 31, 83]) [55] e ad una correzione dell'ipoglicemia esercizio-indotta. Dallo studio di *Bacchi et al.* [64], si apprende come l'indice LBG, affidabile predittore di rischio severo di ipoglicemia [69], il quale riassume la gravità e la durata degli episodi di ipoglicemia aumentati significativamente durante la notte seguente l'esercizio aerobico, mentre non cambi dopo esercizio contro resistenza.

Di contro, può insorgere iperglicemia e persistere per 1-2 ore probabilmente a causa del ritardo con cui catecolamine e produzione epatica di glucosio ritornano a livelli normali con il cessare dell'attività [55].

Per quanto riguarda gli effetti acuti dell'esercizio contro resistenza, non ci sono evidenze sul DT2 ma si riporta semplicemente un minor tasso glicemico nelle 24 ore post esercizio nei soggetti con alterata glicemia a digiuno (IFG) [43]. Resta comunque certo che la combinazione [65] di esercizio aerobico e esercizio contro resistenza potrebbe essere più efficace nel migliorare l'andamento glicemico.

Con riferimento agli effetti cronici, sia l'allenamento aerobico che quello contro resistenza sembrano migliorare l'azione insulinica, il controllo glicemico e l'ossidazione dei grassi.

Le risposte lipidiche all'allenamento potrebbero risultare in un piccolo calo di LDL, con però nessun cambio nei valori di HDL o trigliceridi. La combinazione di perdita di peso e attività fisica potrebbe essere notevolmente più efficace sul profilo lipidico rispetto all'allenamento aerobico da solo.

Inoltre, l'allenamento aerobico potrebbe ridurre la pressione sanguigna, soprattutto post-esercizio (PEH) grazie all'aumento di biodisponibilità di ossido nitrico (NO) [73], migliorare i livelli di fitness e di attività fisica e quindi ridurre il rischio di morte per problematiche cardiovascolari [43].

Altri effetti metabolici dell'esercizio ci vengono illustrati nella prima parte del *RAED Study* [67], uno studio di 4 mesi su 40 soggetti (solo 26 hanno voluto procedere con il CGMS per l'analisi delle 48 ore – 24 ore con esercizio e 24 ore post, e i dati raccolti provengono da 25 soggetti finali) con DT2 randomizzati su due gruppi (13 AER + 12 RES): uno di esercizio aerobico (3/settimana, 60' al 60-65% FC di riserva) e uno di esercizio contro resistenza (3/settimana, 9 esercizi, 3 serie, 60" recupero tra ogni serie e 10-12 reps al 70-80% 1RM).

Il VO₂ di picco e il carico di lavoro aumentano notevolmente; tuttavia, per entrambi i parametri, l'aumento è stato il doppio nell'AER rispetto al RES. Al contrario, l'aumento di forza degli arti superiori e inferiori è stato trovato nel RES, ma non nell'AER. In entrambi i gruppi, una simile e lieve perdita di peso e riduzione della circonferenza vita.

L'esercizio aerobico e l'esercizio contro resistenza abbassano i livelli di HbA1C rispettivamente dello -0.40 e -0.35%, senza sostanziali differenze nella cura con antidiabetici; il miglioramento del controllo glicemico è attribuibile principalmente ad un miglioramento della sensibilità insulinica (30% AER e 15% RES), come confermato dal clamp euglicemico (test di sensibilità insulinica). Sebbene le modifiche alimentari siano state minime nel periodo di intervento, entrambi i gruppi hanno avuto significative riduzioni di grasso addominale (principalmente viscerale), con un calo anche del rapporto tessuto adiposo viscerale/subcutaneo (VAT/SAT). *Sigal et al.* [75], così come altri autori [66, 67],

in uno studio differente, hanno riportato un decremento di HbA1C simile sia dopo allenamento aerobico che di resistenza (-0.51% e -0.38%).

Le modifiche di HbA1C potrebbero ritrovarsi nel miglioramento di VO2 di picco e forza muscolare: ad oggi un solo studio [73] ha analizzato questa relazione, associando il miglioramento di HbA1C all'incremento di VO2 di picco (esercizio aerobico) e di forza muscolare (esercizio contro resistenza).

Boulé et al. [74] hanno intrapreso una review sistematica e una meta analisi sugli effetti dell'esercizio strutturato sull'andamento di HbA1C e della possibile relazione con l'effetto che lo stesso esercizio può avere sulla massa corporea: l'effetto benefico dell'esercizio su HbA1C non dipende da alcun altro effetto sul peso corporeo.

1.4. Variazioni ematochimiche durante esercizio fisico

Parlare generalmente di variazioni ematochimiche durante esercizio fisico, o susseguenti ad esso, non permette di porre l'attenzione sul fatto che il corpo reagisca in maniera diversa alle diverse situazioni cui viene sottoposto: le differenze emocromocitometriche riflettono, infatti, il tipo di allenamento che si intraprende [84], l'intensità a cui viene svolto [84] e la durata dello sforzo [85].

L'esercizio aerobico, nello specifico, permetterà l'evoluzione del metabolismo lipidico, un'aumentata perdita di elettroliti tramite sudorazione e un più o meno marcato tasso di disidratazione; l'esercizio di forza, dal lato opposto, si concentrerà maggiormente sul danno muscolare e sulla degradazione delle proteine tissutali somatiche [84].

L'elemento fondamentale da tenere sempre sotto controllo ed evitare durante l'allenamento è la disidratazione, che può avvenire per cause ambientali [84, 86] (disidratazione termica – esposizione ad ambiente caldo) o esercizio-indotta (disidratazione da esercizio) [84, 86].

Dallo studio di *Costill et al.*, [86] si nota come l'esposizione ambientale giochi un ruolo determinante nel mantenimento dei livelli idrici. L'analisi, svolta su 6

soggetti maschi, aveva l'obiettivo di valutare l'andamento bioumorale dopo riduzione del -4% del peso corporeo rispetto al basale, come conseguenza di esposizione ad ambiente caldo e secco (ESP), o al termine di esercizio aerobico prolungato (AER) (2 ore). I soggetti, controllati al basale, al -2% e al -4% di disidratazione, e 15, 30, 60, 90, 120, 180 minuti dal raggiungimento del tasso di disidratazione voluto, mostrano un calo del Volume Corpuscolare Medio (MCV) del -7.0% Vs. -5.5%, e un calo del Volume Plasmatico (PV) del -18% Vs. -16% rispettivamente dopo esposizione e dopo esercizio aerobico [86].

L'accresciuta perdita di liquidi, infine, mostra un significativo calo di sodio (Na) [87, 88], dovuto a sudorazione e poliuria post reidratazione; con la perdita di liquidi, si assiste ad un aumento di concentrazione di potassio (K) – prodotto, inoltre, dallo stesso muscolo scheletrico a causa dell'acidosi derivante dall'esercizio - e di albumina. Elevati livelli sierici di albumina al mattino, sono indice di un non completo ritorno al basale della concentrazione sanguigna [84].

La disidratazione, oltre alla riduzione del peso corporeo, provoca una cascata di fenomeni ematochimici, tant'è che la concentrazione dei valori di emoglobina ed ematocrito sono indici di disidratazione [89].

La riduzione del Volume Plasmatico [86], assieme al calo di Volume Corpuscolare Medio (MCV) [90], come visto sopra, comporta un aumento sia della concentrazione cellulare media di emoglobina (MCHC) grazie ad un meccanismo compensatorio che permette di spostare l'acqua intracellulare contenuta nei globuli rossi per controbilanciare la perdita di fluidi [90], sia delle concentrazioni ematiche di emoglobina ed ematocrito.

L'esercizio aerobico prolungato, inoltre, promuovendo il metabolismo lipidico riduce la concentrazione degli stessi a livello plasmatico: ne consegue un calo di trigliceridi e di colesterolo totale [84].

Anche le concentrazioni di azoto ureico [91] e acido urico aumentano (nel caso del solo esercizio prolungato), come conseguenza del trauma muscolare, del catabolismo proteico e della degradazione delle proteine tissutali corporee superiore alla capacità del rene di espellere tali sottoprodotti [84].

Anche le piastrine (concentrazione ematica di piastrine e volume medio di piastrine - MPV) mostrano un andamento crescente, con l'aumento del carico di lavoro.

Un paragrafo a parte, per concludere, va riservato alla risposta leucocitaria all'esercizio.

Nello studio di *Natale et al.* del 2003 [85], 8 soggetti maschi sani e relativamente atletici sono stati sottoposti a 3 diversi tipi di allenamento, con l'obiettivo di evidenziare quale fosse il più incisivo sulle variazioni ematochimiche: (1) "sforzo aerobico di picco" (PA) - 5 minuti al cicloergometro alla massima intensità sostenibile (90-97% del VO₂max); (2) "esercizio aerobico prolungato" (LONG) - 2 ore al cicloergometro ad un'intensità pari al 60-65% del VO₂max; (3) "circuito di forza" (RE) - 5 stazioni, ognuna consistente in 3 serie da 10 ripetizioni al 60-70% dell'1RM.

La risposta maggiore in termini di secrezione di linfociti NK (Natural Killer) e citochine proinfiammatorie durante le 3 tipologie di esercizio proposte [92], la si trova nell'esercizio aerobico prolungato (LONG); anche le alterazioni della cellularità del torrente ematico appaiono più rilevanti nel caso di esercizio prolungato.

L'esercizio aerobico di picco (PA), nei primi 5 minuti di esercizio, comporta, invece, un aumento notevole nella concentrazione di leucociti, linfociti e cellule NK (aumento direttamente proporzionale all'aumentare dell'intensità - [93] su 30 secondi massimali a sfinimento, si è studiato un aumento di cellule NK pari al 176%, e alla durata dell'attività [94]).

Tale aumento [95-98] si ricollega al fatto che un esercizio svolto a maggior intensità comporta un aumento delle catecolamine circolanti, così come una maggiore mobilitazione dei molteplici parametri ematochimici. La secrezione delle catecolamine e, conseguentemente, la demarginalizzazione cellulare, aumenta con l'aumentare dello sforzo, e ci potrebbe essere, inoltre, una progressione di effetti derivanti dall'aumentare dello shear stress intravascolare: ad esempio, si è visto [99] come l'aumento di cellule NK si correli all'aumento di frequenza cardiaca (in risposta allo shear stress o alla concentrazione di catecolamine circolanti).

In accordo con altri autori [95-98, 100], si è osservato un significativo aumento nella concentrazione totale di leucociti, neutrofili, monociti e linfociti, nell'immediato post-esercizio, in tutte e 3 le modalità di intervento; l'esercizio aerobico prolungato induce il più ampio incremento di leucociti, neutrofili e monociti, ma l'esercizio di intensità massima comporta un simile aumento di linfociti [85].

I livelli di leucociti, neutrofili e monociti restano alti per le successive 3 ore post-esercizio, mentre i linfociti tornano al basale allo scadere delle 3 ore. L'esercizio, tendenzialmente, porta ad immediata leucocitosi, la cui ampiezza è collegata innanzitutto ad intensità e durata dello sforzo e la cui evoluzione nel post-esercizio dipende primariamente dal tempo trascorso dall'inizio dell'attività, piuttosto che dall'intensità della stessa [101].

Due sono gli ormoni che contribuiscono a questo cambio di concentrazione cellulare [94]: le catecolamine e il cortisolo. Mentre inizialmente la secrezione di catecolamine stimola il rilascio dei linfociti dall'endotelio venoso [94] – aumentando il rapporto linfociti circolanti/non circolanti [101] – (tale “demarginalizzazione” [94, 101]), con il proseguire dell'esercizio fisico, la secrezione di cortisolo induce una globale leucocitosi stimolando il rilascio di granulociti dal midollo osseo [94] (leucocitosi ritardata, dai 30 minuti alle 3 ore seguenti l'esercizio vigoroso).

Grazie ad uno studio [102] condotto in condizioni di esercizio estremamente prolungato (marcia di 120km – 24 ore), traspare come la curva leucocitaria aumenti nelle prime 16 ore di esercizio, per poi rallentare o addirittura invertire l'andamento nelle restanti 8 ore, in seguito all'infiltrazione leucocitaria (linfociti, monociti e cellule NK [94]) all'interno del tessuto danneggiato del muscolo per facilitarne il processo riparativo.

Sino ad ora, le modifiche di tali variabili non sono ancora state studiate in soggetti con diabete tipo 2.

2. SCOPO DELLA TESI

Scopo di questo studio è stato quello di:

- valutare le modifiche di vari parametri ematochimici routinari e in particolare di quelli emocromocitometrici in soggetti con diabete tipo 2 al termine di un esercizio aerobico prolungato di intensità moderata;
- verificare eventuali associazioni tra questi parametri e la performance aerobica.

3. MATERIALI E METODI

3.1. Soggetti

11 soggetti con diabete tipo 2, afferenti al Servizio di Diabetologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, sono stati reclutati per l'evento "Run for Science – Corri per la scienza", un evento scientifico riguardante il mondo dell'endurance (mezza maratona) organizzato dal Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Movimento dell'Università di Verona.

Tutti gli 11 soggetti (9M e 2F, media \pm DS: età 66.45 \pm 2.22 anni, BMI 26.32 \pm 0.81kg/m², coinvolti hanno portato a termine la distanza (21,0975km) camminando. La Tabella 3 mostra le caratteristiche di questi soggetti.

3.2. Disegno dello studio

Lo studio è stato eseguito durante la "Run For Science", tenutasi a Verona nel mese di aprile 2016, con lo scopo di analizzare la risposta di vari parametri ematochimici di soggetti adulti con diabete tipo 2 all'esercizio aerobico prolungato (mezza maratona).

La prova è iniziata alle 9.30 AM e la distanza di 21.1 km è stata percorsa su un tracciato relativamente pianeggiante nelle vicinanze di Verona (dislivello verticale di 35 m e pendenza massima 1.8%).

Durante la gara sono stati eseguiti tre prelievi, uno (T1) a digiuno prima della partenza, uno (T2) immediatamente al termine della performance, e l'ultimo (T3) a distanza di 3 ore dal secondo prelievo.

I campioni raccolti sono stati immediatamente trasportati al laboratorio, in condizioni di temperatura e umidità controllate, e utilizzati per effettuare una ampia analisi ematochimica comprendente la glicemia e i parametri dell'emocromo: ematocrito, emoglobina, globuli rossi (RBC), volume corpuscolare medio (MCV), piastrine, volume medio piastrinico (MPV), globuli bianchi (WBC), neutrofili, linfociti, monociti, eosinofili, basofili.

Oltre ai sopracitati parametri emocromocitometrici, sono stati analizzati altri componenti ematici quali ferro, urea, creatinina, calcio, sodio, potassio, cloro, acido urico, colesterolo totale, colesterolo HDL e LDL, trigliceridi, proteine totali, albumina.

L'analisi dei campioni è stata conclusa nelle 2 ore successive la raccolta delle provette.

3.3. Statistica

I dati sono mostrati come media e deviazione standard o mediana e intervallo interquartile. I valori raccolti al basale, post-cammino e a 3 ore dal cammino sono stati confrontati mediante l'analisi non parametrica di Friedman. Dove tale analisi risultava significativa, i dati ai diversi tempi sono stati confrontati mediante il Wilcoxon Signed Rank Test, mentre le correlazioni univariate sono state analizzate tramite test di Spearman. Al fine di individuare i predittori della performance aerobica è stata utilizzata successivamente una regressione multipla, con il tempo della performance come variabile dipendente. In questa analisi, le variabili indipendenti sono state scelte sulla base delle correlazioni univariate e della plausibilità biologica. Per l'analisi dei dati è stato utilizzato il programma statistico StatView 5.0.1. (SAS Institute, Cary, N.C.). Sono state considerate statisticamente significativi i valori con $p < 0,05$.

4. RISULTATI

La Tabella 3 riporta le caratteristiche degli 11 soggetti con DT2 che hanno completato la camminata. I partecipanti hanno terminato la performance in un tempo medio di 207 ± 25 minuti (velocità media 5.89 km/h).

Le variazioni dell'esame emocromocitometrico completo al termine della sessione di cammino prolungato e a 3 ore da questo, sono riportate in Tabella 4. Rispetto al valore basale, nel post-esercizio (T2) si notavano diminuzioni statisticamente significative dei valori di glicemia a digiuno, di MCV e degli eosinofili. Aumentavano invece il numero di piastrine, di globuli bianchi, di neutrofilo e di monociti.

Al termine delle 3 ore post esercizio (T3) si osservava un leggero aumento dei livelli di glicemia e un lieve calo dei valori di emoglobina. Si notavano, inoltre, una diminuzione del numero dei globuli rossi e del volume corpuscolare medio, nonché del numero di eosinofili. Aumentata, con valori simili al post-esercizio, risultava la conta dei monociti, mentre vi era un ulteriore aumento di globuli bianchi e neutrofilo.

Altri parametri ematochimici che si modificavano dopo esercizio aerobico prolungato sono riportati in Tabella 5. La concentrazione ematica di ferro risultava aumentata rispetto al basale, mentre si manteneva stazionaria nelle successive 3 ore. La concentrazione di acido urico risultava pure aumentata rispetto al basale, mentre il trend si invertiva a 3 ore dal termine dell'esercizio, pur restando significativamente maggiore rispetto al basale. Andamento opposto, invece, si osservava nel caso del colesterolo LDL, con significativo calo a 3 ore dal termine.

Infine, i livelli ematici di creatinina e potassio mostravano un lieve aumento (creatinina) o decremento (potassio), rispettivamente, sia nel post-esercizio che a 3 ore dal termine, rispetto ai valori basali.

All'analisi univariata (Tabella 6), il tempo di percorrenza risultava essere associato, al basale, inversamente con l'emoglobina, e direttamente con il numero di piastrine ($p=0.0190$). Queste ultime erano associate positivamente anche nella fase post-esercizio (T2).

All'analisi multivariata (Tabella 7), in un modello che comprendeva il tempo di percorrenza come variabile dipendente ed età, numero di piastrine ed emoglobinemia come variabili indipendenti, solo le piastrine erano un predittore indipendente della performance fisica, sia al basale (T1) che al termine dell'esercizio (T2). Inserendo tra le variabili indipendenti emocromo, RDW o leucociti, questi parametri non modificavano il risultato.

5. DISCUSSIONE

A seguito dell'aumentato interesse amatoriale verso la corsa [76] e le attività aerobiche di lunga durata, sono molti gli studi che hanno analizzato gli indicatori di performance ed economia del gesto motorio, concentrandosi sulle variabili antropometriche, sulle caratteristiche funzionali e sui volumi di intensità di allenamento [76]. Ad eccezione di emoglobina ed ematocrito, è ancora limitata la letteratura che analizza i molteplici parametri bioumorali del profilo emocromocitometrico che potrebbero influenzare la performance fisica. Lo scopo di questo studio è stato quello di verificare se e in che modo i parametri emocromocitometrici variassero al termine di un esercizio aerobico prolungato, e di verificare eventuali associazioni tra questi ultimi e la performance fisica.

Questo studio preliminare suggerisce, per la prima volta, che la conta delle piastrine può rappresentare un predittore indipendente della performance aerobica in pazienti diabetici. Durante esercizio, le piastrine sono velocemente rilasciate in circolo dalla milza [76]. Va notato che l'attività fisica aerobica favorisce anche l'attivazione piastrinica in atleti sani, con formazione di aggregati piastrinici e aggregati piastrine-leucociti [76, 80]. Queste osservazioni indicano un ruolo fisiologico delle piastrine nella risposta all'esercizio.

Gli indici piastrinici potrebbero essere un indicatore o forse un determinante di performance aerobica nelle medie distanze [76].

Dal confronto tra i diversi tempi dello studio, le piastrine aumentavano notevolmente al termine dell'esercizio per poi tornare, a 3 ore dal termine della prova, attorno ai valori di partenza ed erano l'unica variabile associata direttamente con la performance ottenuta, sia al basale che al termine dell'esercizio prolungato.

E' interessante notare che negli ultimi anni è aumentato notevolmente l'utilizzo di piastrine in medicina dello sport [76]: attraverso infusione di plasma arricchito in piastrine (PRP), un gel autologo di derivazione ematica la cui importanza è attribuita al fatto che le piastrine, di cui è appunto ricco, rilasciano numerose

sostanze che promuovono la riparazione tissutale e influenzano il comportamento di altre cellule modulando l'infiammazione e la neoformazione di vasi sanguigni, è possibile favorire la guarigione del tessuto danneggiato grazie alla capacità di liberare vari fattori di crescita (PDGF – fattore di crescita derivato dalle piastrine, TGF β – fattore di crescita trasformante β , VEGF – fattore di crescita dell'endotelio vascolare, IGF-1 – fattore di crescita insulino-simile, FGF – fattore di crescita dei fibroblasti e EGF – fattore di crescita dell'epidermide) [76, 81]. Inoltre, i granuli contenuti nelle piastrine sono anche una fonte di altre "citochine", coinvolte nello stimolare proliferazione e maturazione cellulare, nel modulare l'infiammazione e nell'attivare altre cellule regolando l'omeostasi tissutale ed i processi rigenerativi [81].

Grazie a queste caratteristiche, il tasso ematico piastrinico potrebbe alzare la soglia di fatica durante esercizio.

L'esercizio fisico prolungato potrebbe d'altra parte giocare esso stesso un ruolo nella modulazione della disponibilità di piastrine. Futuri studi dovranno verificare l'effetto a questo proposito di un esercizio prolungato ripetuto nel tempo.

Il nostro studio ha mostrato inoltre, in pazienti con diabete tipo 2, un aumento della concentrazione di leucociti, neutrofili e monociti e un calo di linfociti (trend alla significatività) ed eosinofili. Queste variazioni sono state già documentate in letteratura in soggetti sani, e sono attribuite al rilascio di catecolamine e cortisolo [76, 77, 78, 79], a seguito del processo infiammatorio fisiologico durante esercizio fisico prolungato.

Altri parametri di interesse, oltre ai globuli bianchi, risultavano essere la concentrazione emoglobinica, l'ematocrito, i globuli rossi e il volume corpuscolare medio (MCV). I livelli di tali variabili, che secondo alcuni studi condotti in podisti [79] dovrebbero risultare notevolmente aumentati al termine della performance, mostrano piuttosto un andamento costante o un lieve calo nel caso dell'MCV. Queste differenze possono essere ascrivibili alla diversa intensità dello sforzo. Il cammino prolungato, nei nostri soggetti, non appariva associato a significativa disidratazione e la concentrazione ematica degli elettroliti restava sostanzialmente stabile, con lieve decremento nella sola

concentrazione di potassio. Ciò suggerisce l'assenza di variazioni dell'osmolarità plasmatica, con un possibile lieve spostamento di liquidi dai globuli rossi alla base del relativo calo di volume corpuscolare medio [78].

In lieve aumento, tuttavia, risultavano essere le concentrazioni di creatinina, acido urico e ferro. Queste modifiche sono ragionevolmente ascrivibili ad un lieve stato di disidratazione al termine dell'esercizio. Fatta eccezione per la creatinina, il cui andamento restava ascendente, ferro e acido urico calavano nelle successive 3 ore, come ragionevole effetto della avvenuta reidratazione.

6. CONCLUSIONI

In conclusione, questo studio preliminare mostra un aumento delle piastrine durante esercizio fisico aerobico moderato di lunga durata e modifiche di altri parametri emocromocitometrici. La performance al cammino risulta direttamente associata con il numero delle piastrine e queste sono l'unico predittore indipendente, sia al basale che al termine della gara, della performance ottenuta da questi soggetti, in termini di tempo impiegato per completare la mezza maratona.

7. TABELLE E FIGURE

Tabella 1. Evidenze riguardanti i benefici dell'attività fisica su soggetti con DT1 e DT2 [20].

^aIl beneficio è assegnato come un numero in base alla forza delle prove [referenze bibliografiche]:

1. Review sistematiche e meta analisi
2. Prove controllate randomizzate con risultati definitivi
3. Prove controllate randomizzate con risultati non definitivi
4. Prove controllate non-randomizzate
5. Serie cliniche
6. Studi di coorte
7. Studi caso-controllo
8. Indagini trasversali
9. Case reports

Outcome measure	Physical activity benefit ^a in T1D [ref.]	Physical activity benefit ^a in T2D [ref.]
Physical fitness	2 [19, 26] 4 [13, 20, 21, 23–25]	1 [64]
Muscle strength	2 [55]	2 [65]
Glycaemic control	3 [31, 38, 66, 67] 4 [68]	1 [3, 28, 29]
Insulin requirement	4 [21, 23] 5 [30]	2 [65]
Lipids	3 [19] 4 [13, 20, 21, 23, 25] 5 [30, 43]	1 [28, 69]
Blood pressure	4 [38] 5 [43]	1 [28]
Endothelial function	4 [23] 8 [46]	3 [45]
Insulin resistance	4 [20, 21, 24] 5 [30]	1 [70] 2 [71]
Microvascular complications	8 [51]	6 [4]
Cardiovascular disease	6 [53]	6 [4]
Mortality	6 [9]	6 [4]
Wellbeing	8 [56]	2 [72]
Beta cell function	No available evidence	3 [59]
Osteoporosis	No available evidence	No available evidence
Cancer	No available evidence	No available evidence

Tabella 2. Effetti acuti e cronici dell'esercizio, con categoria di evidenza secondo l'ACSM [43].

ACSM evidence and ADA clinical practice recommendation statements		ACSM evidence category (A, highest; D, lowest)/ ADA level of evidence (A, highest; E, lowest)
Acute effects of exercise	• PA causes increased glucose uptake into active muscles balanced by hepatic glucose production, with a greater reliance on carbohydrate to fuel muscular activity as intensity increases.	A/*
	• Insulin-stimulated BG uptake into skeletal muscle predominates at rest and is impaired in type 2 diabetes, while muscular contractions stimulate BG transport via a separate, additive mechanism not impaired by insulin resistance or type 2 diabetes.	A/*
	• Although moderate aerobic exercise improves BG and insulin action acutely, the risk of exercise-induced hypoglycemia is minimal without use of exogenous insulin or insulin secretagogues. Transient hyperglycemia can follow intense PA.	C/*
	• The acute effects of resistance exercise in type 2 diabetes have not been reported, but result in lower fasting BG levels for at least 24 h postexercise in individuals with IFG.	C/*
	• A combination of aerobic and resistance exercise training may be more effective in improving BG control than either alone; however, more studies are needed to determine whether total caloric expenditure, exercise duration, or exercise mode is responsible.	B/*
Chronic effects of exercise training	• Milder forms of exercise (e.g., tai chi, yoga) have shown mixed results.	C/*
	• PA can result in acute improvements in systemic insulin action lasting from 2 to 72 h.	A/*
	• Both aerobic and resistance training improve insulin action, BG control, and fat oxidation and storage in muscle.	B/*
	• Resistance exercise enhances skeletal muscle mass.	A/*
	• Blood lipid responses to training are mixed but may result in a small reduction in LDL cholesterol with no change in HDL cholesterol or triglycerides. Combined weight loss and PA may be more effective than aerobic exercise training alone on lipids.	C/*
	• Aerobic training may slightly reduce systolic BP, but reductions in diastolic BP are less common, in individuals with type 2 diabetes.	C/*
	• Observational studies suggest that greater PA and fitness are associated with a lower risk of all-cause and CV mortality.	C/*
	• Recommended levels of PA may help produce weight loss. However, up to 60 min/day may be required when relying on exercise alone for weight loss.	C/*
	• Individuals with type 2 diabetes engaged in supervised training exhibit greater compliance and BG control than those undertaking exercise training without supervision.	B/*
	• Increased PA and physical fitness can reduce symptoms of depression and improve health-related QOL in those with type 2 diabetes.	B/*

Tabella 3. Caratteristiche antropometriche e metaboliche dei camminatori con diabete tipo 2.

Variabili	Media \pm DS
Età, anni	66,45 \pm 2,22
Sesso (F/M)	11 (2/9)
Peso, kg	77,04 \pm 2,94
BMI, kg/m ²	26,32 \pm 0,81
HbA1c, %	6,97 \pm 0,29

Tabella 4. Variazione dei parametri emocromocitometrici al basale (T1 – pre-cammino), post-cammino (T2), e dopo 3 ore (T3).

	Basale (T1)	Post-cammino (T2)	Dopo 3 ore (T3)	P Friedman
Ematocrito (L/L)	0.46 (0.43-0.47)	0.46 (0.43-0.48)	0.43 (0.41-0.47)	0.533
Emoglobina (g/L)	150 (144-158)	151 (147-162)	145 (140-155)*	0.0116
RBC (10^{12}/L)	4.92 (4.45-5.10)	4.91 (4.48-5.16)	4.69 (4.22-4.93)**	0.0089
MCV (fL)	94.3 (93-98.47)	92.7 (91.52-97.9)*	92.7 (91.35-97.7)**	0.0010
Piastrine (10^9/L)	245 (177-297)	259 (197-329)**	237 (174-289)	0.0003
MPV (fL)	8.8 (7.6-9.87)	8.7 (8.07-9.77)	8.8 (8.12-9.35)	0.1778
WBC (10^9/L)	5.57 (5.42-6.89)	9.87 (8.37-11.59)**	12.13 (9.91-12.65)**	<0.0001
Neutrofili (10^9/L)	3.27 (2.40-3.74)	6.39 (5.41-7.97)**	9.06 (7.33-9.58)**	<0.0001
Linfociti (10^9/L)	2.1 (1.54-2.61)	2.14 (1.59-2.93)	1.98 (1.51-2.10)	0.0859
Monociti (10^9/L)	0.4 (0.35-0.45)	0.58 (0.51-0.74)**	0.57 (0.49-0.73)**	0.0003
Eosinofili (10^9/L)	0.25 (0.10-0.29)	0.13 (0.05-0.18)**	0.08 (0.04-0.14)**	0.0001
Basofili (10^9/L)	0.03 (0.02-0.05)	0.03 (0.03-0.05)	0.04 (0.02-0.04)	0.9341
Glucosio a digiuno (mmol/L)	7.9 (6.9-8.2)	6.05 (5.5-6.6)*	10.3 (8.3-11.02)*	0.003

I dati sono espressi in valore medio (IQR); *P<0.05 rispetto al basale; **P<0.01 rispetto al basale.

Tabella 5. Variazioni di alcuni parametri ematochimici subito dopo (T2) e 3 ore dopo il termine di una sessione di cammino prolungato (T3).

	Basale (T1)	Post-cammino (T2)	Dopo 3 ore (T3)	P Friedman
Ferro (µmol/L)	16 (14.25-18.75)	19.5 (18-22)*	18 (17.25-22.75)* ^(0.0528)	0,025
Urea (mmol/L)	6.52 (5.3-7.4)	5.85 (5.1-6.7)	6.48 (5.7-7.4)	0,082
Creatinina (µmol/L)	75 (73.2-96.2)	86.5 (80-105)*	92 (81.5-100.5)**	0.022
Calcio (mmol/L)	2.42 (2.33- 2.47)	2.44 (2.4-2.48)	2.41 (2.35-2.48)	0.798
Sodio (mmol/L)	143 (143-144)	143 (142-143)	143 (141-144)	0.509
Potassio (mmol/L)	4.40 (4.08-4.70)	4.12 (4.01-4.30)*	4.00 (3.74-4.09)**	0.036
Cloro (mmol/L)	103 (101-104)	101 (100-103)	102 (99-103)	0.293
Acido urico (µmol/L)	290 (275-338)	321 (293-370)*	307 (293-377)*	0.005
Col. totale (mmol/L)	4.19 (3.54-5.23)	4.47 (3.41-4.88)	4.43 (3.33-5.05)	0.008
Col. HDL (mmol/L)	1.35 (1.14- 1.61)	1.38 (1.33-1.81)	1.29 (1.14-1.56)	0.007
Trigliceridi (mmol/L)	1.11 (0.93-1.92)	1.45 (1.3-1.72)	2.01 (1.77-2.61)	0.007
LDL (mmol/L)	2.53 (2.35-3)	2.57 (2.39-2.82)	2.28 (2.08-2.63)*	0.020
Albumina (g/L)	45 (44-48)	46 (44-47)	44 (43-47)	0.025
Proteine totali (g/L)	74 (70-78)	76 (74-76)	71 (67-74)	0.027

I dati sono espressi in valore medio (IQR); *P<0.05 rispetto al basale; **P<0.01 rispetto al basale.

Tabella 6. Correlazioni univariate (Spearman Correlation) tra tempo di percorrenza e parametri emocromocitometrici pre- e post-camminata negli 11 soggetti T2DM.

	Basale (T1)		Post-cammino (T2)	
	<i>Rho</i>	<i>P-Value</i>	<i>Rho</i>	<i>P-Value</i>
Ematocrito	-0.467	0.1869	-0.058	0.8690
Emoglobina	-0.700	0.0477	-0.333	0.3458
Eritrociti	-0.471	0.1830	-0.283	0.4229
MCV	0.271	0.4437	0.279	0.4298
MCH	-0.108	0.7593	-0.033	0.9249
RDW	-0.154	0.6628	0.254	0.4722
Piastrine	0.829	0.0190	0.817	0.0209
MPV	-0.079	0.8228	0.262	0.4578
Leucociti	0.550	0.1198	-0.029	0.9343
Neutrofili	0.321	0.3642	-0.279	0.4298
Linfociti	0.329	0.3518	0.512	0.1472
Monociti	0.537	0.1284	-0.029	0.9343
Eosinofili	0.662	0.0610	0.654	0.0643
Basofili	0.354	0.3165	0.596	0.0919

Tabella 7. Regressione multipla tra tempo di percorrenza, variabile dipendente, e parametri emocromocitometrici pre- e post-camminata negli 11 soggetti T2DM.

	Basale (T1) (p=0.01 R²=0.93)			Post-cammino (T2) (p=0.02 R²=0.82)		
	<i>Coeff</i>	<i>Std.err</i>	<i>P-Value</i>	<i>Coeff</i>	<i>Std.err</i>	<i>P-Value</i>
Età	0.539	0.631	0.4320	0.966	0.695	0.2235
Piastrine (10⁹/L)	0.257	0.078	0.0211	0.291	0.081	0.0154
Emoglobina (g/L)	-1.042	0.628	0.1582	-0.486	0.472	0.3505

BIBLIOGRAFIA

1. Andreoli M. Manuale medico di endocrinologia e metabolismo. Il Pensiero Scientifico, 2001
2. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes care* 2010;33(Supplement_1):S62-S69
3. Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Endocrinologia generale e clinica. Piccin, 2009
4. Monaco F. Principi di terapia endocrina e metabolica. SEU, 2010
5. Monaco F. Endocrinologia clinica. SEU, 2011
6. Standard italiani per la cura del diabete mellito, 2014
7. Kothari V, Stevens RJ, Adler AI, et al. UKPDS 60: Risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study risk engine. *Stroke*, 2002;33(7):1776 – 81
8. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes*, 2005;54:1-7
9. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clin Diabetes*, 2008;26:77–82
10. Camanni F, Ghigo E. Malattie del sistema endocrino e del metabolismo. Edi-Ermes, 2012
11. American Diabetes Association. "Standards of medical care in diabetes". *Diabetes care*, 2006;39suppl1:s6-s111
12. Giannini C, Mohn A, Chiarelli F. Physical exercise and diabetes during childhood. *ACTA Biomed*, 2006;77Suppl1:18–25
13. American Diabetes Association. Physical activity/exercise and diabetes. *Diabetes Care*, 2004;27Suppl1:S58-S62
14. Rasmussen OW, Lauszus FF, Hermansen K. Effects of postprandial exercise on glycemic response in IDDM subjects: studies at constant insulinemia. *Diabetes Care*, 1994;17:1203–5
15. Huttunen JK, Lanisimies E, Voutilainen E. Effect of moderate physical exercise on serum lipoprotein. *Circulation*, 1979;60:1220-9

16. Idzior-Walus B, Mattock MB, Solnica B, Stevens L, Fuller JH, Eurodiab IDDM Complications Study Group. Factors associated with plasma lipids and lipoproteins in type 1 diabetes mellitus: The EURODIAB IDDM complications study. *Diabet Med*, 2001;18:786-96
17. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2016;39:2065–2079
18. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR. American College of Sports Medicine position stand - Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 2011;43:1334–1359
19. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R. Physical activity and mortality in individuals with diabetes mellitus: a prospective study and meta-analysis. *Arch Intern Med*, 2012;172:1285–1295
20. Chimen M, Kennedy A, Nirantharakumar K, Pang TT, Andrews R, Narendran P. What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus? A literature review. *Diabetologia*, 2012;55:542–551
21. Wasserman DH, Zinman B. Exercise in individuals with IDDM. *Diabetes Care*, 1994;17:924-37
22. Borghouts LB, Keizer HA. Exercise and insulin sensitivity: a review. *Int J Sports Med*, 2000;21:1–12
23. Mitchell TH, Abraham G, Shiffrin A, Leiter LA, Marliss EB. Hyperglycemia after intense exercise in IDDM subjects during continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care*, 1988;11:311-7
24. Yardley JE, Kenny GP, Perkins BA, et al. Resistance versus aerobic exercise: acute effects on glycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2013;36:537–542
25. Yardley JE, Kenny GP, Perkins BA, et al. Effects of performing resistance exercise before versus after aerobic exercise on glycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2012;35:669–675

26. Guelfi KJ, Jones TW, Fournier PA. The decline in blood glucose levels is less with intermittent high-intensity compared with moderate exercise in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2005;28:1289–1294
27. American Diabetes Association. Physical activity/exercise and diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2003;26Suppl1:S73–77
28. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 2006;29:2518–2527
29. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C. Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2004;27:2518-2539
30. Marliss EB, Sigal RJ, Manzon A, Halter JB, Vranic M. Glucoregulation in intense exercise, and its implications for persons with diabetes mellitus. In *Proceedings of the IDF Satellite Symposium on Exercise, Fuel Homeostasis and Diabetes Mellitus*, 1994:12-13
31. Sigal RJ, Fisher S, Halter JB, Vranic M, Marliss EB. The roles of catecholamines in glucoregulation in intense exercise as defined by the islet cell clamp technique. *Diabetes*, 1996;45:148–156
32. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*, 1997;20:537– 544
33. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*, 2001;344:1343–1350
34. Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J, Uusitupa M, Tuomilehto J. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care*, 2003;26:3230–3236

35. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 2002;346:393–403
36. Diabetes Prevention Program Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. *Diabetes Care*, 2002;25:2165–2171
37. Wallberg-Henriksson H, Rincon J, Zierath JR. Exercise in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Sports Med*, 1998;25:25–35
38. Zachwieja JJ, Toffolo G, Cobelli C, Bier DM, Yarasheski KE. Resistance exercise and growth hormone administration in older men: effects on insulin sensitivity and secretion during a stable-label intravenous glucose tolerance test. *Metabolism*, 1996;45:254–260
39. Ivy JL: Role of exercise training in the prevention and treatment of insulin resistance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Sports Med*, 1997;24:321–336
40. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine Position Stand: exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc*, 1998;30:992–1008
41. Shrier I. Stretching before exercise does not reduce the risk of local muscle injury: a critical review of the clinical and basic science literature. *Clin J Sport Med*, 1999;9:221–227
42. Yeung EW, Yeung SS. Interventions for preventing lower limb soft-tissue injuries in runners. *Cochrane Database Syst*
43. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, ACSM, ADA. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care*, 2010;33(12):e147-e167
44. Baynard T, Franklin RM, Goulopoulou S, Carhart R Jr, Kanaley JA. Effect of a single vs multiple bouts of exercise on glucose control in women with type 2 diabetes. *Metabolism*, 2005;54(8):989-94
45. Bergman BC, Butterfield GE, Wolfel EE, Casazza GA, Lopaschuk GD, Brooks GA. Evaluation of exercise and training on muscle lipid metabolism. *Am J Physiol*, 1999;276(1 Pt 1):E106–E17

46. Boon H, Blaak EE, Saris WH, Keizer HA, Wagenmakers AJ, van Loon LJ. Substrate source utilisation in long-term diagnosed type 2 diabetes patients at rest and during exercise and subsequent recovery. *Diabetologia*, 2007;50(1):103–12
47. Borghouts LB, Wagenmakers AJ, Goyens PL, Keizer HA. Substrate utilization in non-obese Type II diabetic patients at rest and during exercise. *Clin Sci*, 2002;103(6):559–66
48. Boule NG, Weisnagel SJ, Lakka TA. Effects of exercise training on glucose homeostasis: the HERITAGE family study. *Diabetes Care*, 2005;28(1):108–14
49. Cartee GD, Young DA, Sleeper MD, Zierath J, Wallberg-Henriksson H, Holloszy JO. Prolonged increase in insulin-stimulated glucose transport in muscle after exercise. *Am J Physiol*, 1989;256(4 Pt 1): E494 –E499
50. Colberg SR, Hagberg JM, McCole SD, Zmuda JM, Thompson PD, Kelley DE. Utilization of glycogen but not plasma glucose is reduced in individuals with NIDDM during mild-intensity exercise. *J Appl Physiol*, 1996;81(5):2027–33
51. Garcia-Roves PM, Han DH, Song Z, Jones TE, Hucker KA, Holloszy JO. Prevention of glycogen supercompensation prolongs the increase in muscle GLUT4 after exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003;285(4):E729–E736
52. Kang J, Kelley DE, Robertson RJ. Substrate utilization and glucose turnover during exercise of varying intensities in individuals with NIDDM. *Med Sci Sports Exerc*, 1999;31(1):82–9
53. Kang J, Robertson RJ, Hagberg JM. Effect of exercise intensity on glucose and insulin metabolism in obese individuals and obese NIDDM patients. *Diabetes Care*, 1996;19(4):341–9
54. King DS, Baldus PJ, Sharp RL, Kesl LD, Feltmeyer TL, Riddle MS. Time course for exercise-induced alterations in insulin action and glucose tolerance in middle-aged people. *J Appl Physiol*, 1995;78(1):17–22
55. Marliss EB, Vranic M. Intense exercise has unique effects on both insulin release and its roles in glucoregulation: implications for diabetes. *Diabetes*, 2002;51(Suppl. 1):S271–S283

56. Minuk HL, Vranic M, Hanna AK, Albisser AM, Zinman B. Glucoregulatory and metabolic response to exercise in obese non-insulin-dependent diabetes. *Am J Physiol*, 1981;240:E458–E464
57. Ploug T, Galbo H, Richter EA. Increased muscle glucose uptake during contractions: no need for insulin. *Am J Physiol*, 1984;247(6 Pt 1):E726-E731
58. Pruchnic R, Katsiaras A, He J, Kelley DE, Winters C, Goodpaster BH. Exercise training increases intramyocellular lipid and oxidative capacity in older adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004;287(5):E857–E862
59. Richter EA, Ploug T, Galbo H. Increased muscle glucose uptake after exercise. No need for insulin during exercise. *Diabetes* 1985;34(10):1041– 8
60. Suh SH, Paik IY, Jacobs K. Regulation of blood glucose homeostasis during prolonged exercise. *Mol Cells*, 2007;23(3):272–9
61. Wahren J, Ekberg K. Splanchnic regulation of glucose production. *Annu Rev Nutr*, 2007;27:329–45
62. Wang Y, Simar D, Fiatarone Singh MA. Adaptations to exercise training within skeletal muscle in adults with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*, 2009;25(1):13–40
63. Watt MJ, Heigenhauser GJ, Dyck DJ, Spriet LL. Intramuscular triacylglycerol, glycogen and acetyl group metabolism during 4 h of moderate exercise in man. *J Physiol*, 2002;541(Pt 3):969–78
64. Bacchi E, Negri C, Trombetta M, Zanolin ME, Lanza M. Differences in the acute effects of aerobic and resistance exercise in subjects with type 2 diabetes: results from the RAED2 Randomized Trial. *PLOS ONE* 7, 2012;e49937
65. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ. Exercise and type 2 diabetes. The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care*, 2010;33:e147–167
66. Church TS, Blair SN, Cocroham S, Johannsen N, Johnson W. Effects of Aerobic and Resistance Training on Hemoglobin A1c Levels in Patients with type 2 diabetes. *JAMA*, 2010;24:2253–62

67. Bacchi E, Negri C, Zanolin ME, Milanese C, Faccioli N. Metabolic effects of aerobic training and resistance training in type 2 diabetes subjects: a randomized controlled trial (the RAED2 study). *Diabetes Care*, 2012;35:676–682
68. Larsen JJ, Dela F, Madsbad S, Vibe-Petersen J, Galbo H. Interaction of sulfonylureas and exercise on glucose homeostasis in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 1999;22:1647–1654
69. Kovatchev BP, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Young-Hyman D, Schlundt D. Assessment of risk for severe hypoglycemia among adults with IDDM: validation of the low blood glucose index. *Diabetes Care*, 1998;21:1870–1875
70. Asano RY, Sales MM, Browne RA, Moraes JF, Coelho Junior HJ, Moraes MR. Acute effects of physical exercise in type 2 diabetes: a review. *World J. Diabetes*, 2014;5:659–665
71. Burke LM, Hawley JA. Carbohydrate and exercise. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 1999;2:515-520
72. Allen JD, Stabler T, Kenjale A, Ham KL, Robbins JL, Duscha BD, Dobrosielski DA, Annex BH. Plasma nitrite ux predicts exercise performance in peripheral arterial disease after 3 months of exercise training. *Free Radic Biol Med*, 2010; 49:1138-1144
73. Larose J, Sigal RJ, Khandwala F, Prud'homme D, Boulé NG, Kenny JP. Diabetes Aerobic and Resistance Exercise (DARE) trial investigators. Associations between physical fitness and HbA1c in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2011;54:93–102
74. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA*, 2001;286:1218–1227
75. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2007;147:357-369
76. Lippi G, Salvagno GL, Danese E, Skafidas S, Tarperi C, Guidi GC, Schena F. Mean platelet volume (MPV) predicts middle distance running performance. *PloS one*, 2014;9(11):e112892

77. Del Coso J, Fernández D, Abián-Vicen J, Salinero JJ, González-Millán C. Running pace decrease during a marathon is positively related to blood markers of muscle damage. *PLoS One*, 2013;8:e57602
78. Lippi G, Schena F, Salvagno GL, Aloe R, Banfi G. Foot-strike haemolysis after a 60-km ultramarathon. *Blood Transfus*, 2010;10:377–383
79. Lippi G, Salvagno GL, Danese E, Tarperi C, Guidi GC. Variation of Red Blood Cell Distribution Width and Mean Platelet Volume after Moderate Endurance Exercise. *Adv Hematol*, 2014;19:2173
80. Hilberg T, Menzel K, Gläser D, Zimmermann S, Gabriel HH. Exercise intensity: platelet function and platelet-leukocyte conjugate formation in untrained subjects. *Thromb Res*, 2008;122:77–84
81. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med*, 2009;37(11):2259–72
82. Goodyear LJ, Kahn BB. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Annu Rev Med*, 1998;49:235–61
83. Sigal RJ, Purdon C, Bilinski D, Vranic M, Halter JB, Marliss EB. Glucoregulation during and after intense exercise: effects of beta-blockade. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994;78:359–366
84. Mashiko T, Umeda T, Nakaji S, Sugawara K. Effects of exercise on the physical condition of college rugby players during summer training camp. *British journal of sports medicine*, 2004;38(2):186-190
85. Natale VM, Brenner IK, Moldoveanu AI, Vasiliou P, Shek P, Shephard RJ. Effects of three different types of exercise on blood leukocyte count during and following exercise. *Sao Paulo Medical Journal*, 2003;121(1):09-14
86. Costill DL, Fink WJ. Plasma volume changes following exercise and thermal dehydration. *Journal of Applied Physiology*, 1974;37(4):521-525
87. Nose H, Takamata R. Humor modulation under exercise. *J Clin Sport Med*, 1997;14:712–7
88. Suzuki M. Change in renal function by exercise. *Med Technol*, 1996;24:989–2
89. Harrison MH. Effects of thermal stress and exercise on blood volume in humans. *Physiol Rev*, 1985;65(1):149–209

90. Banfi G, Di Gaetano N, Lopez RS, Melegati G. Decreased mean sphered cell volume values in top-level rugby players are related to the intravascular hemolysis induced by exercise. *Lab Hematol*, 2007;13:103-7
91. Plante RI, Houston ME. Exercise and protein catabolism in women. *Ann Nutr Metab*, 1984;28(2):123-9
92. Brenner IK, Natale VM, Vasiliou P, Moldoveanu AI, Shek PN, Shephard RJ. Impact of three different types of exercise on components of the inflammatory response. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 1999;80(5):452-60
93. Nieman DC, Henson DA, Johnson R, Lebeck L, Davis JM, Nehlsen-Cannarella SL. Effects of brief, heavy exertion on circulating lymphocyte subpopulations and proliferative response. *Med Sci Sports Exerc*, 1992;24(12):1339-45
94. Shephard RJ, Shek PN. Potential impact of physical activity and sport on the immune system - a brief review. *British journal of sports medicine*, 1994;28(4):247-255
95. Kendall A, Hoffman-Goetz L, Houston M, MacNeil B, Arumugam Y. Exercise and blood lymphocyte subset responses: intensity, duration, and subject fitness effects. *J Appl Physiol*, 1990;69(1):251-60
96. Nehlsen-Cannarella SL, Nieman DC, Balk-Lamberton AJ. The effects of moderate exercise training on immune response. *Med Sci Sports Exerc*, 1991;23(1):64-70
97. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Donohue KM. The effects of acute moderate exercise on leukocyte and lymphocyte subpopulations. *Med Sci Sports Exerc*, 1991;23(5):578-85
98. Nieman DC, Miller AR, Henson DA. Effects of high- vs. moderate-intensity exercise on natural killer cell activity. *Med Sci Sports Exerc*, 1993;25(10):1126-34
99. Gabriel H, Urhausen A, Kindermann W. Circulating leukocyte and lymphocyte subpopulations before and after intensive endurance exercise to exhaustion. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 1991;63(6):449-57
100. Tvede N, Pedersen BK, Hansen FR. Effect of physical exercise on blood mononuclear cell subpopulations and in vitro proliferative responses. *Scand J Immunol*, 1989;29(3):383-9

101. McCarthy DA, Dale MM. The leucocytosis of exercise. *Sports Medicine*, 1988;6(6):333-363
102. Galun E, Burstein R, Assia E, Tur-Kaspa I, Rosenblum J, Epstein Y. Changes of white blood cell count during prolonged exercise. *International journal of sports medicine*, 1987;8(04):253-255

RINGRAZIAMENTI

Un altro passo è stato fatto e con esso si è concluso un meraviglioso capitolo della mia vita: duro senza dubbio, ma assolutamente da non scordare.

Il tempo modifica e a volte distrugge tante cose non per la sua forza, bensì per la sua perseveranza; la costanza, però, non sempre viene apprezzata ed ecco che alcuni legami svaniscono, altri si rafforzano, nuove opportunità si prospettano e alcuni progetti vengono cestinati.

Cosa importa, ad ogni modo, di chi se ne va? Tanto spazio in più per le novità. La concentrazione deve, piuttosto, stare su chi rimane.

Ecco, quindi, che ringrazio il Prof. Paolo Moghetti, che ha sempre sostenuto il mio desiderio di studiare il diabete, il MIO diabete, durante questi cinque lunghi anni. Grazie alla Dott.ssa Silvia Donà, che mi ha lasciato un sacco di tranquillità permettendomi di assecondare i vari intoppi e le meravigliose novità dell'ultimo anno.

Ma un grazie speciale va sempre a te, Elisabetta (mi permetto di tralasciare il titolo di Dott.ssa), con cui lavorare è un estremo piacere, perché con la facilità più disinvolta sei sempre in grado di salvarmi dalle cadute prima che si verifichino, e non manchi mai un aiuto anche quando potresti avere altre faccende a cui pensare. Hai una professionalità enorme, tenuta sempre ben velata dalla più ampia familiarità.

Grazie amore, perché oltre a regalarmi la gioia (quando non vengo posseduto in stile Dr. Jekyll e Mr. Hyde) negli ultimi, ormai, 8 anni, sopportandomi più o meno con pazienza, mi hai donato l'amore della nostra vita. E grazie anche a te, Kaki, che mi hai fatto finire la tesi tra urla, paroline, esorcismi e pannolini, e con un cavo del computer in meno rompendomelo nel peggior momento possibile...ma sempre con un sorriso enorme ogni volta che si incrocia il tuo sguardo.

Grazie papà e mamma, per il supporto economico e le battaglie "Accetterai ben anche un 18, vecio?! Varda de finir fora en presa che poi l'è finida" Vs. "Ma lascia

che accetti quello che vuole...non preoccuparti amore, fai come vuoi”, che mi hanno fatto arrivare alla fine con estremo stile.

Un grazie particolare va a “il mio amico Manuel”, miglior medico assoluto (così resta negli annali l’anno in cui sei diventato ufficialmente medico) e unico soggetto che possa prescrivermi medicinali telefonicamente senza nemmeno visitarmi, ma indicandomi dove palparmi ed elencandomi le varie sensazioni, per curare la mia salute da catorcio degli ultimi mesi. Grazie per l’aiuto con questa tesi, mostrandomi la via per il collegamento dei vari parametri emocromocitometrici di cui nemmeno riuscivo a pronunciare i nomi, e per le notti sveglio ad elencarmi la funzionalità dei leucociti nel processo infiammatorio.

Grazie a te “Sessione folle”, grazie Sofi e grazie Ele. Senza di voi sarei probabilmente ancora lì a sbattere la testa contro un qualche esame. Ciò che più amo di questi ultimi due anni, è che avremo per sempre una pubblicazione che riporta i nostri nomi, tutti assieme.

Grazie ai Fantastici 4, perché quando progetto di cambiare il mondo mi ricordate che vengo dalle Scienze Motorie. Ma state certi, ragazzi, che con il mio nuovo titolo di “Gran Super Visir e ultimo portatore del segreto del movimento” sono pronto a dare il debito ai vostri figli in educazione fisica, quando me li troverò in classe.

Grazie Albe, impaginatore di fiducia, che visto il grande preavviso questa volta rischia di lasciarmi senza indice (però ho imparato a fare qualcosa), ma si salva all’ultimo con il righello del piè di pagina.

Grazie ai Maga, che nonostante il sentirsi poco so che posso sempre contare su un aiuto.

Direi, infine, che la vostra vacanza meriti un posto nelle memorie, cari Claudia e Nico. Perché la prima volta sulla neve (Nico), e le prime piste rosse (entrambi) dopo così poche ore di pratica, meriterebbero una medaglia.

Un grazie generale va poi a tutti gli altri, perché non bisogna mai dimenticare che il tutto, è sempre fatto da innumerevoli piccole parti, e senza ognuno di voi non sarebbe stato lo stesso.