



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

Scuola di Dottorato in Scienze Morfologiche, Fisiologiche e dello Sport

Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute

Dottorato in Scienze dello Sport XXV° ciclo

EFFECTS OF PHYSICAL EXERCISE AFTER ISLET TRANSPLANTATION: GLICEMIC CONTROL, PERFORMANCE AND AUTOIMMUNITY IN AN HALF MARATHON RUNNER

Tutor e Coordinatore del Corso di Dottorato:

Chiar.mo Prof Livio Luzi

Tesi di Dottorato di Ricerca

Dr.ssa Valentina Delmonte

Matricola: R08530

A.A.

2011/2012

Abstract

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is a chronically progressive autoimmune disease in which the adverse immune response compromises the pancreatic β -cell function, impairing blood glucose control. In the worst case, when exogenous insulin therapy is not sufficient to manage the disorder, Islet transplantation (IT) could be a possible intervention for restoring the glycemic control. Anyway immunosuppressive therapy, autoimmune response and adverse events can lead to the progression of graft dysfunction and to several side effects. Physical activity might influence in a positive way the outcome of this clinical frame.

We will discuss the feasibility of physical activity in immunosuppressed patients, its possible helpful contribution to the management of diabetes after IT and its role for mitigating the side effects of chronic pharmacological regime with the mean to report a concrete example of physical training as complementary therapy in the managing of T1DM and graft dysfunction after IT.

We have monitored longitudinally a T1 DM amateur half-marathon runner (M, 44yrs) for autoimmunity markers, metabolic profile and physical performance in the 7 years since he received IT.

After a sedentary period of insulin independence post-transplantation (HbA1c, 48mmol/mol; 6.5%), he started a classical endurance training, culminated with a half-marathon performance of 1h45' and accompanied by a reduction of HbA1c (41mmol/mol, 5.9%). Subsequently, because injured, he had to rest and his glycemia and HbA1c worsened (51mmol/mol, 6.8%) so

that he had to reintroduce exogenous insulin (4-6U/day). When he could finally resume an *ad hoc* training (aerobic, anaerobic, interval) his HbA1c levels diminished (34mmol/mol, 5.3%) and he could suspend insulin therapy again. In this ultimate period, his performance time improved by 10.5% (1h34'). The markers of autoimmunity and inflammation were never affected by the training and remained stable during the entire follow up.

For this patient physical exercise plausibly act improving the insulin sensitivity and diabetic symptoms, mitigating the side effects of immunosuppression without interfering with the autoimmune profile.

Further studies are desirable to better orchestrate an *ad hoc* exercise regime associated with an optimal management of T1D, graft function and an ameliorated performance.

Indice

Abstract	2
Indice	5
1 Introduzione	7
2 Scopo della tesi	12
3 Effetti dell'esercizio fisico dopo trapianto di isole pancreatiche	13
3.1 Esercizio fisico, infiammazione e risposta autoimmune.....	13
3.2 Esercizio fisico ed effetti collaterali della terapia immunosoppressiva.....	21
3.3 Esercizio fisico, e mantenimento dell'insulina indipendenza dopo TI.....	26
3.4 Esercizio fisico e qualità della vita dopo TI.....	29
4 Caso studio: Esercizio fisico dopo TI in corridore di mezza maratona: controllo glicemico, performance, e risposta autoimmune	31
4.1 Discussione.....	37
5 Conclusioni	41
Bibliografia	43
Appendice: Tabella di allenamento	53

1 Introduzione

Il Diabete Mellito di Tipo 1 (DM T1) è una malattia autoimmune caratterizzata dalla perdita di funzionalità β -pancreatica. Esso è il risultato della distruzione selettiva da parte di autoanticorpi specifici delle cellule β delle isole di Langerhans del Pancreas, produttrici di insulina [1, 2]. I meccanismi che portano all'insorgere della patologia non sono tuttora del tutto chiari, ma il suo esordio può essere ricondotto a un insieme di fattori ereditari, immunitari e ambientali (reazione dell'organismo umano a batteri e virus esterni) [1, 2].

Quando la maggior parte delle cellule β -pancreatiche viene distrutta (più dell'80%), la produzione di insulina risulta insufficiente per il mantenimento di un adeguato controllo del glucosio ematico causando uno stato di iperglicemia [3]. Il mantenimento dell'equilibrio glicemico nelle persone affette da DM T1 è dipendente dall'utilizzo dell'insulina esogena (Diabete insulino dipendente). Se non ben controllata, questa malattia può essere causa di gravi complicazioni come ad esempio episodi ipoglicemici silenti, neuropatie e insufficienza renale. Essa può portare a importanti amputazioni e alla morte (famosa la "Dead-in-bed" syndrome) [3-7].

Il Diabetes Control and Complications Trial dimostra che la terapia insulinica intensiva migliora i livelli di HbA1c e riduce del 76% il rischio di retinopatia e del 50% quello di nefropatia e neuropatia [4, 5]. Uno studio dell'Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications calcola una riduzione del 42% del rischio cardiovascolare, accidente cerebrale e morte nei pazienti in terapia insulinica intensiva [6]

Circa nel 15% dei pazienti affetti da DM T1 l'utilizzo dell' insulina esogena, non risulta sufficiente per controbilanciare gli squilibri glicemici causati dalla malattia. Le ricorrenti crisi ipoglicemiche severe e le complicazioni che si manifesterebbero potrebbero condurre alla morte [1, 4]. In casi simili è auspicabile il ricorso a cure che consentano la rigenerazione della funzionalità endocrina pancreatica. Il trapianto di pancreas e l'infusione di isole pancreatiche [1, 8, 9] sono interventi che si sono rivelati efficaci per eliminare o moderare i sintomi del diabete non compensato. Queste terapie sono riservate alla categoria di pazienti con DM T1 nello stadio appena descritto a causa degli elevati effetti collaterali a cui il paziente è esposto (controindicazioni legate all'immunosoppressione e alla risposta autoimmune di cui si parlerà in seguito) [8, 9].

Il trapianto di pancreas è la possibilità per ripristinare la funzionalità β -pancreatica con maggior probabilità di successo perché il numero di β -cellule che sopravvive all'operazione è maggiore rispetto al trapianto delle sole isole pancreatiche. Esso prevede un'operazione chirurgica da considerare attentamente in quanto comprende la ri-capillarizzazione e la re-innervazione dell'organo trapiantato, sottoponendo il ricevente a numerosi rischi [8]. Per quanto riguarda il DM T1, il trapianto di pancreas è una scelta limitata ai pazienti che ricevono simultaneamente il trapianto di reni per nefropatia diabetica ed esclude i pazienti anziani e quelli con altre patologie significative.

Il trapianto di isole pancreatiche (TI), invece, è un'opzione alternativa per i pazienti che non presentano le caratteristiche per ottenere un eventuale

nuovo pancreas o che non vogliono accettare il rischio di un intervento chirurgico importante come quello di un trapianto completo di organo solido [8, 9]. I pazienti, per poter essere candidati al TI devono avere avuto almeno un episodio di severa ipoglicemia intrattabile autonomamente, peptide C pressoché nullo, peso corporeo <80 kg, clearance della creatinina superiore a 60 ml/min, albuminuria inferiore a 300mg/24h, non presentare altre complicazioni (sovrappeso, ipertensione ...) e se di sesso femminile nessun desiderio di maternità [10, 11].

Il trapianto di isole pancreatiche prevede l'isolamento delle stesse [12] da cadavere immunocompatibile con il paziente ricevente. Dopo opportuna preparazione con terapia antiinfiammatoria, anticoagulante e immunosoppressiva [13, 14], il paziente riceve l'infusione delle isole attraverso catetere intraepatico nella vena porta. Il presidio viene supervisionato tramite radiografia [8, 9]. Le cellule β -pancreatiche infuse migrano all'interno del fegato diramandosi nei capillari epatici fino a restarne intrappolate. A distanza di circa 3 mesi, se il trapianto è avvenuto con successo, il paziente raggiunge l'insulina indipendenza o comunque un controllo glicemico apprezzabile [9, 15-17].

Secondo il Clinical Islet transplant (CIT) Consortium circa 750 pazienti affetti da DM T1 nel mondo hanno ricevuto con successo il TI raggiungendo l'obiettivo di ristorare adeguatamente la funzionalità endocrina β -pancreatica, eliminando gli episodi di ipoglicemia, migliorando i livelli di emoglobina glicata e le complicazioni secondarie del Diabete [8, 9, 16-19].

Il presidio chirurgico e le terapie necessarie per prolungare la sopravvivenza

del TI sono state migliorate enormemente nell'ultimo decennio [14, 20] e studi recenti confermano che il TI può stabilizzare e migliorare le complicazioni del diabete con la stessa efficacia del trapianto di pancreas [8, 9]. Ad oggi, il TI genera casi di insulino indipendenza che numericamente superano la metà di quelli generati dal trapianto completo di pancreas, ma senza che il ricevente si sottoponga ad un importante intervento chirurgico di trapianto di organo solido e con un costo 10 volte inferiore rispetto al trapianto di pancreas[9].

Il rovescio della medaglia è che il TI, come i trapianti di organo solido, espone il paziente a numerosi effetti collaterali per la maggior parte derivanti dalla terapia immunosoppressiva cronica imposta per prevenire la risposta autoimmune e il "rigetto" dell'organo trapiantato [21-23].

Questo trattamento farmacologico è tossico per le β -cellule e interferisce con la secrezione di insulina, l'azione insulinica, la neovascolarizzazione β -cellulare e la rigenerazione e neogenesi delle β -cellule [9, 21-25]. Esso può causare, come illustrato in seguito, numerosi effetti collaterali come ad esempio insufficienza cardiovascolare, ipertensione, insufficienza renale, dislipidemia, infiammazione epatica. Esso influenza negativamente i sistemi muscolo-scheletrico e circolatorio e la capacità di esercizio fisico [8, 9, 11, 26-28]. Tutte queste complicanze, come intuibile, sono aggravate da uno stile di vita sedentario [29, 30].

Nel complesso quadro clinico appena descritto, la pratica di esercizio fisico può essere considerata per un soggetto TI come uno strumento terapeutico complementare.

I vantaggi derivanti dalla sua pratica regolare di esercizio fisico sono ben documentati per i soggetti sani dall' American College of Sport Medicine (ACSM, l' agenzia che stila linee guida per la prescrizione dell'esercizio fisico più accreditata a livello mondiale, 30) e per i soggetti affetti da DM T1 dalla collaborazione tra ACSM e American Diabetes Association [3]. Anche se linee guida specifiche per la prescrizione di esercizio fisico per i pazienti trapiantati non sono ancora state stilate, i benefici derivanti dalla pratica di esercizio fisico e la sua fattibilità sono già stati confermati [31-33].

2 Scopo della tesi

In questo elaborato, alla luce della bibliografia corrente, illustrerò i possibili effetti dell'esercizio fisico sulla risposta infiammatoria acuta e cronica e sulla risposta autoimmune in soggetti TI sottoposti a immunosoppressione farmacologica.

Descriverò come l'esercizio fisico regolare possa moderare gli effetti collaterali derivanti dalla terapia farmacologica cronica post TI, concorrere al controllo dei sintomi del DM T1 e migliorare la percezione della qualità della vita.

Documenterò il caso clinico di un corridore di mezza maratona affetto da DM T1 e trapiantato di isole pancreatiche. Illustrerò come, per questo atleta amatore, l'esercizio fisico debba essere considerato prezioso, non solo per il miglioramento della performance fisica, ma anche per la gestione del diabete e del quadro clinico complessivo post trapianto.

3 Effetti dell'esercizio fisico dopo trapianto di isole pancreatiche

3.1 Esercizio fisico, infiammazione e risposta autoimmune

L' esercizio fisico acuto e cronico in soggetti sani altera la quantità e la funzionalità delle cellule circolanti del sistema immunitario (neutrofili, monociti, cellule Natural killer) [34, 35]. Durante e subito dopo una seduta di allenamento si osserva una linfocitosi (linfociti T e B) proporzionale all'intensità e alla durata dell'esercizio che scende sotto il livello pre-esercizio nelle ore seguenti all'allenamento ("open window" di immunodepressione) e ritorna al livello base nelle 24h successive [34].

Le citochine, fattori solubili di natura glicoproteica sintetizzate e rilasciate principalmente da macrofagi, linfociti e altri leucociti, cellule endoteliali e fibroblasti, giocano un ruolo fondamentale nello sviluppo delle cellule effettrici del sistema immunitario (cellule atte ad eliminare l'antigene patogeno, come ad esempio CD4+, CD8+) e nella regolazione della risposta immunitaria.

La citochina iniziale della "Cascata infiammatoria" classica (cioè generata dal contatto con un agente patogeno esterno) è il Tumor Necrosis Factor (TNF- α). Esso è una citochina coinvolta sia nell'infiammazione sistemica cronica (ISC) che nella reazione infiammatoria di fase acuta.

L'infiammazione sistemica cronica (ISC) è una condizione in cui le concentrazioni sanguigne di TNF- α , IL-1, IL-6, IL-1ra, sTNF-R (citochine

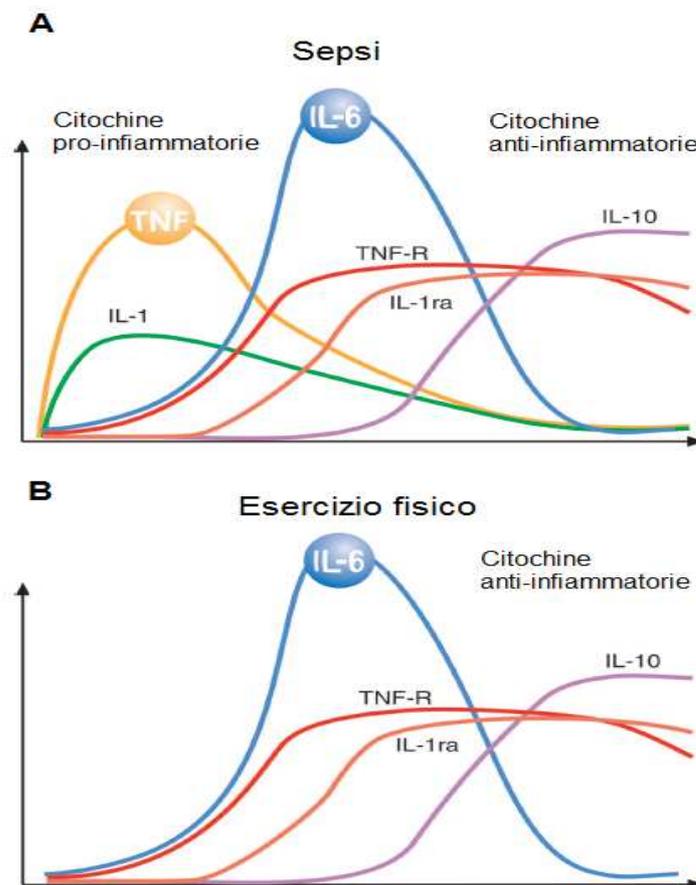
proinfiammatorie), e di proteina C Reattiva (proteina “sentinella” dello stimolo infiammatorio) risultano costantemente doppie o triple rispetto ai valori normali [36]. Un lieve innalzamento dei livelli di ISC è fisiologico con l'invecchiamento [37], ma può essere amplificato fino a livelli patologici dal sedentarismo, dalle abitudini alimentari scorrette [30, 38-42] e dagli effetti collaterali dei farmaci (compresi quelli immunosoppressivi) [23, 26, 43, 44].

Studi longitudinali dimostrano che l'esercizio fisico regolare aumenta la quantità di citochine antiinfiammatorie circolanti, degli inibitori delle citochine [45-47] e riduce i livelli di proteina C reattiva [48, 49], generando un'azione protettiva contro le infezioni acute e i disordini cronici associati all'ISC (disturbi cardiovascolari, aterosclerosi, sindrome metabolica e diabete tipo 2) [30, 34-42].

Nonostante gli effetti migliorativi riscontrati sul sistema immunitario in conseguenza alla pratica regolare di esercizio fisico, l'origine della “cascata infiammatoria” delle citochine indotta dall'esercizio fisico si differenzia marcatamente da quella indotta da infezione patogena. Le classiche citochine proinfiammatorie, TNF- α e IL-1, in genere non aumentano con l'esercizio. [Figura 1, 50-54]. Durante l'esercizio fisico, infatti, la prima citochina in circolazione è l'interleuchina-6 (IL-6). La sua attivazione dipende dall'intensità e dalla durata dell'esercizio, dalla massa di muscoli reclutata e dalla capacità di endurance individuale [50-54]. IL-6 sembra avere un effetto inibitorio sulla produzione di TNF- α e IL-1 confermando il ruolo di modulatore dell'infiammazione giocato dall' esercizio fisico [36, 52-53]. Tuttavia, l'IL-6 non sembra essere l'unica via antiinfiammatoria percorribile

dell'esercizio fisico. Infatti, anche se i meccanismi implicati non sono del tutto chiari, l'esercizio fisico ha la capacità di sopprimere TNF- α anche per vie indipendenti da IL-6 [55] come ad esempio attraverso la produzione di epinefrina [56].

Figura 1. Rappresentazione schematica dell' attivazione delle citochine circolanti in relazione ad infezione (A) o pratica di esercizio fisico (B) [34].



È dimostrato, quindi, che l'esercizio fisico a moderata intensità ha un effetto migliorativo sulla risposta anti-infiammatoria. Ciò sembra essere confermato in via generale anche in presenza di certe condizioni autoimmuni, come ad esempio il DM T1 [57, 58].

Al contrario dell'esercizio moderato, un esercizio strenuo può causare infiammazione e prevedere la produzione di citochine pro-infiammatorie, danno del DNA e apoptosi cellulare come in una vera e propria sepsi infiammatoria [55, 59-61].

Per quanto riguarda i soggetti trapiantati la prima questione a cui rispondere è se l'immunomodulazione indotta dall'esercizio fisico possa interferire con gli effetti immunosoppressivi dei farmaci e danneggiare il trapianto scatenando una risposta autoimmune, o addirittura il rigetto dell'organo.

Uno studio di Königsrainer et al [62] confrontava l'effetto di un esercizio esaustivo (81 km di tour ciclistico con un dislivello di 1800m) sul sistema immunitario di 10 soggetti sani e di 10 soggetti trapiantati. Il numero dei leucociti prima e dopo l'esercizio risultava significativamente maggiore nei soggetti trapiantati. Il numero dei neutrofili, invece, mostrava valori significativamente più bassi per i trapiantati a livello basale e un aumento molto più limitato durante esercizio rispetto al gruppo di controllo.

Le analisi del DNA tramite microarray mostrarono risultati discordanti tra i due gruppi relativamente al tipo di geni espressi dopo lo sforzo: i trapiantati mostravano una maggiore attivazione dei geni legati al metabolismo, ma

nessun gene relativo alla risposta immunitaria, che invece risultavano fisiologicamente sovraespressi nei soggetti sani.

E' probabile che nei soggetti trapiantati i meccanismi infiammatori siano modulati dai farmaci e l'esercizio non possa mostrare nè effetti pro-infiammatori né controregolazioni anti-infiammatorie: l'atteso effetto immunomodulatore dell'esercizio potrebbe essere neutralizzato o "coperto" dall'immunosoppressione farmacologica.

L'"open window" di immunodepressione post esercizio, evidentemente aggravata dalla soppressione della risposta genica, potrebbe aumentare il rischio di infezioni nelle persone trapiantate dopo sforzo vigoroso semimassimale.

A supporto dei risultati ottenuti da Königsrainer, in un altro studio [63] venivano prelevati, dopo esercizio strenuo, dei campioni di sangue da soggetti sani e trapiantati. I campioni di sangue venivano esposti ad endotossine. Le analisi mostrarono un fisiologica sovraespressione dei geni della risposta immunitaria nel gruppo di controllo, mentre al contrario nei soggetti trapiantati venivano espressi numerosi geni apoptotici senza che si manifestasse l'attivazione di nessun gene della difesa immunitaria. Questo studio potrebbe confermare il rischio di infezioni e danno cellulare nell'"open window" di immunodepressione dopo lo sforzo.

In realtà, l'incubazione del sangue con endotossine potrebbe non rispecchiare quello che avviene realmente nel soggetto trapiantato dopo esercizio strenuo in concomitanza del contatto con un agente patogeno [63].

Nessuno studio presente ad oggi in letteratura ha mai riportato nei soggetti trapiantati alcuna relazione tra l'incidenza di infezioni acute e singole sessioni o periodi di allenamento (Tabella 1).

Surgit et al [64] dimostravano che in pazienti che avevano ricevuto differenti tipi di trapianto sottoposti a regime immunosoppressivo standard, il numero dei linfociti T-helper, CD4+, CD8+, l'attività delle cellule Natural killer, IgG e IgM miglioravano significativamente dopo 8 settimane di esercizio aerobico tre volte alla settimana per 45 minuti, senza nessun impatto negativo sulla funzionalità del trapianto durante i sei mesi successivi al periodo di allenamento.

Anche un regime di esercizio intenso della durata di sei settimane di SWEET training (4 minuti al 50% della massima potenza tollerata alternato a 1 min al 100% massima potenza tollerata, per 45 minuti) in soggetti trapiantati di organo solido, non ha mostrato un impatto significativo sul profilo immunologico né scatenare episodi di rigetto o innalzamento dei tassi di infiammazione nei quattro mesi successivi all'allenamento. Inoltre, questo regime di allenamento ha apportato un miglioramento significativo della massima potenza tollerata, del VO₂max, della soglia aerobica e di quella anaerobica nei soggetti trapiantati [65].

Un altro studio condotto su 22 soggetti trapiantati di organo solido che parteciparono a una competizione ciclistica percorrendo 330 km in tre giorni non mostrarono segni di infiammazione del trapianto o rigetto durante e dopo il tour [66].

Tabella 1. Studi relativi agli effetti dell'esercizio fisico sul sistema immunitario in soggetti trapiantati sottoposti a terapia immunosoppressiva. Nessuno studio evidenzia sintomi di rigetto o disfunzione del trapianto.

Autore	Anno	N° soggetti	Tipo trapianto	Tipo esercizio	Effetto
Zhao et al. [65]	1998	11 (10u, 1d)	cuore	3X 6 sett SWEET training (4 min 50% Wmax + 1 min 100% Wmax) X 45 min	<ul style="list-style-type: none"> - ↑ Wmax, ↑ Vo2max - No variazione pre durante dopo esercizio per: leucociti tot, neutrofil, linfociti totali, T4+, NK, T-NK, - No variazione Rejection score e nell'infiammazione - nessuna variazione dosaggio immunosoppressione
Surgit O et al. [64]	2001	16	12 reni, 4 cuore	8 sett esercizio aerobico	<ul style="list-style-type: none"> - ↑11% VO2max, t-helper cell, (CD4+)/(CD8+), Natural killer cell, IgG, IgM - No rigetto, - No infiammazione nei 6 mesi successivi
Königsrainer et al. [66]	2008	22 (19u, 3d)	Fegato, cuore rene	Tour di 332 km in 3 giorni	<ul style="list-style-type: none"> - No rigetto - No infiammazione nei 6 mesi successivi
Königsrainer et al. [62]	2010	20	10 Rene + 10 soggetti controllo	Tour di 81 km in 1800m di dislivello in salita	<ul style="list-style-type: none"> - Leucociti > nei trapiantati prima e dopo esercizio. - Minor Aumento dei neutrofil nei trapiantati dopo l'esercizio - Differenza nell'espressione genica post esercizio: si espresse geni metabolismo, no espressione geni risposta immunitaria - No rigetto - No infiammazione - No differenze nella performance

La relazione tra immunomodulazione prodotta dall'esercizio fisico, farmaci immunosoppressivi e risposta autoimmune necessita di ulteriori urgenti conferme, ma nei soggetti trapiantati la pratica di esercizio fisico, anche intenso, possa essere cautamente consigliata in quanto non sembra generare infiammazione o rigetto del trapianto e non sembra interferire con gli effetti immunosoppressivi del regime farmacologico sulla risposta autoimmune (Tabella 1).

Opportune prudenze igieniche (lavarsi frequentemente le mani, bere dalla propria bottiglia...) durante e dopo l'allenamento devono essere osservate da questa categoria per ovviare l'inutile esposizione ad agenti patogeni, ma considerata la mancanza di sintomi di disfunzione/rigetto del trapianto durante, immediatamente dopo e nei mesi successivi al periodo di allenamento, la pratica di esercizio regolare dovrebbe essere consigliata per la preservazione di un buono stato di salute e la prevenzione dei numerosi effetti collaterali a cui i soggetti trapiantati sono esposti.

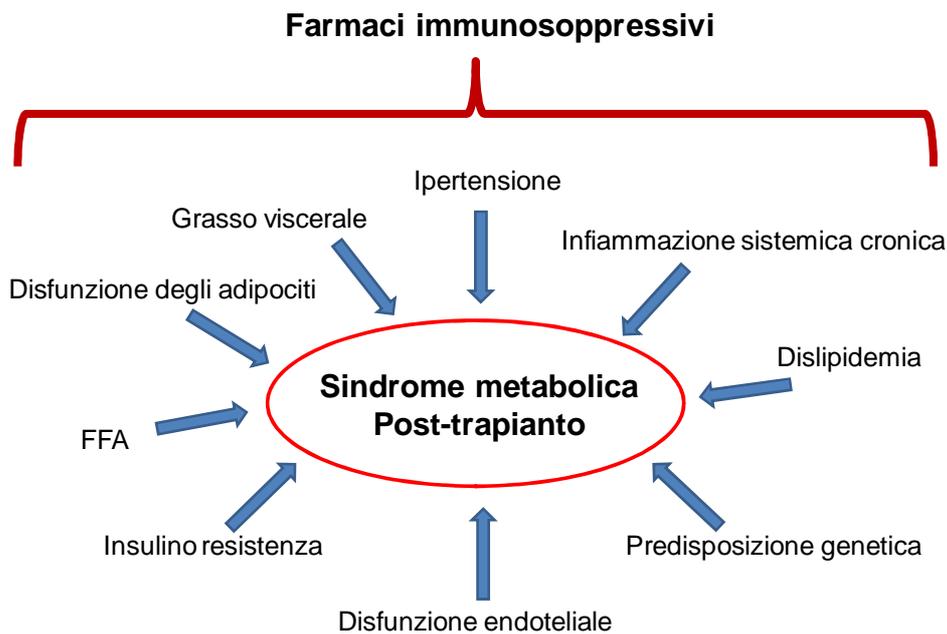
3.2 Esercizio fisico ed effetti collaterali della terapia immunosoppressiva

I pazienti TI allo scopo di prevenire la risposta autoimmune e il rigetto del trapianto devono assumere per tutta la vita una terapia immunosoppressiva. Gli effetti collaterali di questi farmaci sono descritti ampiamente in letteratura: tumori, iperlipidemia, ipertensione, disfunzione renale, sindrome metabolica, insulino resistenza ne sono solo alcuni esempi [8, 9, 11, 23, 26, 27, 28, 33, 43, 44, 67]. A livello del sistema muscolo scheletrico essi generano indebolimento delle fibre muscolari, consumo delle miofibrille, danneggiamento della respirazione mitocondriale e delle bande Z della struttura dei sarcomeri. Tutto ciò compromette la capacità di generare esercizio fisico [28, 33, 67].

Drummond et al [28] dimostrano che la sintesi delle proteine dei muscoli scheletrici indotta da uno sforzo acuto è fortemente inibita dal farmaco Rapamicina (comune immunosoppressore). Altri studi dimostrano che in soggetti trapiantati la capacità di esercizio (Vo_2max) e il benessere psicologico (questionario SF-36, vitality score) dopo un anno di terapia con Prednisone (immunosoppressore steroideo) sono ridotti rispetto a un anno di trattamento con immunosoppressore senza steroidi [33]. Inoltre nei pazienti che assumono prednisone si è riscontrato un decremento nel volume delle miofibrille, una riduzione della quantità dei capillari sanguigni e un aumento del deposito di lipidi all'interno del muscolo. Questi farmaci contribuiscono inoltre al peggioramento dell'insulino resistenza e della percentuale di grasso corporeo [33, 43, 44, 67, 68].

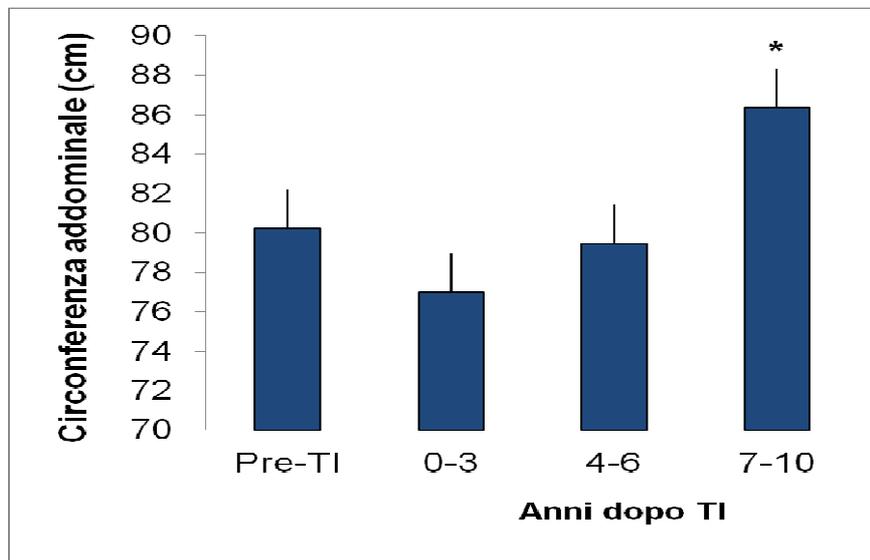
Un altro comune effetto collaterale della terapia immunosoppressiva è la Sindrome metabolica post trapianto che affligge il 15-20% dei trapiantati di organo solido. La terapia immunosoppressiva amplifica la normale degenerazione fisica causata dall'invecchiamento e dal sedentarismo e aumenta la possibilità di insorgenza del diabete mellito dopo trapianto e di rischio cardiovascolare (Figura 2) [44, 68].

Figura 2. Influenza dei farmaci immunosoppressivi sull'insorgenza della sindrome metabolica dopo trapianto.



Nessun articolo è presente in letteratura fino ad oggi a riguardo dell'impatto della sindrome metabolica dopo TI. Uno studio [69] sulla variazione della composizione corporea nei 10 anni successivi al trapianto in 32 pazienti TI (13U, 19F) mostra un iniziale dimagrimento nei primi due anni post TI [70, 71], ma evidenzia un lento e progressivo incremento di peso, BMI, grasso percentuale e circonferenza addominale nei dieci anni successivi al TI (Figura 3). Questo studio mostra a 10 anni dal TI una riduzione del grasso sottocutaneo sottolineando il pericoloso accumulo del grasso prevalentemente a livello viscerale.

Figura 3. Variazione della circonferenza addominale dopo TI (* $P < 0,5$ rispetto a tutti i valori precedenti).



Nonostante la peculiare selezione dei candidati [10, 11], l'iniziale effetto dimagrante del TI [69-71], la diffusa utilizzazione di farmaci che possono aumentare la secrezione dell'insulina (Exenatide) [72, 73] e l'assunzione in via preventiva di medicinali come gli anti-ipertensivi, questa categoria non può essere considerata protetta dall'insorgere della sindrome metabolica, vista l'esposizione cronica alla terapia immunosoppressiva, lo sviluppo dell'insulino resistenza [23, 26, 43, 44] e il progressivo accumulo di grasso viscerale [69] che caratterizzano il decorso del loro follow up.

La pratica regolare di esercizio fisico potrebbe essere considerata una possibile terapia preventiva per contrastare l'avanzamento degli effetti collaterali appena descritti.

Uno studio, effettuato su 128 pazienti trapiantati di differenti organi [33], compara gli effetti di uno stile di vita sedentario con uno attivo, confermando i benefici derivanti dalla pratica regolare di esercizio fisico (almeno 3 volte alla settimana per 30 min). In questo studio il picco di VO_2 del gruppo di soggetti con stile di vita attivo, risulta essere il 101% rispetto al valore di riferimento predetto relativo all'età, mentre nel gruppo sedentario solo il 73%. Il gruppo attivo mostra un BMI e una percentuale di grasso corporeo significativamente inferiore rispetto al gruppo sedentario nonché una migliore percezione della qualità della vita.

Altri studi mostrano una correlazione positiva tra allenamento regolare e profilo lipidico, insulino sensibilità, rischio cardiovascolare, forza muscolare e capacità di esercizio in soggetti trapiantati di organo solido [Tabella 2; 31-33,

64-67, 74] confermando le vantaggiose proprietà dell'esercizio anche in questa categoria.

Tabella 2. Effetti collaterali dei farmaci immunosoppressivi moderabili attraverso esercizio fisico regolare

Effetti collaterali dei farmaci immunosoppressivi moderabili attraverso esercizio fisico regolare
Rischio cardiovascolare
Ipertensione
Aterosclerosi
Iperlipidemia
Sovrappeso, obesità
Aumento grasso viscerale
Insulino resistenza
Sindrome metabolica
Infiammazione sistemica cronica
Aumento proteina C reattiva
Disfunzione renale
Osteopenia
Cachessia
Anemia
Riduzione Vo2max
Ridotta tolleranza all'esercizio fisico
Depressione

Alla luce delle valutazioni effettuate, l'allenamento regolare dovrebbe essere considerato per i soggetti TI, come preziosa soluzione per ritardare l'insorgere delle numerose complicazioni legate agli effetti collaterali della terapia immunosoppressiva. I vantaggi generati dalla pratica regolare di esercizio fisico sono da considerare al pari di quelli generati nelle persone sane [31, 32, 74] e concorrono a modulare i sintomi degenerativi procurati dai farmaci a cui i soggetti sono obbligati

3.3 Esercizio fisico, e mantenimento dell'insulino indipendenza dopo TI

Il 2012 Collaborative Islet Transplant Registry (CITR) riporta miglioramenti più che apprezzabili nel presidio e nella terapia del TI. Il raggiungimento dell'insulino indipendenza, ad oggi, avviene da parte del 65% dei pazienti contro 53% nel 1999. L'insulino indipendenza viene mantenuta dal 27% dei pazienti a 5 anni dall'ultima infusione di isole (18% nel 2002) [75].

Le cause della graduale perdita dell'insulino indipendenza e l'avanzante deperimento della funzionalità endocrina β -pancreatica sono da imputare ad un mix di fattori 1) centrali la progressiva perdita di capacità di secernere insulina e la conseguente morte delle β -cellule; e 2) periferici come l'avanzamento dell'insulino resistenza.

1) L'apoptosi β -cellulare è una conseguenza della reazione autoimmune, dell'infiammazione e degli effetti collaterali derivanti dalla terapia cronica antirigetto [8, 9, 22-24, 27]. I farmaci immunosoppressivi, infatti, non solo hanno l'effetto collaterale di sacrificare le β -cellule, ma ne limitano anche la fisiologica rigenerazione [22-24]. A tal riguardo gli studi di Nir et al [24] mostrano come, in un campione di topi sano e in uno affetto da DM T1, la rigenerazione delle β -cellule sia a carico della proliferazione delle cellule β -pancreatiche già esistenti, piuttosto che dalla differenziazione di precursori delle cellule stesse. Essi dimostrarono che questa spontanea proliferazione fosse bloccata dall'uso dei convenzionali immunosoppressori (Tacrolimus, Sirolimus).

L'effetto tossico diretto, non immunomediato, sulle β -cellule e la periferica insulino resistenza prodotta dalla terapia risulta controversa nell'ambito della correzione del DM T1. Sfortunatamente, l'assunzione di questo regime farmacologico è obbligatoria per prevenire l'infiammazione e le reazioni allo- e autoimmuni dopo TI. Sono comprensibili, a questo punto, i motivi per cui, con le terapie attualmente disponibili, il TI sia riservato solo a pazienti in uno stadio non trattabile in altro modo.

Nessuno studio, ad oggi è riuscito a dimostrare la capacità dell'esercizio fisico di stimolare la riproduzione delle cellule β -pancreatiche o rigenerarne la funzionalità [3, 76]. Seppur non risulti avere alcun effetto diretto sulle β -cellule, la pratica di esercizio fisico potrebbe concorrere all'eliminazione delle cause che ne provocano la distruzione, contribuendo al deceleramento della progressiva perdita di efficienza e morte delle β -cellule stesse [36, 64-66].

2) Insulino resistenza indica una ridotta sensibilità delle cellule all'azione insulinica. La progressione dell'insulino resistenza innalza la quantità di insulina necessaria per lo smaltimento di una determinata quantità di glucosio sanguigno. Essa concorre alla perdita dell'insulino indipendenza e al progressivo aumento della necessità di insulina esogena [3, 30]. Oltre ad una fisiologica perdita di sensibilità causata dall'invecchiamento, l'insulino resistenza può essere aggravata e portare all'insorgere della sindrome metabolica e del DM T2, da uno stile di vita sedentario e da abitudini alimentari scorrette [29, 30]. Per quanto riguarda i pazienti trapiantati, come illustrato in precedenza, l'insulino resistenza è ulteriormente acuitizzata dall'esposizione cronica alla terapia immunosoppressiva e dall'infiammazione [21-23, 26, 43, 44].

L'esercizio fisico interviene direttamente sulle cause e sui sintomi dell'insulino resistenza, del DM e degli effetti collaterali dell'immunosoppressione descritti.

Attraverso il miglioramento dell'insulino sensibilità e la capacità *insulino-mimetica*, cioè la facoltà dell'esercizio di sostituire l'insulina nell'azione di passaggio del glucosio nella cellula (senza necessità di insulina) [3, 76-78], la pratica di esercizio fisico regolare può migliorare stabilmente il controllo glicemico, ritardare i sintomi di disfunzione β -pancreatica e ridurre la richiesta di insulina esogena nei pazienti TI.

3.4 Esercizio fisico e qualità della vita dopo TI

Il TI ha un impatto positivo sulla percezione della qualità della vita correlata alla salute (Health related Quality of Life, HRQoL) nei pazienti affetti da DM T1, nei primi tre anni dopo trapianto. La qualità della vita migliora notevolmente nel primo periodo dopo trapianto rispetto al periodo nella lista d'attesa. Dopo 36 mesi dal TI, il trend risulta comunque migliorato, ma sembra essere dipendente dal livello di funzionalità del trapianto stesso e dall' eventuale reintroduzione dell'insulina esogena [79, 80]. Il paziente mostra anche una significativa riduzione del dolore (pain score) dopo TI rispetto al periodo nella lista d'attesa. La qualità della vita legata alle emozioni migliora enormemente tra la 1° e la 2° infusione di isole rispetto al periodo che precede il trapianto. Dopo il 1° TI la paura di crisi ipoglicemiche è sostanzialmente ridotta rispetto al periodo precedente. La 2° infusione di isole riduce ulteriormente la paura di crisi ipoglicemiche rispetto al periodo prima del trapianto e anche rispetto alla 1° infusione. Poggioli et al [79] mostrano come le scale della paura e della soddisfazione, il sentimento di indipendenza e affidabilità e la percezione generale della salute sono notevolmente migliorate dopo TI.

Toso et al [80] evidenziano che l'evento che ha un impatto più consistente sulla percezione della salute, sulla salute mentale, sulla funzionalità fisica e sulla percezione della vitalità e della fatica nei pazienti TI è la reintroduzione dell'insulina esogena. Non sembrano influenzare sfavorevolmente gli score sopracitati eventi avversi come reali crisi ipoglicemiche e disfunzionalità del trapianto, se considerati indipendentemente dalla terapia insulinica.

In questa prospettiva l'esercizio fisico può risultare un ottimo coadiuvante per la preservazione dell'insulino indipendenza e di conseguenza per la tutela di una buona qualità della vita [33].

Studi effettuati in pazienti dopo trapianto di organo solido mostrano come la percezione del livello di salute correlato alla qualità della vita sembra essere limitato dall'assunzione di farmaci immunosoppressivi steroidei [81]. Il picco di VO_2 , la funzionalità muscolare, la composizione corporea e la percezione della fatica (affette negativamente da questi farmaci) sono significativamente correlate con HRQoL. L'esercizio sembra avere un impatto positivo maggiore sulla funzionalità fisica rispetto a quello scoraggiante che potrebbero avere questi farmaci, preservando un quadro clinico discreto e un buono stato di percezione della salute [33, 81]. Uno studio effettuato su più di cento soggetti trapiantati di organo solido conferma notevoli miglioramenti nella qualità della vita in soggetti con uno stile di vita attivo rispetto ai sedentari [31]. Inoltre, l'esercizio fisico ha effetti indipendenti sulla riduzione dei sintomi di ansia e depressione, valorizzando la percezione di indipendenza sulla qualità della vita in generale dopo trapianto [30, 33, 74, 80, 81].

Alla luce delle considerazioni effettuate a riguardo dell'esercizio fisico dopo TI si riporta il caso clinico specifico di un atleta affetto da DM T1 trapiantato di isole pancreatiche.

4 Caso studio:

Esercizio fisico dopo TI in corridore di mezza maratona: controllo glicemico, performance, e risposta autoimmune.

Un quarantaquattrenne caucasico (altezza 172 cm, peso 69 kg), sedentario, affetto da DM T1 da 36 anni, assumeva dalle 45 alle 55 unità di insulina al giorno (da 0,65 a 0,8 U/kg al dì), di cui 25-35 unità di insulina rapida (0,36-0,51 U/kg ad dì). Nell'ottobre del 2005 è stato sottoposto a due infusioni di isole pancreatiche all'Ospedale San Raffaele di Milano per un totale di 7300 EIQ/kg (Isole Equivalenti per Kg di peso corporeo). Dopo il trapianto ha seguito un regime immunosoppressivo standard, composto da una terapia combinata di Tacrolimus e Sirolimus (comuni farmaci immunosoppressivi).

Il decorso dell'operazione nei tre mesi successivi è stato regolare. Il paziente ha raggiunto l'insulino indipendenza a gennaio 2006 e l'ha conservata senza complicazioni, mantenendo uno stile di vita sedentario, fino a settembre 2006. In quel periodo, il suo profilo glicemico ha iniziato a deteriorarsi fino a raggiungere un livello di emoglobina glicata (HbA1c) di 48

mmol/mol (6,5%). Intimorito dalla possibilità di dover reintrodurre l'insulina esogena, il paziente ha iniziato spontaneamente a modificare il suo stile di vita. Egli ha iniziato a correre amatorialmente in ottobre 2006 stabilendo in autonomia il training da seguire. Egli ha riportato che il suo regime di allenamento era composto da sessioni giornaliere che alternavano sedute da 30-40 minuti di corsa ad alta intensità con sedute da 50-90 minuti di corsa lenta.

Il training ha avuto un impatto positivo sulla gestione dell'incombente disfunzionalità del trapianto, stabilizzando il profilo glicemico e allontanando la plausibile reintroduzione dell'insulina esogena. A febbraio 2007 egli ha partecipato alla mezza maratona "Roma-Ostia" che ha concluso in 1h 45min. Nel periodo della competizione, che può essere considerato il culmine del periodo di allenamento, il livello di emoglobina glicata era 41mmol/mol (5,9%): il 14,6% in meno rispetto al periodo sedentario.

A marzo 2007 a causa di un grave infortunio al polpaccio (distacco parziale del tendine d'Achille) è stato costretto a interrompere completamente i suoi allenamenti. Dopo i primi mesi di riposo forzato, egli effettuava quotidianamente delle camminate e ha mantenuto per tutto il periodo un corretto comportamento nutrizionale (ha riportato di seguire una dieta calibrata di routine). Nonostante tutte le accortezze, il paziente ha potuto restare insulino indipendente solo fino a dicembre 2009. Il livello di HbA1c era aumentato del 19,6% rispetto al periodo in cui si allenava arrivando a 51 mmol/mol (6,8%). Prima di reintrodurre l'insulina esogena, seguendo le direttive del medico, il paziente ha provato ad assumere Exenatide, un

medicinale che mostra un'azione anti iperglicemica e stimola il rilascio di insulina [72, 73]. Purtroppo dopo l'assunzione del farmaco il paziente era costretto ad assumere almeno 100g di glucosio puro per non incorre in ipoglicemie severe. La ridotta tolleranza al farmaco, nausea e vomito (effetti collaterali comuni del medicinale) [72, 82] lo hanno obbligato a sospendere il trattamento.

A gennaio 2010 il lento e costante incremento delle sue glicemie e HbA1c lo hanno obbligato a reintrodurre nel suo piano terapeutico l'insulina esogena (4-6 unità/giorno di insulina Glargine; 0,06-0,09 U/kg).

In agosto 2010 quando il suo infortunio è stato completamente risolto egli ha potuto riprendere gli allenamenti e le competizioni. Egli si è indirizzato al nostro centro di ricerca per una consulenza professionale sull'allenamento, allo scopo di migliorare le sue performance ed evitare ulteriori traumi.

Il suo programma personalizzato prevedeva inizialmente una quarantina di chilometri da percorrere alla settimana, per arrivare a circa 55 km a settimana ad intensità differenti. Il training includeva allenamenti aerobici, anaerobici e aerobico/anaerobico alternato organizzati in 7 allenamenti ogni 2 settimane. In particolare l'allenamento comprendeva sessioni di medio e lungo lento, allenamenti a ritmo di soglia lattacida, interval training e "fartlek" (una corsa continua caratterizzata da variazioni di ritmo e intensità svolte in ambiente collinare, generate quindi da salite, discese e terreno disconnesso) (Appendice 1). Questo training era percepito dall'amatore come più intenso rispetto a quello del primo periodo fabbricato autonomamente. Appena ha ripreso ad allenarsi, nonostante lo stadio di

disfunzione del trapianto fosse più avanzata, il paziente ha potuto sospendere l'insulina esogena per altri 10 mesi (da giugno 2011: 2 unità di insulina glargine 3 volte alla settimana; 0,03 U/kg 3 volte a settimana). Nel febbraio 2011 egli è stato in grado di correre la mezza maratona "Roma-Ostia" in 1 ora 34 minuti, migliorando la precedente prestazione del 10,5%. In questo ultimo periodo di analisi (periodo di allenamento da agosto 2011 a febbraio 2011), i livelli di emoglobina glicata dell' atleta amatore sono diminuiti fino a 34 mmol/mol (5,3%). Questo valore di HbA1c risulta essere il 33,3% in meno rispetto a quello del precedente periodo di stop forzato e del 17,1% in meno rispetto al periodo di training autogestito.

Dopo il TI, la storia del paziente è caratterizzata da periodi di alternanza tra training e sedentarismo (Figura 4), associati a specifici profili metabolici (Figura 5; Tabella 3).

Figura 4. Caratterizzazione dello stile di vita nei differenti periodi dopo trapianto

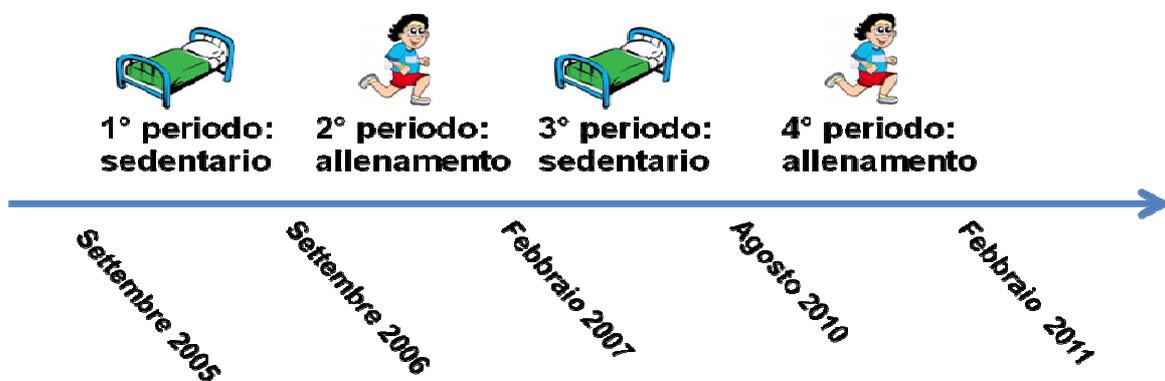


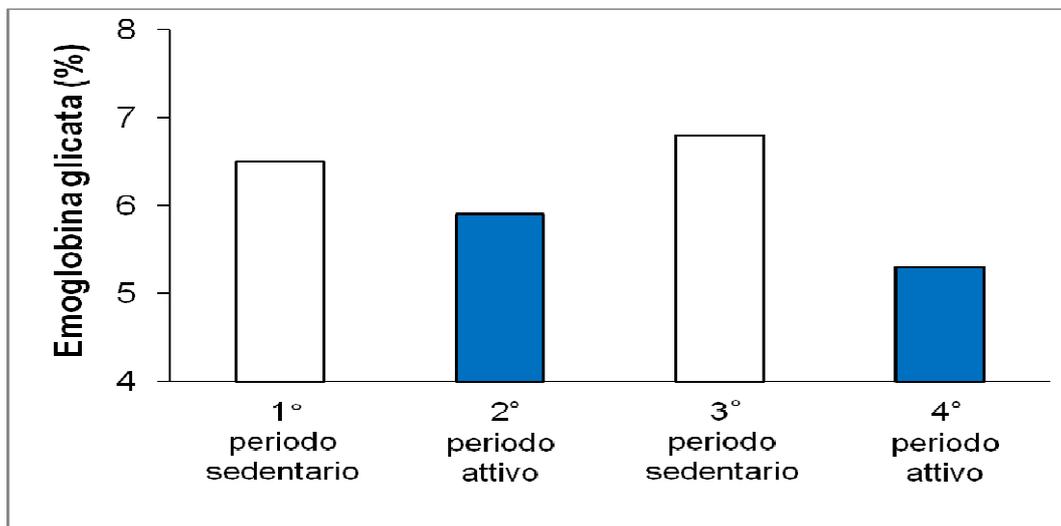
Tabella 3. Tempo di gara, dose insulinica ed emoglobina glicata nei differenti periodi di analisi.

Variabili	1° periodo	2° periodo	3° periodo	4° periodo
Epoca	01/2006-09/2006	10/2006-02/2007	03/2007-06/2010	08/2010-02/2011
Stile di vita	sedentario	attivo	sedentario	attivo
Tempo di gara		1h45'		1h34'
Dose insulinica (U/giorno)	0	0	4-6	0
HbA1c (%)	6.5	5.9	6.8	5.3

Il peso dell'atleta durante l'intero follow up è rimasto nel range di 66-69 kg, toccando i 71 kg solo per un breve periodo nella fase di riposo forzato per infortunio (3° periodo) e mantenendo la soglia più bassa durante i periodi di allenamento. Egli ha seguito una dieta bilanciata di routine per tutto il periodo dopo il trapianto semplicemente aumentando le quantità delle porzioni nei periodi in cui si allenava. I markers dell'autoimmunità, GADA, IA2-A e ZnT8A, non sono mai stati influenzati dal training. I markers biochimici dell'infiammazione, VES, PCR, leucociti, fibrinogeno, non hanno mai evidenziato stati infiammatori durante tutto il periodo di analisi e non sono mai stati influenzati dalla pratica di esercizio fisico. Non si è mai riscontrato nessun episodio di ipoglicemia, nemmeno durante o

successivamente le sedute di allenamento più intense. Allo stesso modo, i markers epatici e renali, il profilo lipidico e i livelli sanguigni di Tacrolimus e Sirolimus sono sempre rimasti nel range normale.

Figura 5. Variazione dell'emoglobina glicata nei diversi periodi di riposo (bianco) o allenamento (azzurro).



Consenso informato

Il paziente ha letto, compreso e firmato il consenso informato.

4.1 Discussione

Per questo atleta amatore affetto da DM T1, trapiantato di isole pancreatiche, le modificazioni del profilo metabolico risultano parallele all'alternanza dei periodi sedentari e di allenamento, suggerendo una possibile influenza positiva del training sui sintomi del diabete. La sospensione del training ha causato, infatti, la diminuzione degli effetti benefici del training ed ha determinato danni a favore dei livelli di HbA1c e del mantenimento dell'insulino indipendenza (Figura 5; Tabella 3).

Durante il terzo periodo di analisi, quando il soggetto è stato costretto ad interrompere l'allenamento (a causa dell'incidente), la dieta rigorosa e lo stile di vita parzialmente attivo non sono stati più sufficienti per assicurarne l'insulino indipendenza.

Al contrario, quando egli ha potuto riprendere gli allenamenti (4° periodo di analisi) le sue condizioni cliniche sono migliorate notevolmente. Il training gli ha permesso di ripristinare e mantenere un controllo glicemico adeguato, senza ricorrere all'insulina esogena per altri 10 mesi.

Dopo TI la perdita di capacità di mantenere un adeguato equilibrio glicemico senza ricorso all'insulina esogena, può essere causata, come spiegato in precedenza, dall'apoptosi delle cellule β -pancreatiche [8, 9, 22-24, 27] e dall'aumento dell'insulino resistenza [21-23, 26, 29, 30, 43, 44]. Nessuno studio presente in letteratura ad oggi, né in soggetti sani che trapiantati, ha mai dimostrato che la pratica di esercizio fisico abbia la capacità di stimolare la funzionalità delle cellule β -pancreatiche [3, 76]. A riguardo dell'insulino secrezione, infatti, questo paziente ha mostrato il classico trend di perdita

della funzionalità del trapianto osservato in tutti i pazienti TI, senza che questo venisse influenzato dal regime di allenamento.

L'insulino resistenza è stata presumibilmente aggravata dagli effetti collaterali della terapia farmacologica cronica nonché dai periodi di sedentarismo [21-23, 26, 29, 30, 43, 44]. Essa, insieme alla perdita di funzionalità del trapianto ha portato il paziente alla reintroduzione dell'insulina esogena nel terzo periodo.

La sospensione dell'insulina esogena con la ripresa dell' allenamento (4° periodo), potrebbe sottolineare la positiva compensazione glicometabolica generata dall'esercizio fisico regolare nonostante uno stadio più avanzato di disfunzione del trapianto. Il miglioramento del profilo glicemico potrebbe essere coerente con l'effetto insulino sensibilizzante e insulino-simile dell'esercizio fisico [3, 76-78].

Nessuno studio ne ha mai indagato finora la correlazione tra esercizio fisico e miglioramento del profilo dell'emoglobina glicata in soggetti TI. Gli stessi studi effettuati su soggetti affetti da DM T1 sono controversi [76-78, 83]. La mancanza di evidenza della capacità dell'esercizio di migliorare i parametri di HbA1c nei soggetti affetti da DM T1 potrebbe essere mascherata dalla riduzione della richiesta insulinica generata dall'allenamento stesso (riduzione del 6-15%) [76, 78].

Nel nostro caso la ritrovata funzionalità endocrina post-trapianto, la sospensione dell'insulina esogena legittimata dall'esercizio fisico, l'assenza di episodi ipoglicemici [84] e il miglioramento del livello di fitness del

soggetto, potrebbero aver legittimato il miglioramento del HbA1c legato ai periodi di allenamento.

Comparando i due differenti periodi di training il miglioramento del 10,5% del tempo della performance potrebbe essersi riflesso sulla riduzione del 17,1% dell'emoglobina glicata e con un possibile riscontro sul controllo glicemico [76, 85]. Una putativa correlazione tra allenamento e l'HbA1c potrebbe essere cautamente speculata per questo paziente TI. L'ultimo periodo di allenamento, costruito ad hoc per il paziente, è sembrato avere un impatto maggiore sul profilo glicemico e sull'HbA1c rispetto al periodo di allenamento da "autodidatta" precedentemente seguito. Spiegazioni per questo cambiamento vantaggioso potrebbero essere la miglior standardizzazione dei macro- e micro cicli e il rispetto più attento dei tempi di recupero del secondo periodo di training.

Per questo paziente, durante tutto il periodo di osservazione (dal primo TI all'ultima competizione), i marcatori degli autoanticorpi e dell'infiammazione sono rimasti sempre stabili nel range fisiologico. Per lui la pratica di esercizio fisico non sembra aver avuto un'influenza negativa sui parametri dell'autoimmunità e dell'infiammazione [Tabella 1; 63-66].

Riassumendo, per questo atleta amatore, diabetico, trapiantato di isole pancreatiche, l'esercizio fisico potrebbe emergere come:

- 1) miglior coadiuvante terapeutico per il controllo del glucosio ematico;
- 2) strumento per migliorare l'insulino sensibilità e preservare l'insulino indipendenza
- 3) pratica realizzabile senza temere infiammazione, risposta autoimmune e rigetto.

5 Conclusioni

Unitamente a dieta e regole igieniche, l'esercizio fisico dovrebbe essere considerato una parte integrante nella prevenzione ed eliminazione delle complicazioni post-TI.

In accordo con i dati raccolti, attraverso l'esercizio fisico regolare i soggetti TI potrebbero raggiungere e mantenere una miglior efficienza fisica e mentale e sostanzialmente ridurre gli effetti dannosi della perdita di funzionalità del trapianto e del trattamento farmacologico. L'allenamento potrebbe migliorare significativamente la performance dopo TI con effetti probabilmente paragonabili a quelli ottenuti da soggetti sani della stessa età [31, 33, 74].

L'esercizio fisico regolare nei soggetti TI sembra allontanare il momento di reintroduzione dell'insulina esogena, i sintomi del diabete e l'insulino resistenza insorgente. La pratica dell'esercizio fisico dovrebbe essere incoraggiata nei soggetti sani TI poiché non sembra provocare rigetto o risposte autoimmuni.

Un programma di moderato, progressivo e supervisionato esercizio fisico è sinceramente raccomandato per questa categoria di soggetti.

Nuovi studi su un più ampio campione di soggetti sono auspicabili per comprendere il potenziale ruolo dell'esercizio fisico nel mantenimento dell'insulino indipendenza e nella preservazione della funzionalità β -

pancreatica nel rispetto dell'infiammazione e della possibile interazione con i farmaci immunosoppressivi nei soggetti TI.

Bibliografia

- 1) Skyler JS, Ricordi C. Stopping type 1 diabetes: attempts to prevent or cure type 1 diabetes in man. *Diabetes*. 2011; 60(1):1-8.
- 2) Mathis D, Vence L, Benoist C. β -cell death during progression to diabetes. *Nature*. 2001; 414:792-798.
- 3) ADA position statement: Standards of Medical Care in Diabetes 2012 *Diabetes care*; 35; supplement 1.
- 4) Adverse events and their association with treatment regimens in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*. 1995; 18(11):1415.
- 5) Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Update. DCCT Research Group, Bethesda, Maryland. *Diabetes Care*. 1999; 13(4):427–33.
- 6) Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005; 353:2643–53.
- 7) Tanenberg RJ, Newton CA, Drake AJ. Confirmation of hypoglycaemia in the "dead-in-bed" syndrome, as captured by a retrospective continuous glucose monitoring system. *Endocr Pract*. 2010; 16(2):244-8.
- 8) Barton FB, Rickels MR, Alejandro R et al. Improvement in outcomes of clinical islet transplantation: 1999-2010. *Diabetes Care*. 2012; 35(7):1436-45.
- 9) Shapiro AM. State of the art of clinical islet transplantation and novel

- protocols of immunosuppression. *Curr Diab Rep.* 2011; 1(5):345-54.
- 10) Ryan EA, Shandro T, Green K et al. Assessment of the severity of hypoglycemia and glycemic lability in type 1 diabetic subjects undergoing islet transplantation. *Diabetes.* 2004; 53(4):955–62.
 - 11) Vantyghem MC, Balavoine AS, Caiazzo R. Diabetes cell therapy: a decade later. *Minerva Endocrinol.* 2011; 36(1):23-39.
 - 12) Ricordi C, Lacy PE, Finke EH et al. Automated method for isolation of human pancreatic islets. *Diabetes.* 1988; 37(4):413–20.
 - 13) Froud T, Baidal DA, Faradji R et al. Islet transplantation with alemtuzumab induction and calcineurin-free maintenance immunosuppression results in improved short- and long-term outcomes. *Transplantation.* 2008; 86(12):1695-701.
 - 14) Froud T, Ricordi C, Baidal DA et al. Islet transplantation in type 1 diabetes mellitus using cultured islets and steroid-free immunosuppression: Miami experience. *Am J Transplant.* 2005; 5(8):2037-46.
 - 15) Bellin MD, Kandaswamy R, Parkey J et al. Prolonged insulin independence after islet allotransplants in recipients with type 1 diabetes. *Am J Transplant.* 2008; 8(11):2463-70.
 - 16) Gorn L, Faradji RN, Messinger S et al. Impact of Islet Transplantation on Glycemic Control as Evidenced by a Continuous Glucose Monitoring System. *J Diabetes Sci Technol.* 2008; 2(2):221-8.
 - 17) Luzi L, Perseghin G, Brendel M D et al. Metabolic Effects of Restoring Partial β -Cell Function After Islet Allotransplantation in Type 1 Diabetic

- Patients. *Diabetes*. 2001; 50(2): 277-282.
- 18) Rickels MR Recovery of Endocrine Function After Islet and Pancreas Transplantation. *Curr Diab Rep*. 2012; 12(5):587-96.
 - 19) Bassi R, Fiorina P Impact of islet transplantation on diabetes complications and quality of life. *Curr Diab Rep* 2011; 11(5):355-63.
 - 20) Shapiro AM, Toso C, Koh A, et al. Alemtuzumab + Tac/MMF substantially improves long-term insulin insulinindependence, and strongly suppresses auto + alloreactivity after clinical islet transplantation. *Transplantation*. 2010; 90:134.
 - 21) Fiorina P, Vergani A, Petrelli A et al. Metabolic and immunological features of the failing islet-transplanted patient. *Diabetes Care*. 2008; 31(3):436-8.
 - 22) Chatenoud L Chemical immunosuppression in islet transplantation--friend or foe? *N Engl J Med*. 2008; 358:1192-3.
 - 23) Penforis A, Kury-Paulin S Immunosuppressive drug-induced diabetes. *Diabetes Metab*. 2006; 32(5pt2):539-46.
 - 24) Nir T, Melton DA, Dor Y. Recovery from diabetes in mice by beta cell regeneration. *J Clin Invest*. 2007; 117(9):2553–61.
 - 25) Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med*. 2000; 343(4):230–8.
 - 26) Larsen JL, Bennett RG, Burkman T et al. Tacrolimus and sirolimus cause insulin resistance in normal sprague dawley rats. *Transplantation*. 2006; 82(4):466-70.

- 27) Long SA, Rieck M, Sanda S, et al. Rapamycin/IL-2 combination therapy in patients with type 1 diabetes augments Tregs yet transiently impairs β -cell function. *Diabetes*. 2012; 61(9):2340-8.
- 28) Drummond MJ, Fry CS, Glynn EL et al. Rapamycin administration in humans blocks the contraction-induced increase in skeletal muscle protein synthesis. 2009; 587(pt7):1535-46.
- 29) Reddigan JI, Riddell MC, Kuk JL. The joint association of physical activity and glycaemic control in predicting cardiovascular death and all-cause mortality in the US population. *Diabetologia*. 2012; 55(3):632-5.
- 30) Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR et al. 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(7):1334-59.
- 31) Painter P. Exercise following organ transplantation: A critical part of the routine post transplant care. *Ann Transplant*. 2005;10:28-30.
- 32) Slapak M Sport and transplantation. *Ann Transplant*. 2005; 10(4):60-7.
- 33) Painter PL, Luetkemeier MJ, Moore GE et al. Health-related fitness and quality of life in organ transplant recipients. *Transplantation*. 1997; 64(12):1795-800.
- 34) Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ et al. Position statement. Part one: Immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev* 2011; 17:6-63.
- 35) Walsh NP, Gleeson M, Pyne DB et al. Position statement. Part two: Maintaining immune health. *Exerc Immunol Rev*. 2011; 17:64-103.

- 36) Petersen AMV, Petersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol*. 2005; 98(4):1154–1162.
- 37) Bruunsgaard H, Ladelund S, Pedersen AN et al. Predicting death from tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 in 80-year-old people. *Clin Exp Immunol*. 2003; 132(1):24–31.
- 38) Dobbs RJ, Charlett A, Purkiss AG, et al. Association of circulating TNF-alpha and IL-6 with ageing and parkinsonism. *Acta Neurol Scand*. 1999; 100(1):34–41.
- 39) Abramson JL and Vaccarino V. Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older USadults. *Arch Intern Med*. 2002; 162(11):1286–1292.
- 40) Fallon KE, Fallon SK, and Boston T. The acute phase response and exercise: court and field sports. *Br J Sports Med*. 2001; 35(3):170–173.
- 41) Geffken DF, Cushman M, Burke GL et al. Association between physical activity and markers of inflammation in a healthy elderly population. *Am J Epidemiol*. 2001; 153(3):242–250.
- 42) Taaffe DR, Harris TB, Ferrucci L et al. Cross-sectional and prospective relationships of interleukin-6 and C-reactive protein with physical performance in elderly persons: MacArthur studies of successful aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000; 55(12): M709–M715.
- 43) Chakkerla HA, Mandarino LJ Calcineurin Inhibition and New-Onset Diabetes Mellitus After Transplantation. *Transplantation*. 2012 [Epub ahead of print].
- 44) Sharif A. Metabolic Syndrome and solid organ transplantation. *Am J*

- Transplant. 2010; 10(1):12-17.
- 45) Ostrowski K, Rohde T, Asp S, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J Physiol.* 1999; 515(pt1):287–291.
 - 46) Ostrowski K, Rohde T, Zacho M, et al. Evidence that IL-6 is produced in skeletal muscle during prolonged running. *J Physiol.* 1998; 508(pt3):949–953.
 - 47) Ostrowski K, Schjerling P, and Pedersen BK. Physical activity and plasma interleukin-6 in humans—effect of intensity of exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2000; 83(6):512–515.
 - 48) Mattusch F, Dufaux B, Heine O, Mertens I, and Rost R. Reduction of the plasma concentration of C-reactive protein following nine months of endurance training. *Int J Sports Med.* 2000; 21:21–24.
 - 49) Fallon KE, Fallon SK, and Boston T. The acute phase response and exercise: court and field sports. *Br J Sports Med.* 2001; 35(3):170–173.
 - 50) Febbraio MA and Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J.* 2002; 16(11):1335–1347.
 - 51) Pedersen BK and Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration and adaptation. *Physiol Rev.* 2000; 80(3):1055–1081.
 - 52) Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C et al. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate. *J Muscle Res Cell Motil* 2003; 24(2-3):113–119.

- 53) Pedersen BK, Steensberg A, and Schjerling P. Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects. *J Physiol.* 2001; 536(pt2):329–337.
- 54) Suzuki K, Nakaji S, Yamada M et al. Systemic inflammatory response to exhaustive exercise. *Cytokine kinetics. Exerc Immunol Rev.* 2002; 8:6–48.
- 55) Keller C, Keller P, Giralt M, Hidalgo J, and Pedersen BK. Exercise normalises overexpression of TNF-alpha in knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun* 321: 179–182, 2004.
- 56) Van der Poll T, Coyle SM, Barbosa K et al. Epinephrine inhibits tumor necrosis factor-alpha and potentiates interleukin 10 production during human endotoxemia. *J Clin Invest.* 1996; 97(3):713–719.
- 57) Nichol KE, Poon WW, Parachikova AI et al. Exercise alters the immune profile in Tg2576 Alzheimer mice toward a response coincident with improved cognitive performance and decreased amyloid. *J Neuroinflammation.* 2008; 5:13.
- 58) Baslund B, Lyngberg K, Andersen V et al. Effect of 8 wk of bicycle training on the immune system of patients with rheumatoid arthritis. *J Appl Physiol.* 1993; 75(4):1691-1695.
- 59) Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Markoff PA, Balk-Lamberton AJ, Yang H, Chritton DB, Lee JW and Arabatzis K. The effects of moderate exercise training on natural killer cells and acute upper respiratory tract infections. *Int J Sports Med* 11: 467-473, 1990.
- 60) Neubauer O, Reichhold S, Nersesyan A et al. Exercise induced DNA

- damage: is there a relationship with inflammatory responses? *Exerc Immunol Rev.* 2008; 14:51-72.
- 61) Mooren FC, Lechtermann A, Volker K. Exercise-induced apoptosis of lymphocytes depends on training status. *Med Sci Sports Exerc.* 2004; 36(9):1476-1483.
- 62) Königsrainer I, Zieker D, Löffler M et al. Influence of exhaustive exercise on the immune system in solid organ transplant recipients *Exerc Immunol Rev.* 2010; 16:184-93.
- 63) Königsrainer I, Löffler M, Bühler S. Impact of endotoxin exposure after exhausting exercise on the immune system in solid organ transplant recipients. *Exerc Immunol Rev.* 2012; 18:177-83.
- 64) Surgit O, Ersoz G, Gursel Y et al. Effects of exercise training on specific immune parameters in transplant recipients. *Transplant Proc.* 2001; 33(7-8):3298.
- 65) Zhao QM et al. Effect of exercise training on leukocyte subpopulations and clinical course in cardiac transplant patients. *Transplant proc.* 1998; 30(1):172-175.
- 66) Königsrainer I, Zieker D, Königsrainer A. Does prolonged exhausting exercise influence the immune system in solid organ transplant recipients? *Exerc Immunol Rev.* 2008; 14:104-5.
- 67) Van Dem Ham EC et al. Relation between steroid dose, body composition and physical activity in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2000; 69(8):1591-1598.
- 68) Ward HJ. Nutritional and metabolic issues in solid organ transplantation:

- targets for future research. *J Ren Nutr.* 2009; 19(1):111-22.
- 69) Delmonte V, Peixoto EML, Poggioli R et al. Ten years evaluation of diet, anthropometry and physical exercise adherence after islet allotransplantation. *Transplant Proc.* 2013 (Under publication).
- 70) Poggioli R, Enfield G, Messinger S et al. Nutritional status and behavior in subjects with type 1 diabetes, before and after islet transplantation. *Transplantation.* 2008; 85(4):501-6.
- 71) Senior PA, Hubert G, Gibson K et al. Body composition improves following clinical islet transplantation. *Diabetes.* 2006; 55:448.
- 72) Froud T, Faradji RN, Pileggi A et al. The use of exenatide in islet transplant recipients with chronic allograft dysfunction: safety, efficacy, and metabolic effects *Transplantation.* 2008; 86(1):36-45.
- 73) Ghofaili KA, Fung M, Ao Z, Meloche M et al. Effect of exenatide on beta cell function after islet transplantation in type 1 diabetes. *Transplantation* 2007; 83:24-8.
- 74) Kyzr M, Beyer N, Shecher N. Exercise and organ transplantation. *Scand J Med Sci Sports* 1999; 9(1):1-14.
- 75) Alejandro R, Barton FB, Hering BJ, Wease S. Collaborative Islet Transplant Registry Investigators. 2008 update from the Collaborative Islet Transplant Registry. *Transplantation* 2008; 86(12):1783–1788.
- 76) Baldi JC, Hofman PL. Does careful glycemic control improve aerobic capacity in subjects with type 1 diabetes? *Exerc.Sport Sci Rev.* 2010; 38(4):161-167.
- 77) Chimen M, et al. What are the health benefits of physical activity in type

- 1 diabetes mellitus? a literature review. *Diabetologia*. 2012; 55(3):542-551.
- 78) Lopes Souto D, Paes de Miranda M. Physical exercises on glycemic control in type 1 diabetes mellitus. *Nutr Hosp*. 2011; 26(3):425-429.
- 79) Poggioli R, Faradji RN, Ponte G et al. Quality of life after islet transplantation. *Am J Transplant*. 2006; 6(2):371-8.
- 80) Toso C, Shapiro AM, Bowker S. Quality of life after islet transplant: impact of the number of islet infusions and metabolic outcome. *Transplantation*. 2007; 84(5):664-6.
- 81) Painter PL, Topp KS, Krasnoff JB et al. Health-related fitness and quality of life following steroid withdrawal in renal transplant recipients. *Kidney Int*. 2003; 63(6):2309-16.
- 82) Peixoto EM, Froud T, Gomes LS et al. Effect of exenatide on gastric emptying and graft survival in islet allograft recipients. *Transplant Proc*. 2011; 43(9):3231-4.
- 83) ADA position statement: Physical activity/exercise and diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 26 (S1):S73-S77.
- 84) Graveling A J, Frier M. Risks of marathon running and hypoglycaemia in Type 1 diabetes *Diabet Med*. 2010; 27(5):585–588.
- 85) Riddell MC, Perkins A. Type 1 diabetes and vigorous exercise: applications of exercise physiology to patient management. *Canadian journal of diabetes*. 2006; 30(1): 63-71.

Appendice

Tabella di allenamento personalizzato del 4° periodo di indagine dell' atleta amatore di mezza maratona affetto da DM T1 e T1.

Data	Impegni	Allenamenti
20-set		4km risc + 1' forte e 1' piano per 8 volte + 1km defa
21-set		
22-set		10 km lenti+ qualche allungo
23-set		
24-set		5km lenti + qualche allungo
25-set		
26-set	Gara 10km	
27-set		
28-set		12 km lenti
29-set		
30-set		10km in progressione se possibile collinare
01-ott		10 km lenti
02-ott	Scandiano	? 1h di corsa in collina??
03-ott	Scandiano	
04-ott	Scandiano	come il 2
05-ott	Scandiano	
06-ott	Milano	
07-ott	Milano	
08-ott	Milano	
09-ott	Milano	
10-ott		
11-ott		8km lenti
12-ott		
13-ott		5km risc + 5km medio + 2 defa
14-ott		
15-ott		12 km lenti
16-ott		
17-ott		15km (10km corsa lenta +5km medio)
18-ott		
19-ott		12km corsa lenta

20-ott		
21-ott		10km in progressione (da lento a medio)
22-ott		
23-ott		5 km risc + 5x1000 rec 1000 lenti + 1km defa
24-ott		
25-ott		12 km lenti
26-ott		
27-ott		4km risc + 1'forte e 1' piano per 12 volte + 2km defa
28-ott		
29-ott		12-15 (se poss)km lenti
30-ott		
31-ott	No mezza Civitavecchia	10km collinari + allunghi sul finale-oppure 12km medio
01-nov		
02-nov		15km collinari
03-nov		
04-nov		14km in progressione
05-nov	Scandiano	
06-nov	Scandiano	(??) 10 km lenti + allunghi (??)
07-nov	Scandiano	
08-nov		10 km (5lento+ 5 medio)
09-nov		
10-nov		4 risc + 3 x 1000 rec 2' corsa lenta + 1 defa
11-nov		
12-nov		5km lenti
13-nov		
14-nov	Mezza di Fiumicino	GARA
15-nov		5-8km defaticamento
16-nov		
17-nov		10 km lenti
18-nov		
19-nov		14 km in progressione
20-nov		
21-nov		6km + 6km fondo medio + 2km defa
22-nov		
23-nov		12km lenti
24-nov		
25-nov		4km risc + 1'forte - 1' piano per 15 volte + 1km defa
26-nov		
27-nov		15 km lenti
28-nov		
29-nov		4km risc + 1 x1000 + 1x2000 + 1x3000 rec 3' + 1 defa
30-nov		

01-dic		10km lenti
02-dic		
03-dic		16 km collinari lenti
04-dic		
05-dic		12km in progressione
06-dic		
07-dic		4km risc + 8x1000 rec 2'
08-dic		
09-dic		15km collinari+ allunghi
10-dic		
11-dic		4km risc + 2'forti -2'piano per 8 volte + 1km defa
12-dic		
13-dic		18 collinari km Lungo
14-dic		
15-dic		12km in progressione
16-dic		
17-dic		4km + 8km medio + 1 defa
18-dic		
19-dic		15km collinari+ allunghi
20-dic		
21-dic		4km risc + 4x2000 rec 1000 lento
22-dic		
23-dic		20km lungo lento
24-dic		
25-dic	NATALE	
26-dic		15km collinari + allunghi
27-dic		
28-dic		4km risc + 2'forti- 1' piano per 12 volte + 1 defa
29-dic		
30-dic		12km in progressione
31-dic	Ultimo dell'anno	
01-gen	Capodanno	
02-gen		23 km lungo lento
03-gen		
04-gen		15km lenti + allunghi
05-gen		
06-gen		4km risc + 3x3000 rec 1000 lenti + defa
07-gen		
08-gen		14km collinari
09-gen		
10-gen		4km + 3'forti e 2' piano per 8 volte + defa
11-gen		

12-gen		15km lenti collinari
13-gen		
14-gen		4km lenti + 12km fondo medio
15-gen		
16-gen		25km lungo lento
17-gen		
18-gen		12km lenti
19-gen		
20-gen		4km risc + 2x5000 rec 3'
21-gen		
22-gen		15 kmcollinari tranquilli
23-gen		
24-gen		16km + allunghi
25-gen		
26-gen		3km risc + 16 fondo medio
27-gen		
28-gen		12km tranquilli collinari
29-gen		
30-gen		30km lenti lungo
31-gen		
01-feb		15km + allunghi
02-feb		
03-feb		4km lenti + 3x6000 rec 3'
04-feb		
05-feb		15km lenti collinari
06-feb		
07-feb		12km lenti collinari
08-feb		
09-feb		4km lenti + 2x(3000-2000-1000) rec 2'
10-feb		
11-feb		15km in progressione
12-feb		
13-feb		20km lungo
14-feb		
15-feb		4km + 1' forte- 1' piano per 20 volte
16-feb		
17-feb		15km in progressione
18-feb		
19-feb		4km + 12km fondo medio
20-feb		
21-feb		12km + allunghi
22-feb		

23-feb		4km + 4x1000 rec 2'
24-feb		
25-feb		5km lenti
26-feb		
27-feb	Roma-Ostia	GARA ... In Bocca al lupo!!