

Esercizio fisico ed endocrinologia

- Gli ormoni nell'adattamento all'esercizio fisico
- Alterazioni nell'adattamento all'esercizio fisico presenti nella patologia endocrina
- Effetti benefici dell'esercizio fisico nella patologia endocrina
- La patologia endocrina provocata dall'esercizio fisico strenuo
- Le conseguenze dell'uso di ormoni in dosi farmacologiche a scopo dopante

0s

4s

10s

TEMPO

1,5m

3m +

Tipo di Prestazione

ATP

Forza esplosiva
(sollevamento pesi, salto in alto)



ATP-CP

Sforzo prolungato
(scatto)



ATP-CP + Glicolisi anerobia

Resistenza anaerobica
(200/400 mt corsa, 100 mt nuoto)



Ciclo di Krebs

Resistenza aerobica
(fondo)



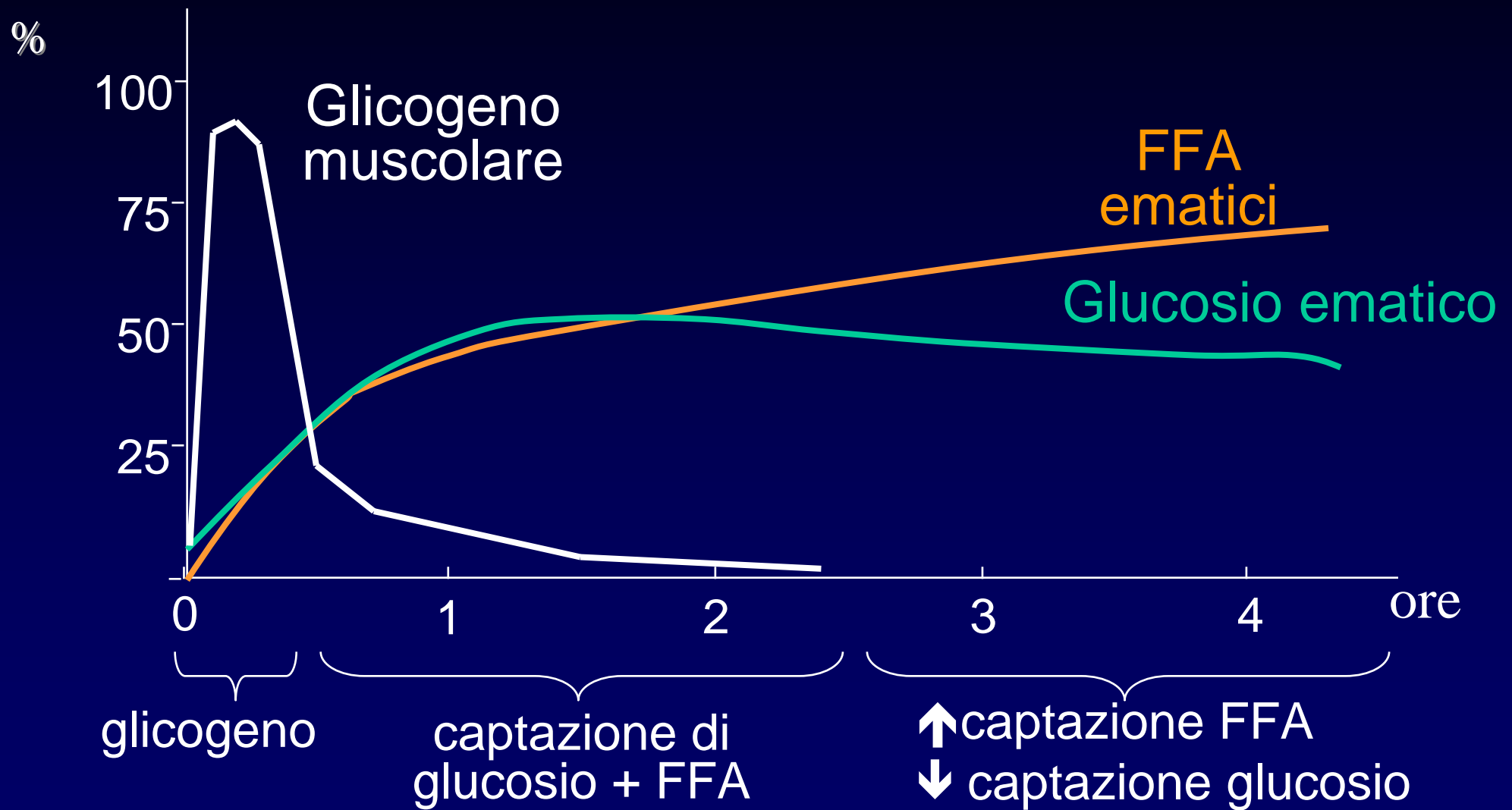
Sistemi non-ossidativi
a brevissimo/breve termine

Sistema aerobico-ossidativo
a medio/lungo termine

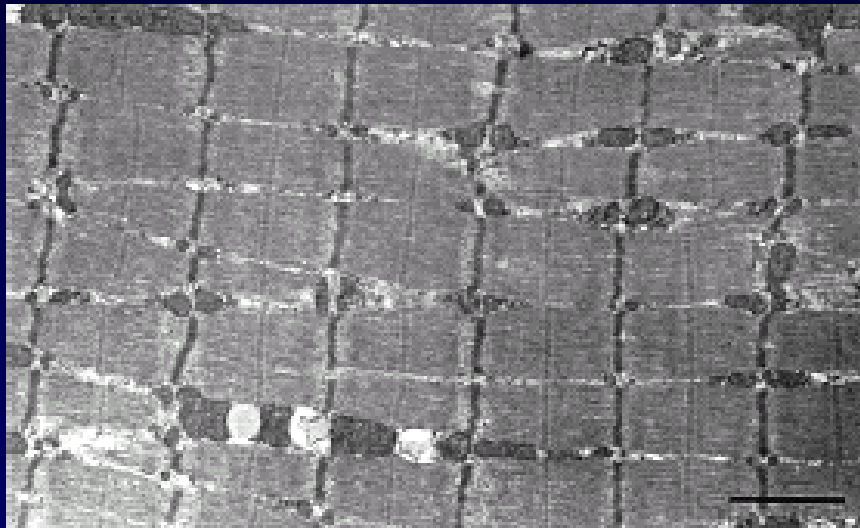
UTILIZZAZIONE DEI SUBSTRATI IN RAPPORTO ALLE CARATTERISTICHE DELL'ESERCIZIO FISICO

Tipo di esercizio	Disponibilità di O ₂	Substrato utilizzato
Esercizio intenso e di breve durata	Limitata	Glucosio (richiede meno O ₂ per ossidazione)
Esercizio a bassa intensità e lunga durata	VO ₂ max	Glucosio + Acidi grassi liberi

Contributo dei principali substrati come fonte di energia durante esercizio in rapporto alla durata

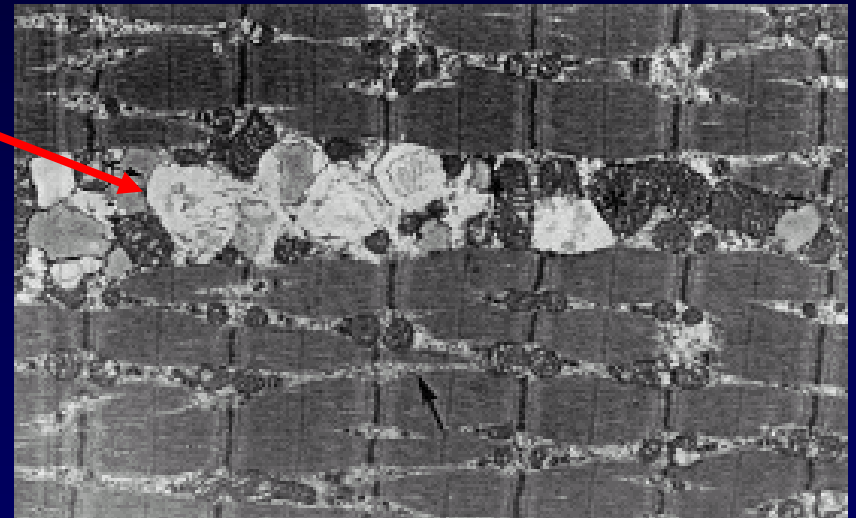


Ultrastruttura del muscolo striato nel soggetto non diabetico e in quello con diabete tipo 2



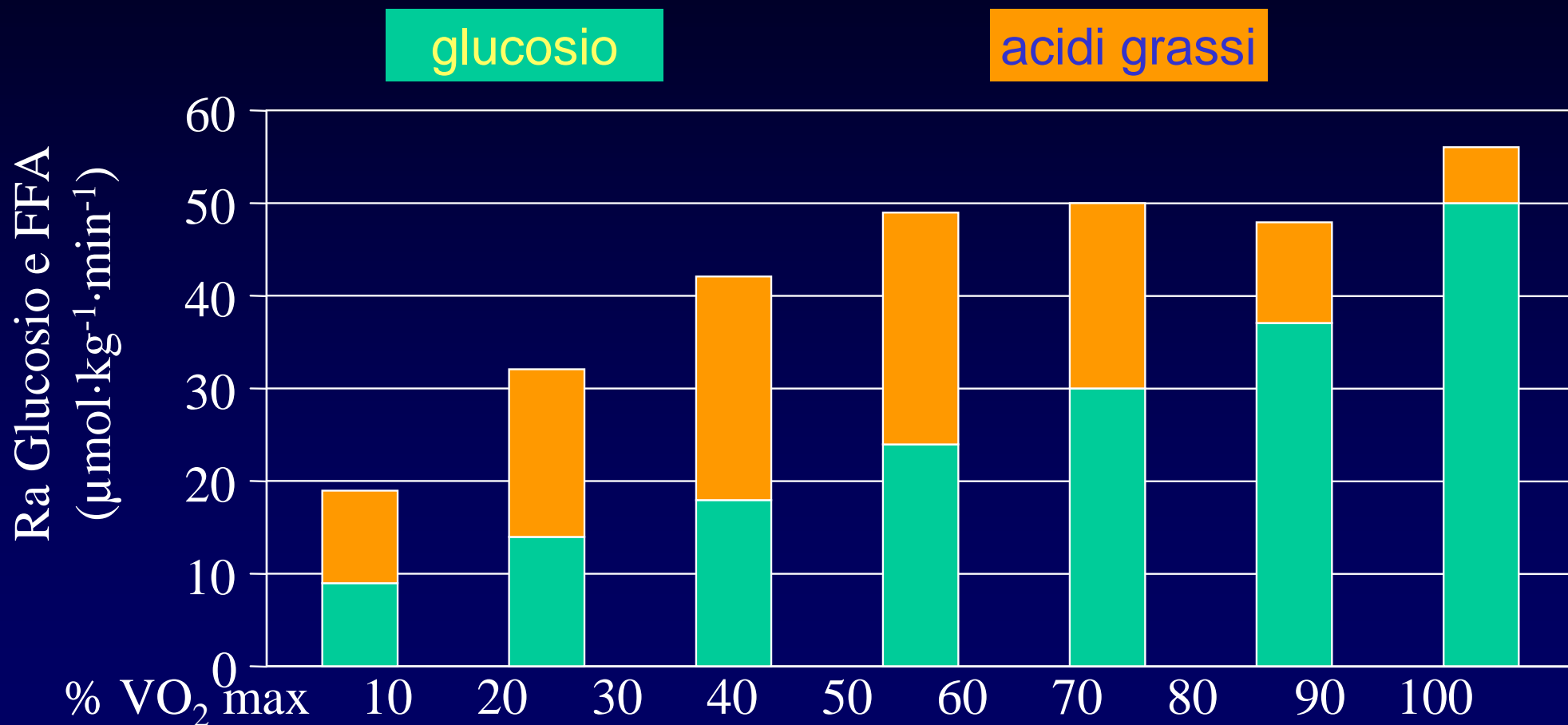
normale

grasso



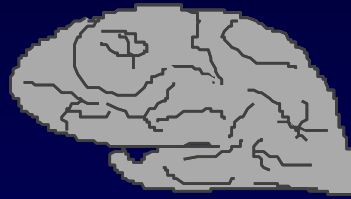
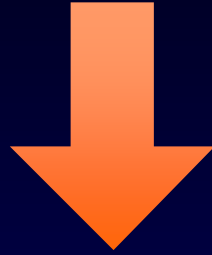
diabete

CONTRIBUTO DEL GLUCOSIO E DEGLI FFA COME FONTE ENERGETICA IN RAPPORTO ALLA INTENSITA' DELL' ESERCIZIO

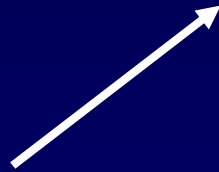


da Brooks and Trimmer *J Appl Physiol* 80: 1073, 1996

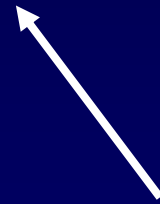
Glucosio



Lattato



Corpi chetonici



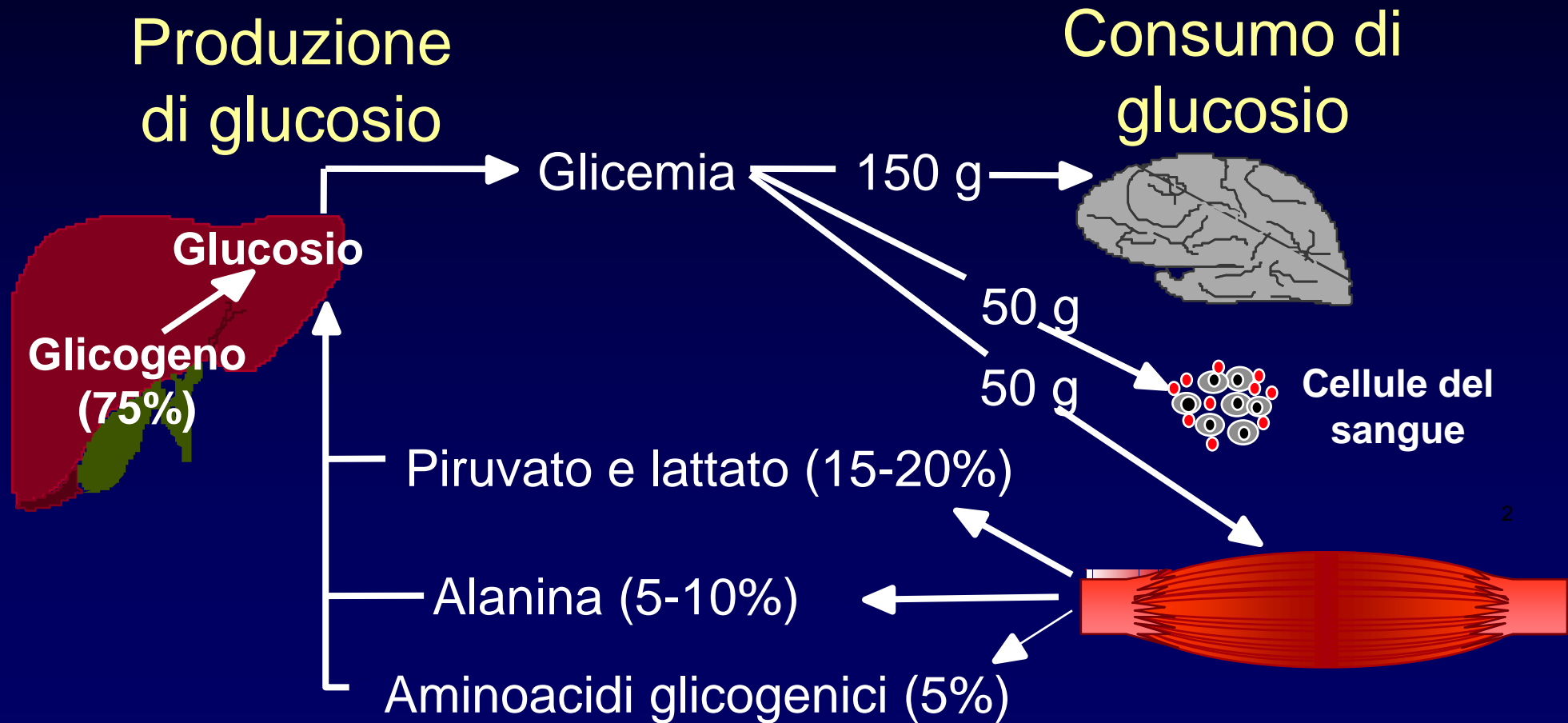
REGOLAZIONE ORMONALE DEL BILANCIO ENERGETICO

INSULINA/GLUCAGONE

INSULINA/ADRENALINA



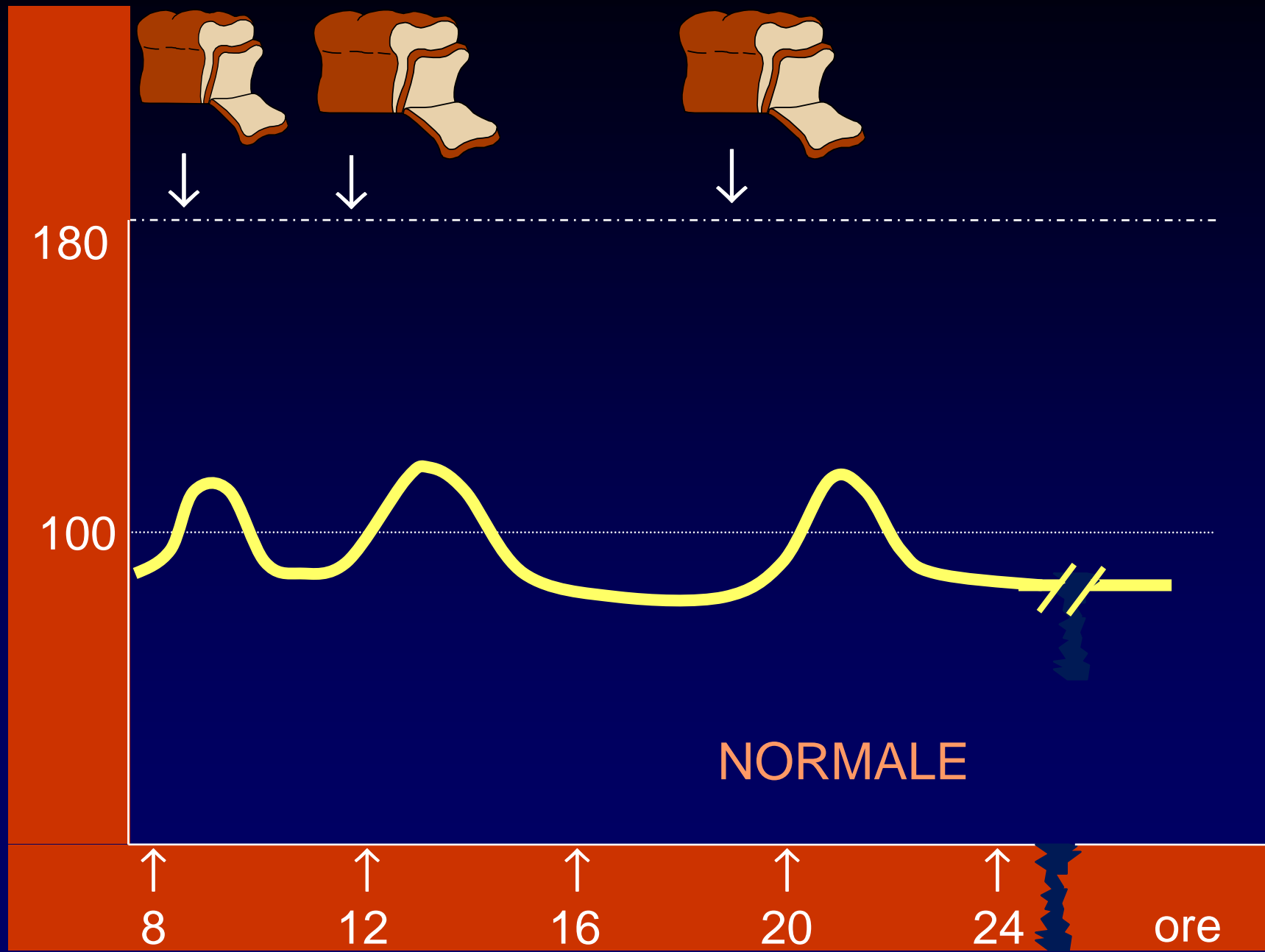
BILANCIO DEL GLUCOSIO NELL'UOMO A DIGIUNO E A RIPOSO



REGOLAZIONE INSULINICA DELL'UTILIZZO DI GLUCOSIO

- Tessuti **insulinodipendenti** (muscolo, grasso, fegato):
tessuti di deposito, possono utilizzare glucosio solo in presenza di insulina
- Tessuti **non insulinodipendenti** (sistema nervoso, globuli rossi):
tessuti vitali, utilizzano glucosio anche in assenza di insulina

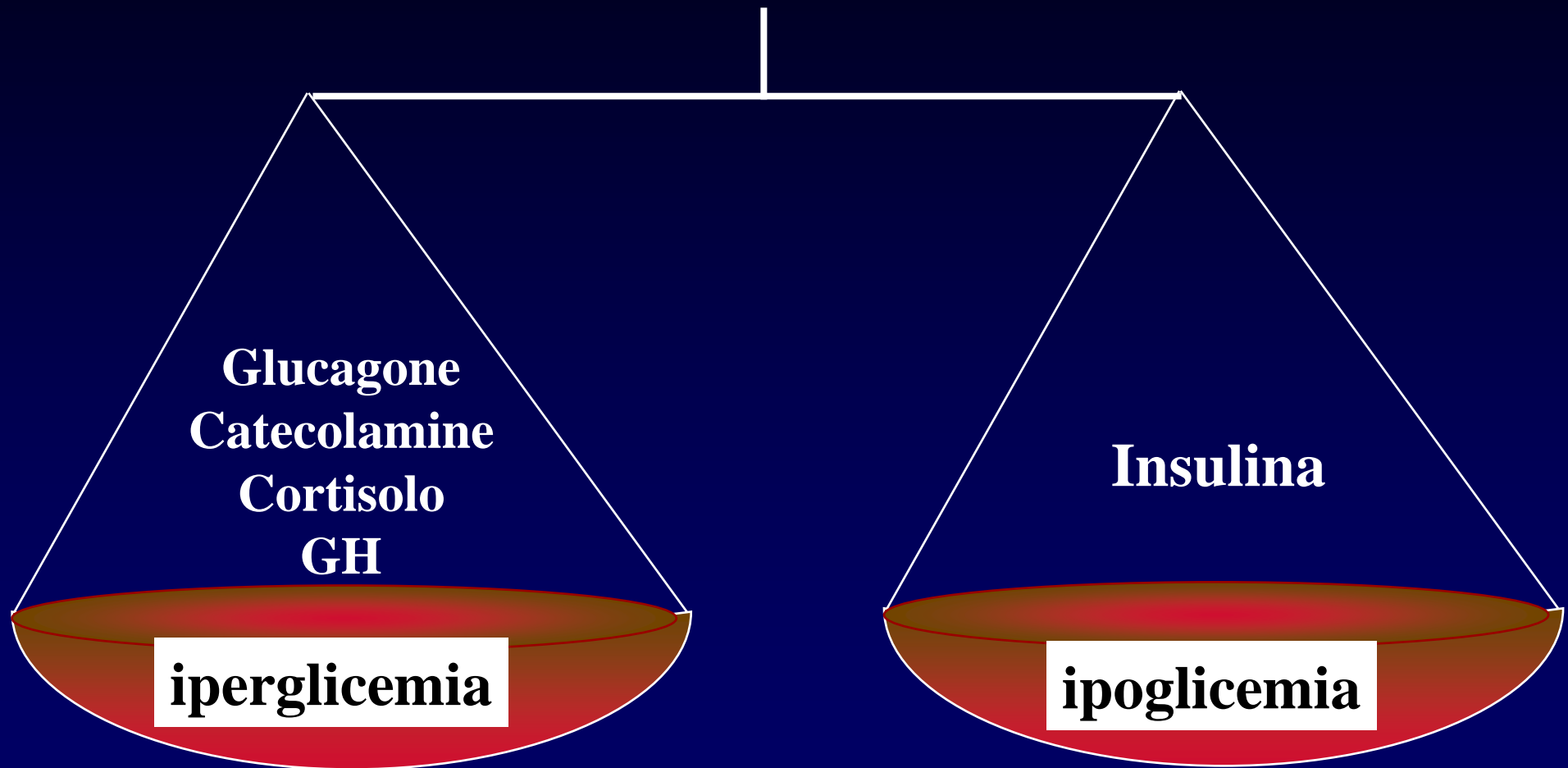
Glicemia (mg/dl)



NORMALE

↑ 8 ↑ 12 ↑ 16 ↑ 20 ↑ 24 ore

Principali ormoni coinvolti nell'omeostasi glicemica



DIABETE MELLITO

DEFINIZIONE

Sindrome caratterizzata da aumento dei livelli ematici di glucosio (iperglicemia).

- a digiuno ≥ 126 mg/dl
- 2h dopo OGTT ≥ 200 mg/dl

Comporta il rischio di complicanze acute (coma iperglicemico) e croniche (microangiopatia, neuropatia e macroangiopatia)

CRITERI DIAGNOSTICI DEL DIABETE MELLITO E DELLE ALTRE CATEGORIE DI ALTERATA REGOLAZIONE GLICEMICA

	Concentrazione di glucosio nel plasma venoso (mg/dl)
Diabete mellito	Digiuno ≥ 126 Digiuno < 126 ma 2-h OGTT ≥ 200
Ridotta tolleranza glucidica	Digiuno < 126 e 2-h OGTT 140-199
Alterata glicemia a digiuno	Digiuno 100-125
Normalità	Digiuno < 100 e 2-h OGTT < 140

DIABETE MELLITO

Cause:

1. Carenza (assoluta o relativa) di insulina
2. Inefficacia dell'insulina

DIABETE MELLITO

Tipo 1 :

carezza assoluta di insulina

- esordio in genere in età giovane
- peso corporeo in genere normale

Tipo 2 :

carezza relativa + inefficacia dell'insulina (insulinoresistenza)

- esordio in genere in età adulta/senile
- spesso associato a obesità

CLASSIFICAZIONE DEL DIABETE MELLITO

- Tipo 1 5%
- Tipo 2 90-95%
- Altri tipi (associato o secondario ad altre patologie)
- Gestazionale

CLASSIFICAZIONE DEL DIABETE MELLITO

Diabete Tipo 1

A. Autoimmune

B. Idiopatico

Diabete Tipo 2

Include forme con predominante insulino-resistenza e modesta insulino-deficienza e forme con predominante difetto di secrezione insulinica (con o senza insulino-resistenza)

CLASSIFICAZIONE DEL DIABETE MELLITO

Altri tipi di diabete

- **Da difetti genetici della funzione β -cellulare** (es. MODY 1, MODY 2)
- **Da difetti genetici nell'azione insulinica** (es. lepreonismo, diabete lipoatrofico)
- **Da malattie del pancreas esocrino** (es. pancreatite cronica, emocromatosi)
- **Da endocrinopatie** (es. s. di Cushing, acromegalia)
- **Da farmaci o tossici** (es. glucocorticoidi, vacor)
- **Da infezioni** (es. rosolia congenita, citomegalovirus)
- **Forme rare di diabete immuno-mediato** (es. anticorpi anti-recettore, anti-insulina)
- **Altre sindromi genetiche associate con diabete** (es. distrofia miotonica, s. Down)

PREVALENZA DI DIABETE NOTO IN ITALIA

(Fonti multiple di rilevazione, anni '80)

	n. di casi	%
Casale Monferrato (TO)	2069	2.7
Cremona	4547	3.2
Verona	5996	2.5
Pisa	4503	2.6
Foligno (PG)	2908	3.2
Pozzuoli (NA)	2958	2.5
Bari	2917	2.8
	Stima globale	~3%

Prevalenza in aumento, stima attuale in Italia 4-5%

DIABETE IN ITALIA 1985-1990

Diabete noto ~1.700.000

Diabete ignoto ~ 800.000

Totale ~2.500.000

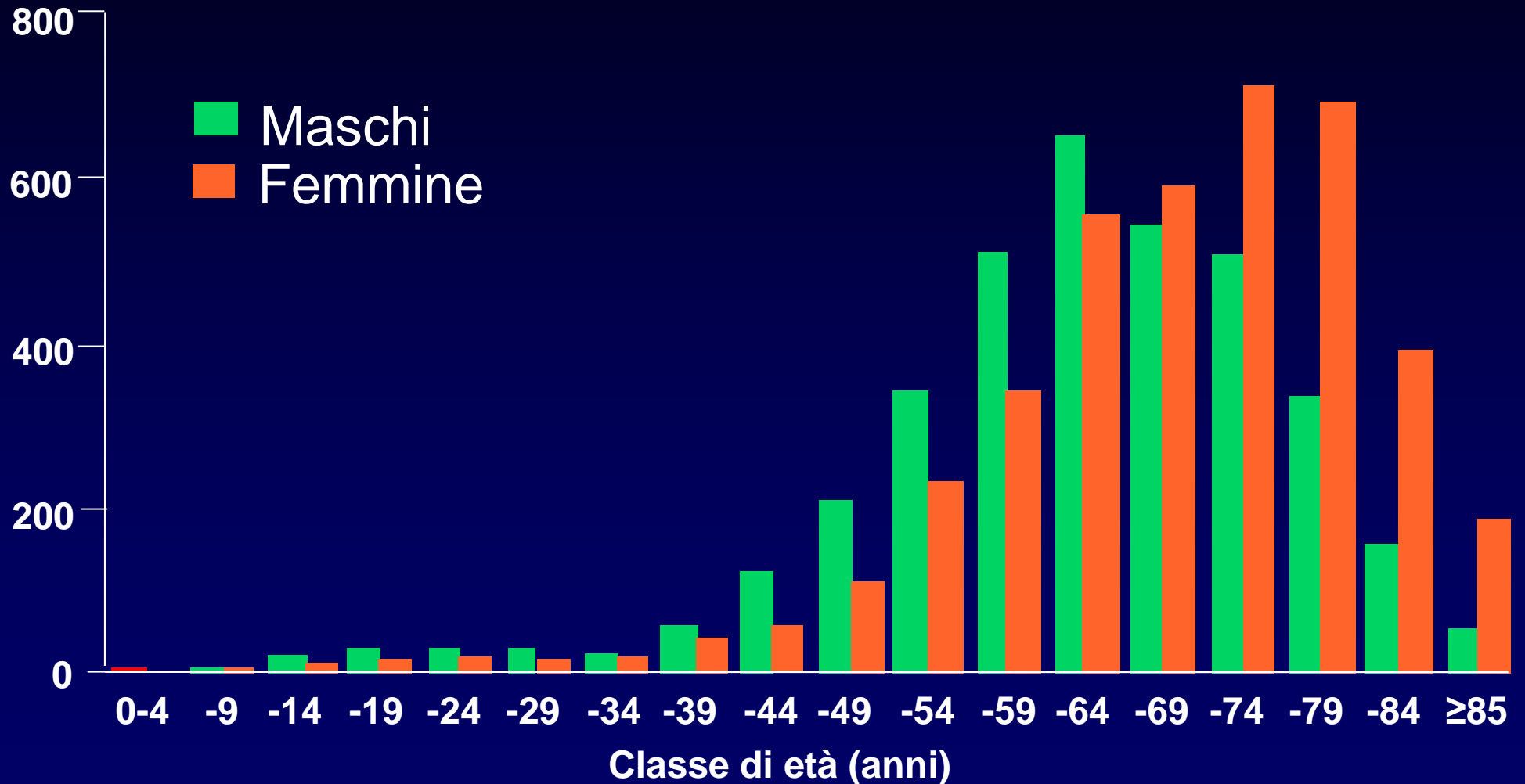


Diabetici (milioni)

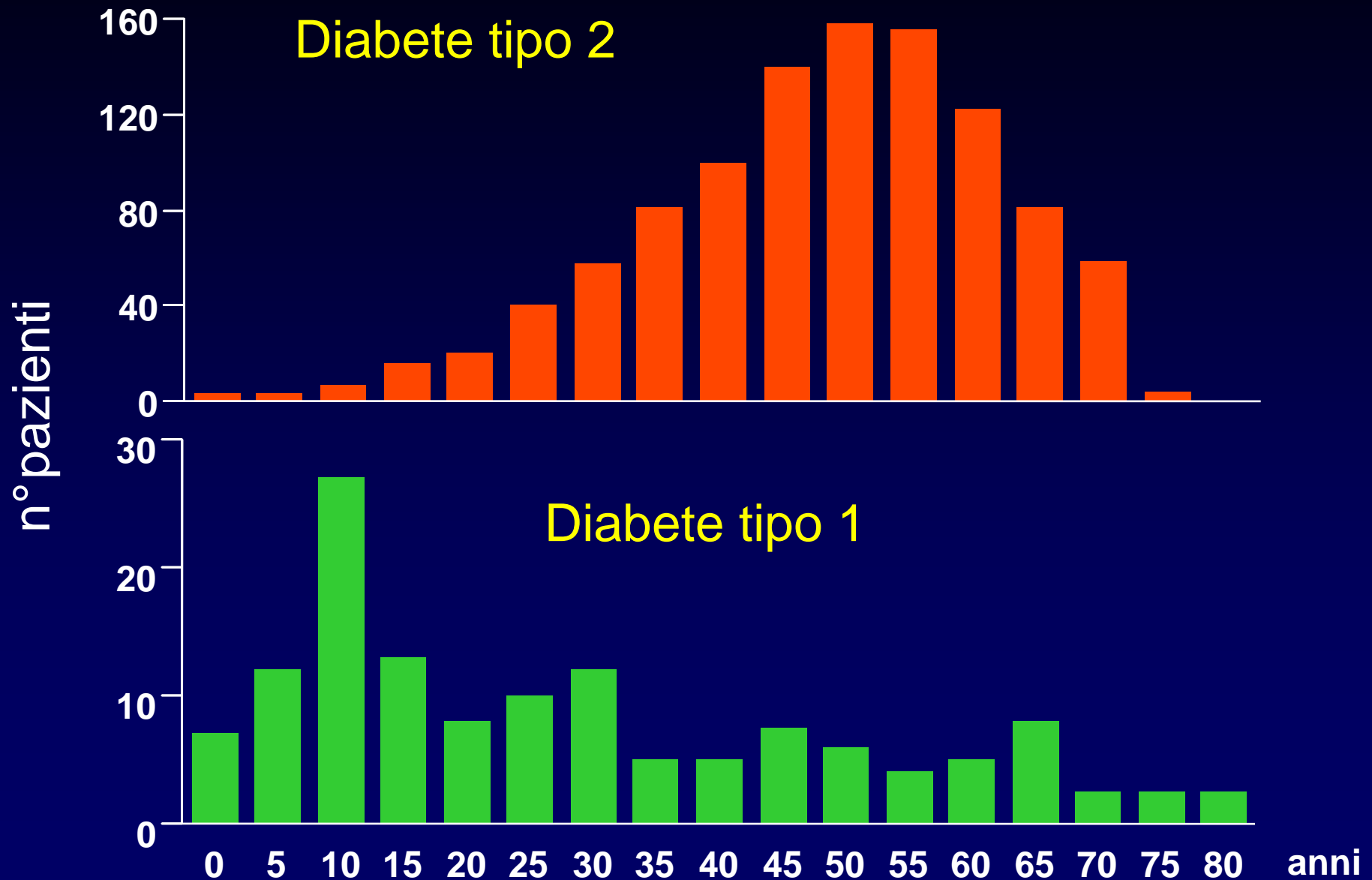


Verona Diabetes Study

DISTRIBUZIONE PER SESSO E PER ETÀ DEI CASI DI DIABETE MELLITO A VERONA (31.12.1986)



DISTRIBUZIONE DI FREQUENZA PER ETA' ALLA DIAGNOSI DI DIABETE



INCIDENZA DEL DIABETE IN ITALIA (casi/anno)

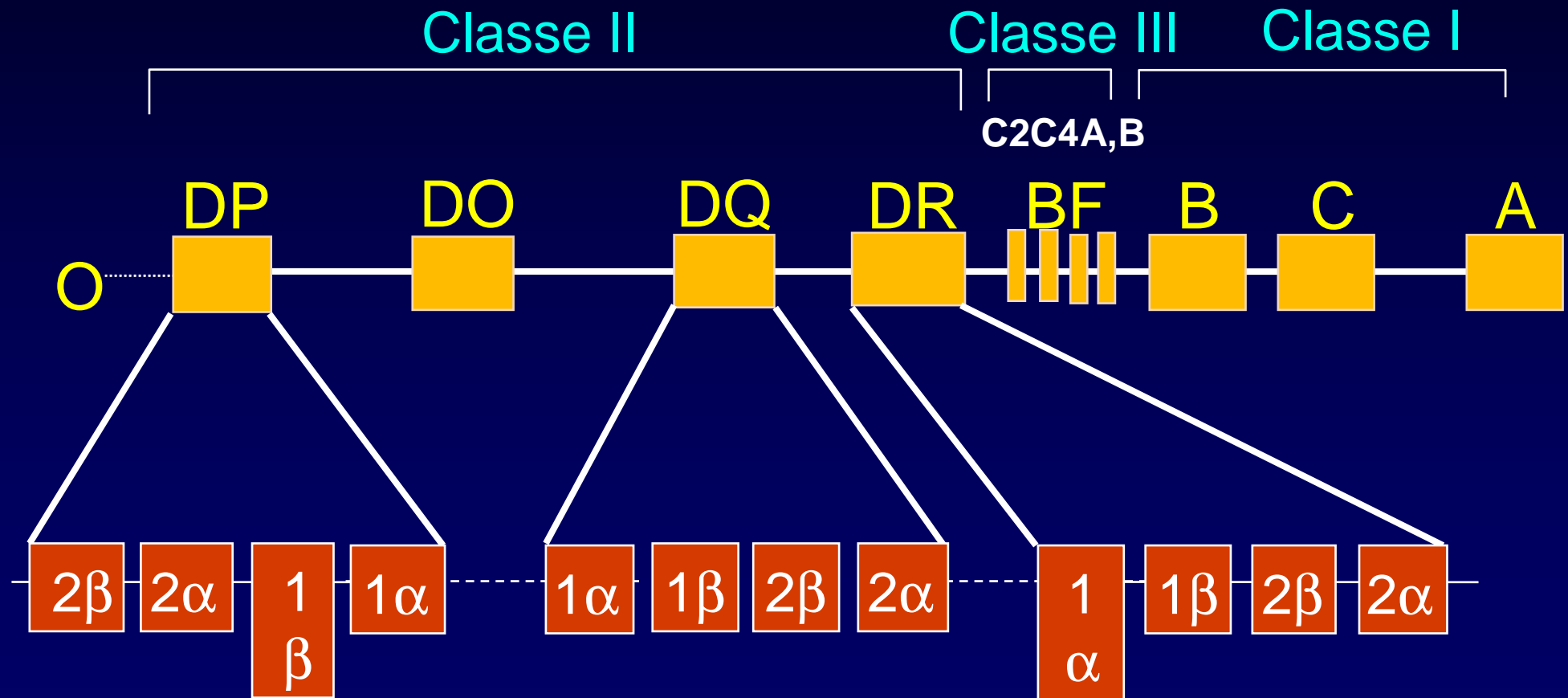
Tipo 1 ~1.000

Tipo 2 ~150.000

DIABETE TIPO 1

- carenza di insulina endogena
- necessario apporto di insulina esogena
- tendenza alla chetosi in condizioni di vita normale
- esordio prevalente in gioventù, ma possibile ad ogni età
- presenza di anticorpi anti-insula (all'esordio)
- associazione con caratteri genetici (sistema HLA)

RAPPRESENTAZIONE SCHEMATICA DELLA REGIONE HLA SUL BRACCIO CORTO DEL CROMOSOMA 6



RISCHIO DI DIABETE TIPO 1

- Popolazione generale 0.4%
- Soggetti DR3/DR4/ 8%

- Fratello HLA diverso 1%
- Fratello HLA identico 5%
- Fratello HLA identico + marcatori immunologici 20%

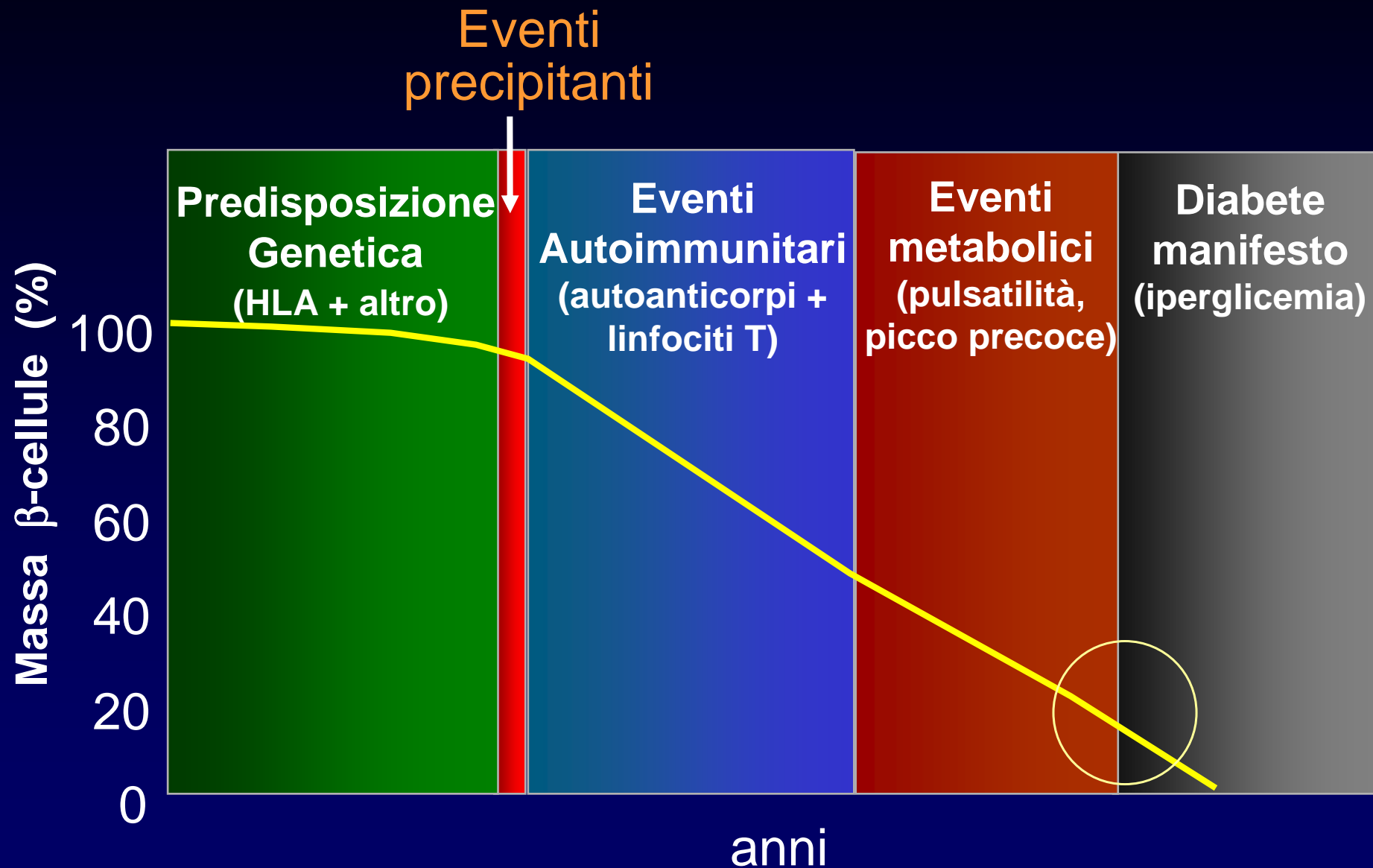
EZIOPATOGENESI DEL DIABETE TIPO 1

- fattori genetici (risposta immunitaria)
- fattori acquisiti (virus, tossici, ???)

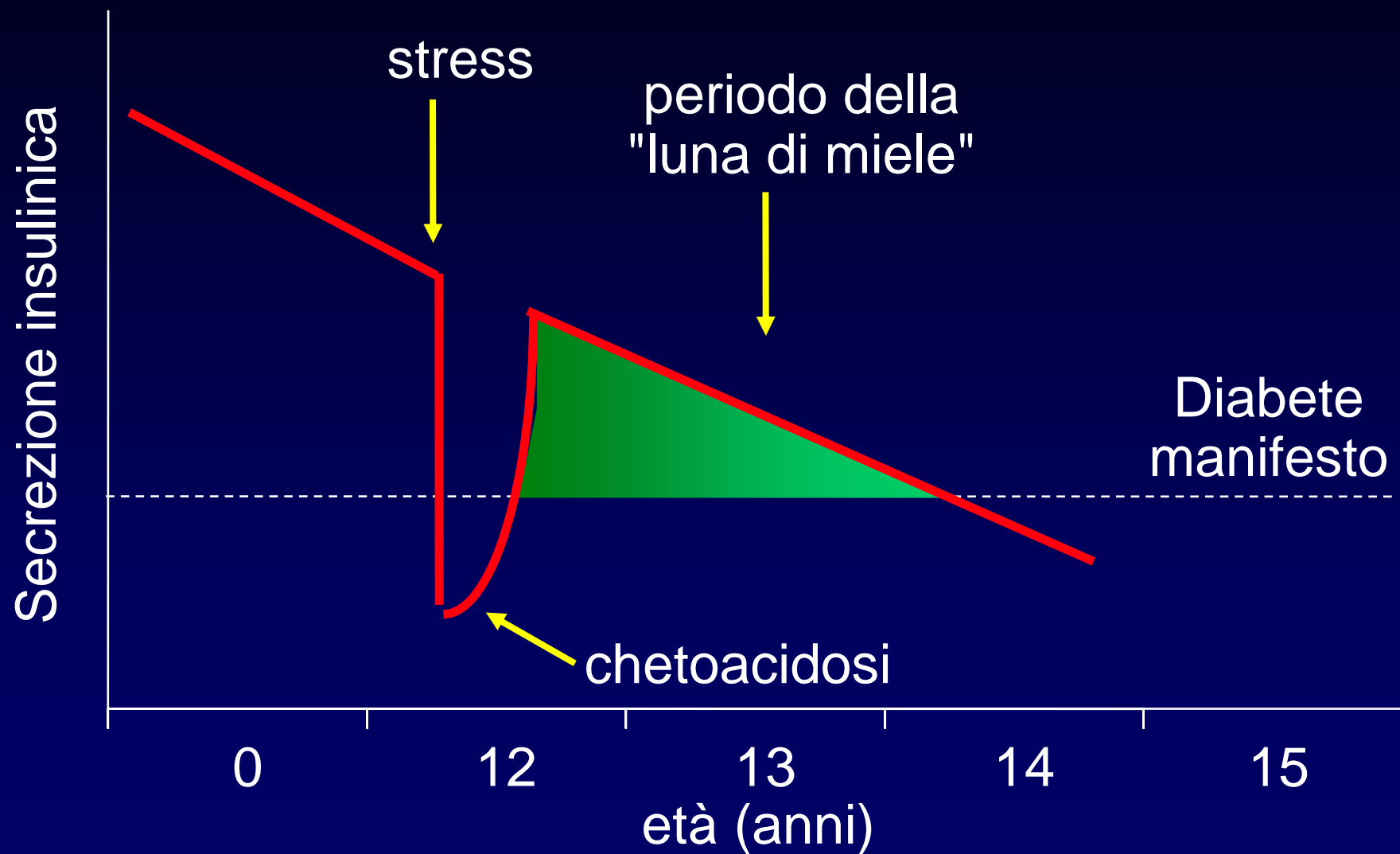
↓
autoimmunità

↓
DEFICIT SECREZIONE INSULINICA

STORIA NATURALE DEL DIABETE TIPO 1



STORIA NATURALE DELLA SECREZIONE INSULINICA NEL DIABETE TIPO 1



SINTOMI E SEGNI DEL DIABETE TIPO 1

Insorgenza in genere acuta

- Poliuria (diuresi eccessiva)
 - Polidipsia (sete eccessiva)
 - Iperfagia (appetito eccessivo)
 - Astenia (debolezza)
 - dimagrimento
 - dolori addominali
 - disturbi cognitivi
 - disturbi di coscienza (coma)
-
- iperglicemia
 - Glicosuria (zucchero nelle urine)
 - Chetonuria (chetoni nelle urine)

PRINCIPALI MANIFESTAZIONI CLINICHE DEL DIABETE

Causa	Meccanismo	Conseguenze cliniche
Iperglicemia	perdita di glucosio e acqua con le urine abbondanza di glucosio extracellulare ? ? ?	poliuria, polidipsia, disidratazione, alterazioni del sensorio Infezioni (genitali!), disturbi transitori della vista complicanze croniche
Difetto di insulina	mancato utilizzo del glucosio/neosintesi di glucosio dalle proteine/lipolisi eccesso di chetoni con acidosi	dimagrimento, iperfagia, astenia polipnea, alterazioni del sensorio

DIABETE TIPO 2

- frequente associazione con sovrappeso-obesità
- non chetosi in condizione di vita normale
- esordio prevalente dopo i 40 anni, ma possibile ad ogni età
- la terapia insulinica può essere necessaria in alcuni casi per il controllo dei sintomi e della iperglicemia
- frequente aggregazione familiare

DIABETE TIPO 2

Patogenesi



GENETICA DEL DIABETE TIPO 2

Studi sui gemelli

- 90% di concordanza nei monozigoti
- 15% di concordanza nei dizigoti

Studi sulle famiglie

- 25% dei diabetici ha un familiare diabetico
- Sviluppano il diabete tipo 2:
 - 15% dei figli di un genitore diabetico
 - 50% dei figli di 2 genitori diabetici
 - 15% dei fratelli di 1 diabetico

Nessuna correlazione coi geni del sistema HLA

DIFETTI GENETICI ACCERTATI PER IL DIABETE TIPO 2

- Mody 1: HNF 4 α (cromosoma 20q)
- Mody 2: Glucochinasi (cromosoma 7p)
- Mody 3: HNF 1 α (cromosoma 12q)
- Mody 4: Insulin protein factor 1 (IDX 1)
- Mody 5: HNF 1 β
- Mutazioni mitocondriali

PATOGENESI DEL DIABETE TIPO 2

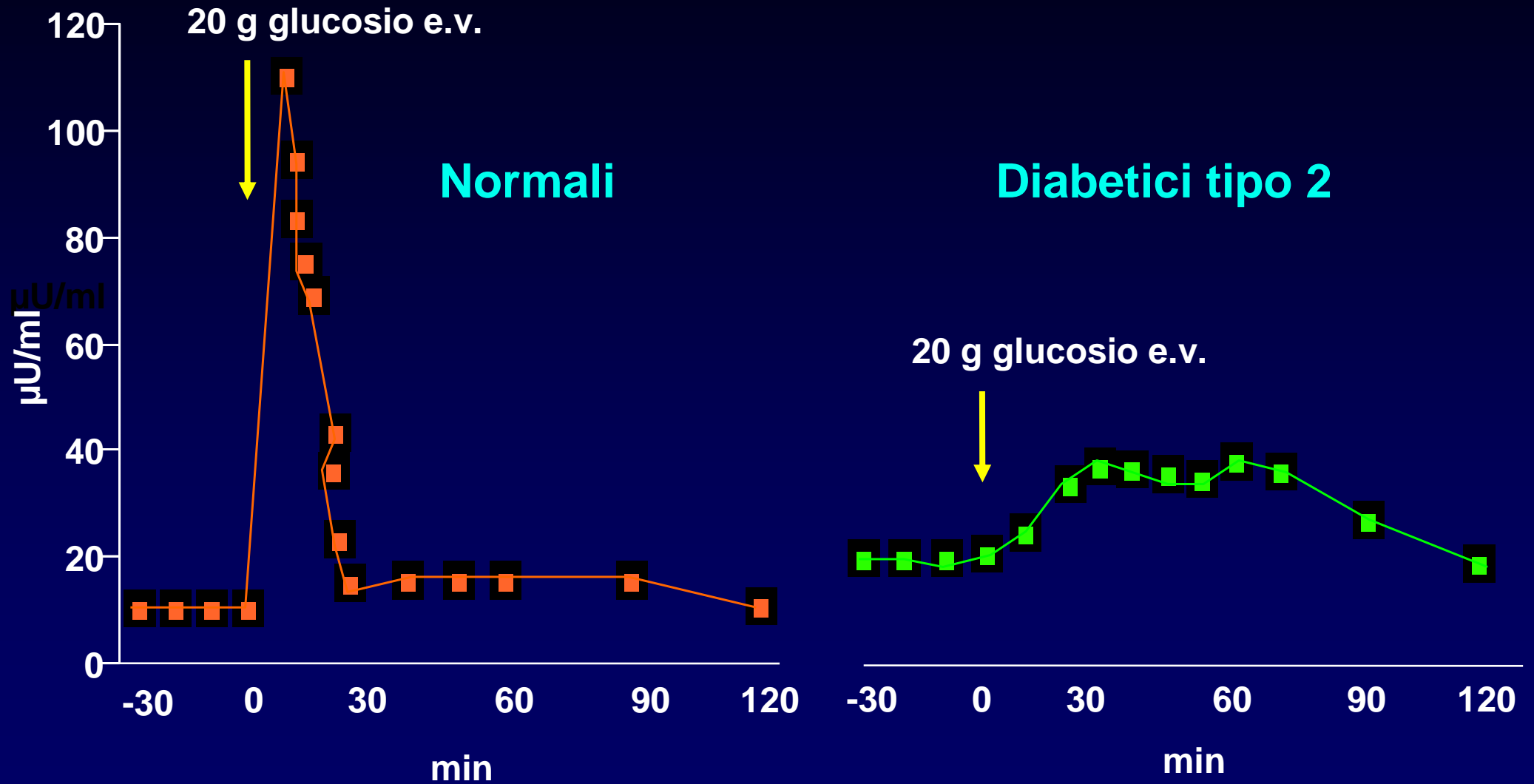
Insulinoresistenza

deficit β -cellulare

DIABETE TIPO 2

```
graph TD; A[Insulinoresistenza] --> D[DIABETE TIPO 2]; B[deficit beta-cellulare] --> D;
```

RISPOSTA INSULINEMICA AL GLUCOSIO E.V. (Pfeiffer et al, 1981)



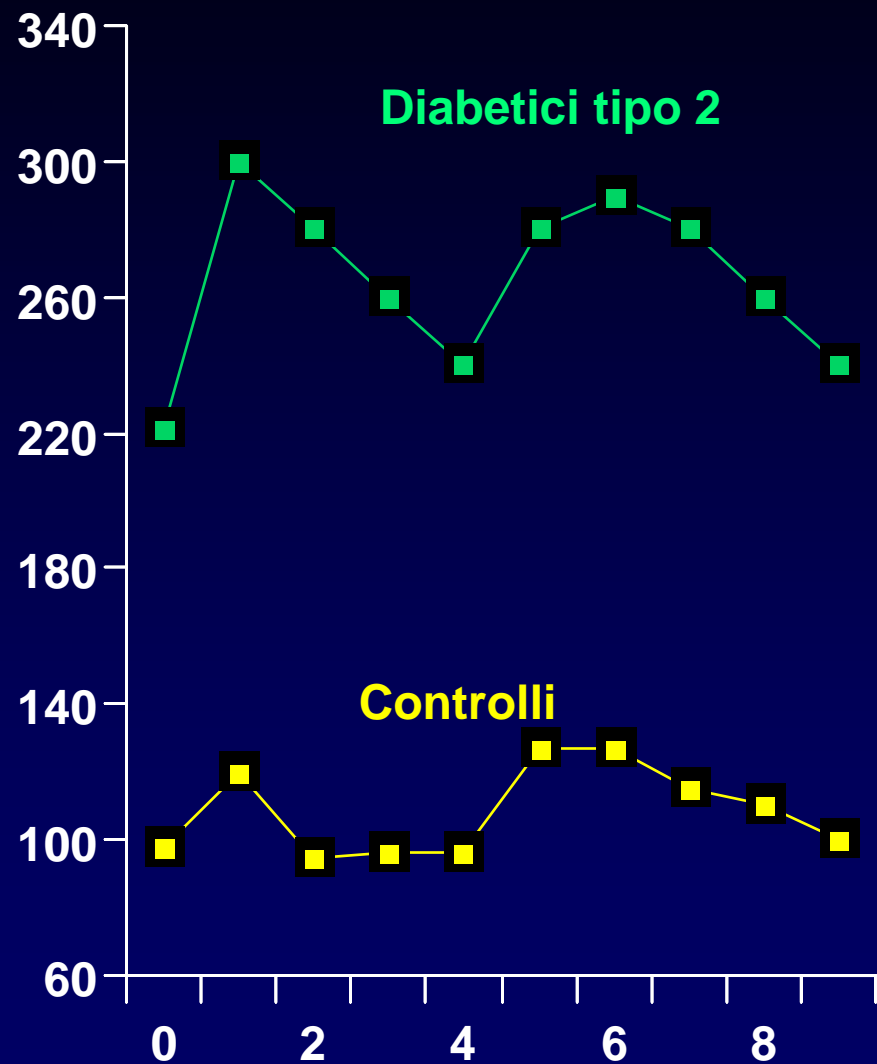
INSULINORESISTENZA

Condizione clinica in cui l'insulina esercita un effetto biologico inferiore al normale

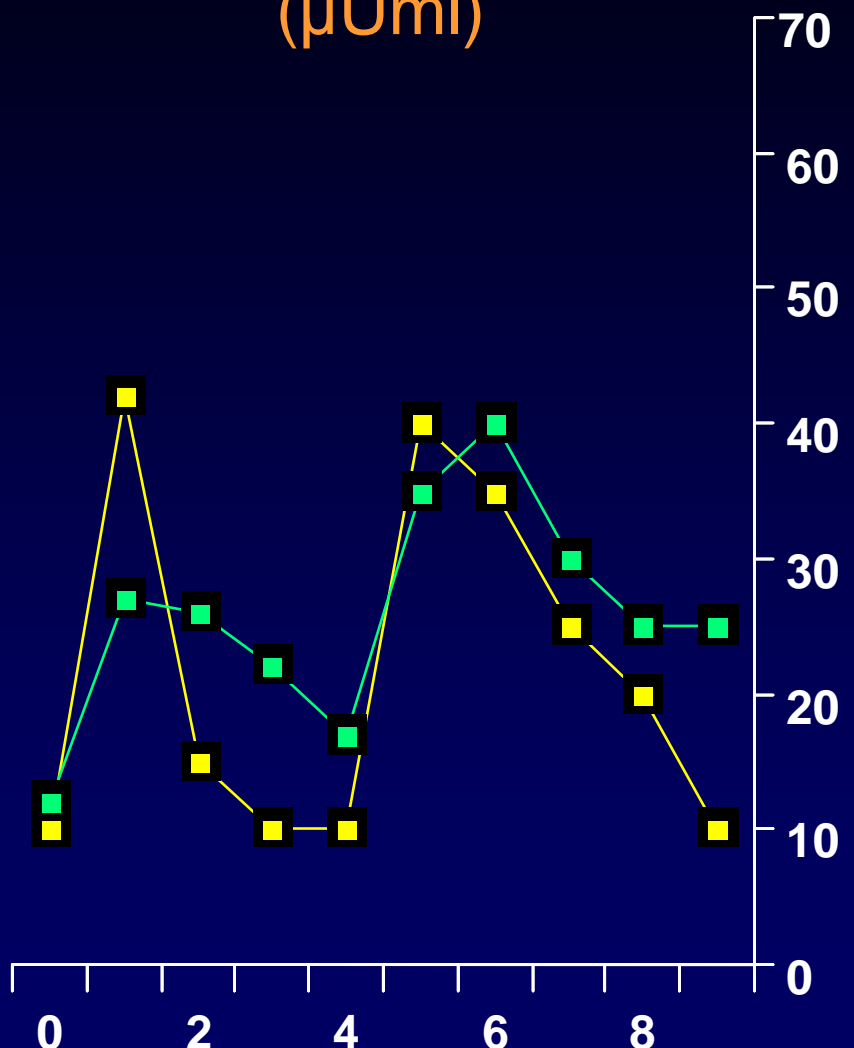
METODI PER MISURARE L'INSULINORESISTENZA

- Clamp euglicemico
 - IVGTT + Minimal Model
 - ITT
 - HOMA
 - (altri metodi)
-

GLICEMIA (mg/dl)



INSULINEMIA (μU/ml)



tempo (ore)

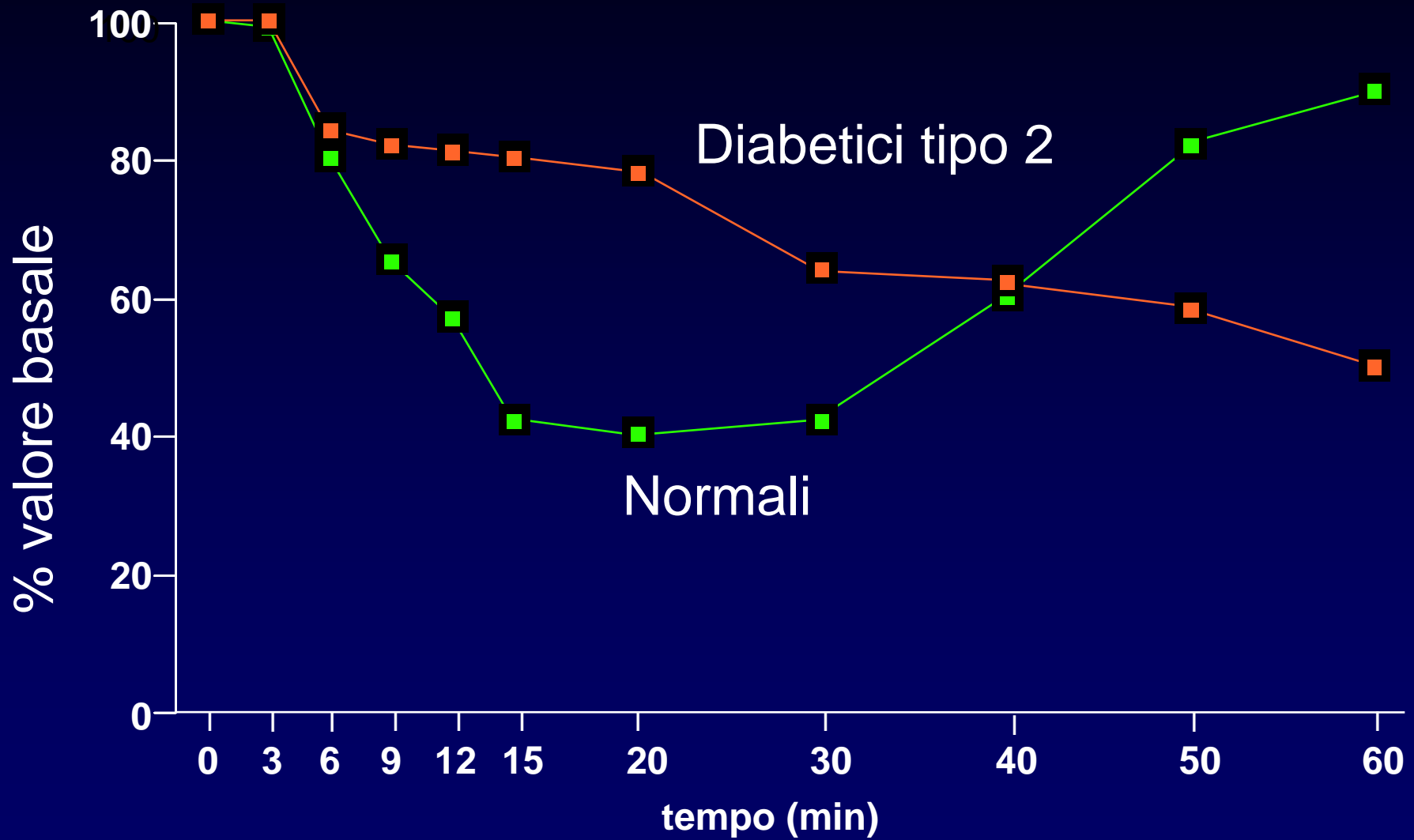
Stima della sensibilità insulinica con l'HOMA (Homeostasis Model Assessment)

(Matthews et al; Diabetologia 28: 412, 1985)

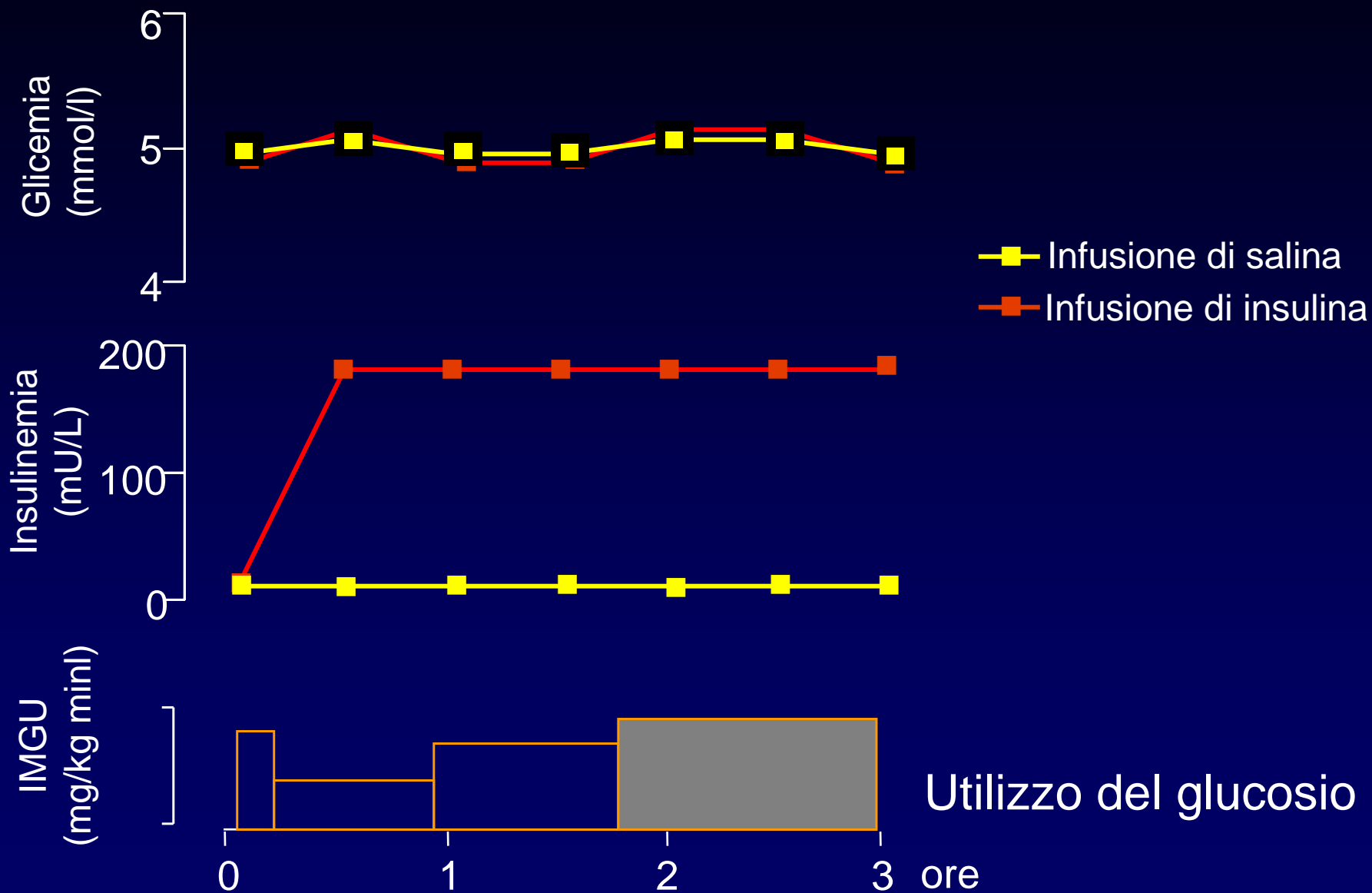
$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Glicemia a digiuno} \times \text{Insulina a digiuno}}{22.5}$$

Glicemia, mmol/l; Insulina, $\mu\text{U/ml}$

DECREMENTO GLICEMICO DOPO INSULINA E.V.



Clamp euglicemico

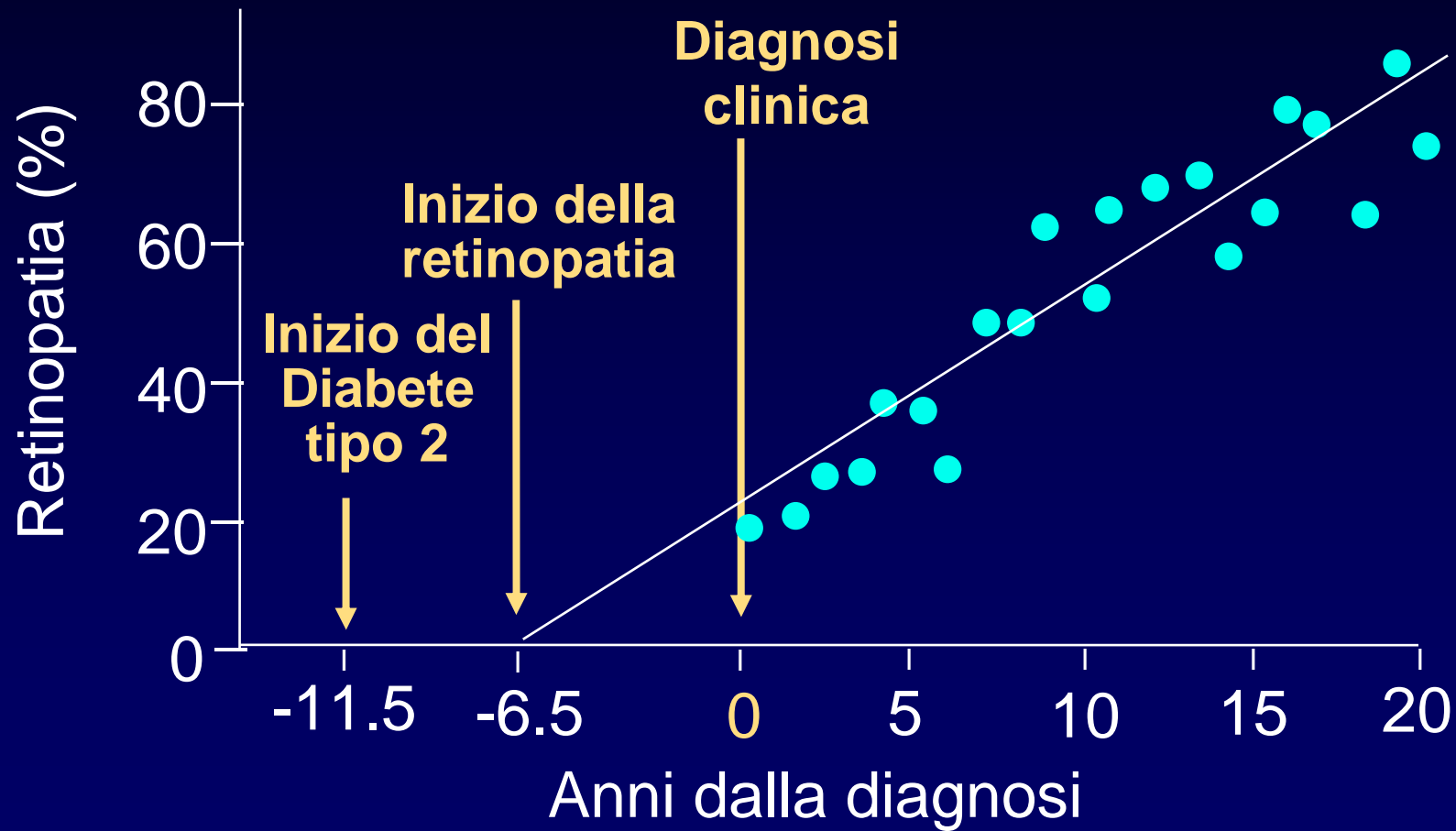


SINTOMI E SEGNI DEL DIABETE TIPO 2

Insorgenza subdola e progressiva

- poliuria
- polidipsia
- polifagia
- astenia
- incremento o decremento ponderale
- prurito, dermatiti, foruncolosi, micosi
- vaginiti, balanopostiti, uretriti, cistiti
- parodontopatie, carie dentarie
- sintomi e segni della macroangiopatia
- " " " retinopatia
- " " " neuropatia
- " " " nefropatia

STIMA DELLA DURATA DELLA FASE PREDIAGNOSTICA DEL DIABETE TIPO 2 (Harris et al, 1993)



PRINCIPALI CARATTERISTICHE DIFFERENZIALI DEL DIABETE TIPO 1 E DEL DIABETE TIPO 2

Diabete tipo 1:

- Esordio quasi sempre improvviso, con sintomi di iperglicemia/acidosi
- Complicanze croniche non prima di 5 anni
- Peso corporeo spesso normale
- Età in genere giovane (<30 anni)
- Familiarità spesso assente
- Carenza assoluta di insulina (=necessità assoluta di insulina)

Diabete tipo 2

- Esordio spesso insidioso, senza sintomi
- Complicanze talora già alla diagnosi
- Obesità frequente
- Età in genere avanzata (>40 anni)
- Familiarità spesso presente
- Carenza relativa di insulina (=non necessità assoluta di insulina)

COMPLICANZE ACUTE DEL DIABETE

- Coma diabetico (iperglicemico)
- Coma ipoglicemico (iatrogeno)
- Infezioni

INCIDENZA SINDROMI IPERGLICEMICHE ACUTE NEL DIABETE

Chetoacidosi:

- 1-5 casi ogni 100 T1DM/anno
(2-8 casi ogni 100.000 persone/anno)
- mortalità 5-10% casi

Sindrome iperosmolare non chetosica:

- 0.5-1 caso ogni 100 T2DM/anno
(15-30 casi ogni 100.000 persone/anno)
- mortalità 20-30% casi

CHETOACIDOSI DIABETICA

Definizione

Grave scompenso metabolico con:

- Iperchetonemia (>5 mM/l) e chetonuria
- Acidosi metabolica (diminuzione pH e bicarbonati)
- Iperglicemia (>300 mg/dl)
- Disionia (diminuzione K⁺,P)
- Disidratazione

CHETOACIDOSI DIABETICA

Patogenesi

- Carenza grave di insulina
- Aumento degli ormoni controinsulari

SINDROME IPEROSMOLARE NON CHETOSICA

Definizione

Grave scompenso metabolico con:

- iperglicemia (>600 mg/dl)
- mancanza di chetoacidosi
- iperosmolarità plasmatica
- disidratazione
- uremia pre-renale

SINDROME IPEROSMOLARE NON CHETOSICA Patogenesi

- Deficit **relativo** di insulina
- Aumento degli ormoni controinsulari
- Perdite di liquidi (urine, tubo digerente, cute, polmone, emorragie) con disidratazione

COMPLICANZE CRONICHE DEL DIABETE

Microangiopatia

- retinopatia ---> cecità
- nefropatia ---> dialisi e trapianto di rene

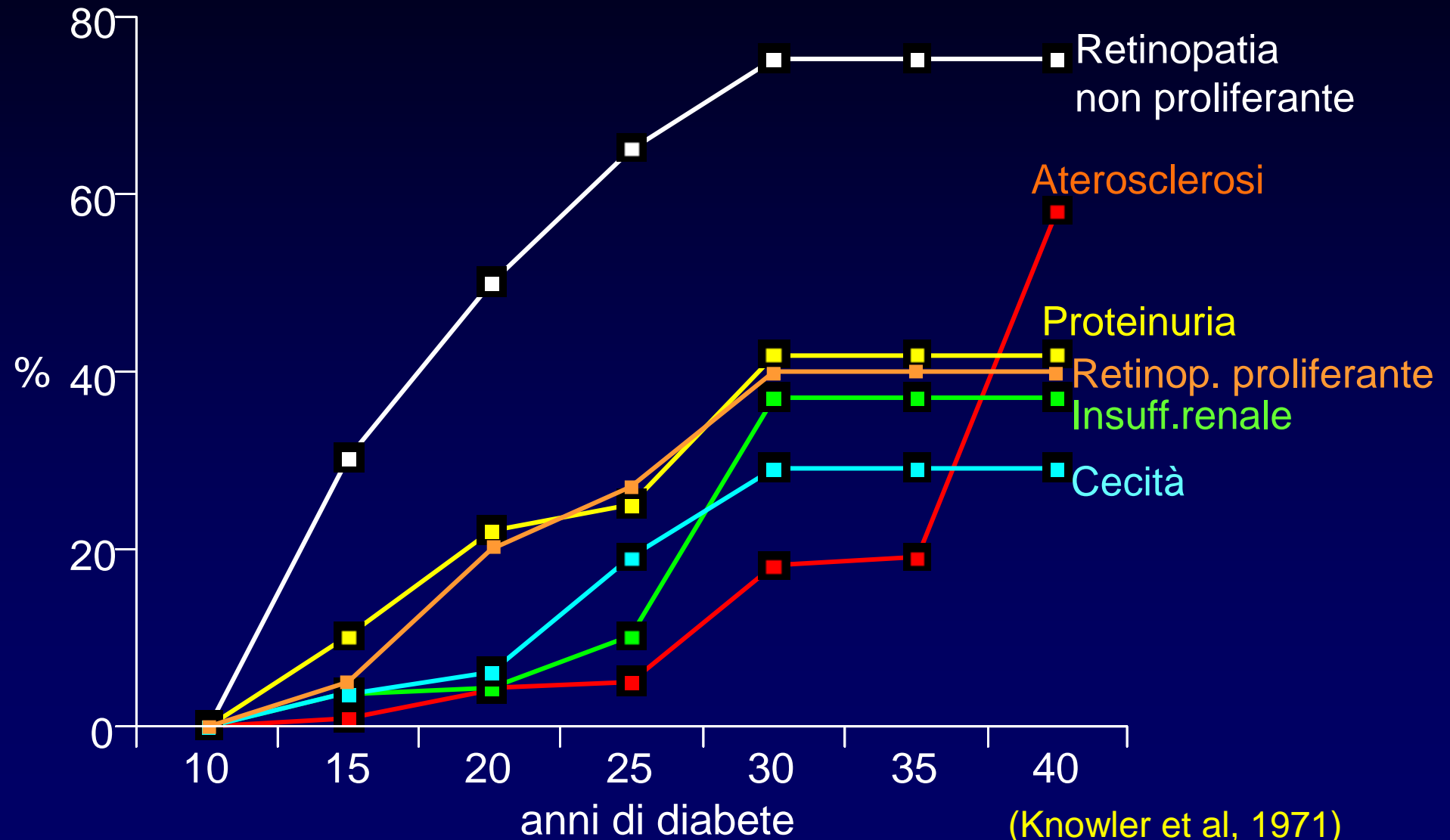
Macroangiopatia

- infarto, ictus, vasculopatia arti inferiori e carotidi, gangrena e amputazioni, etc.

Neuropatia

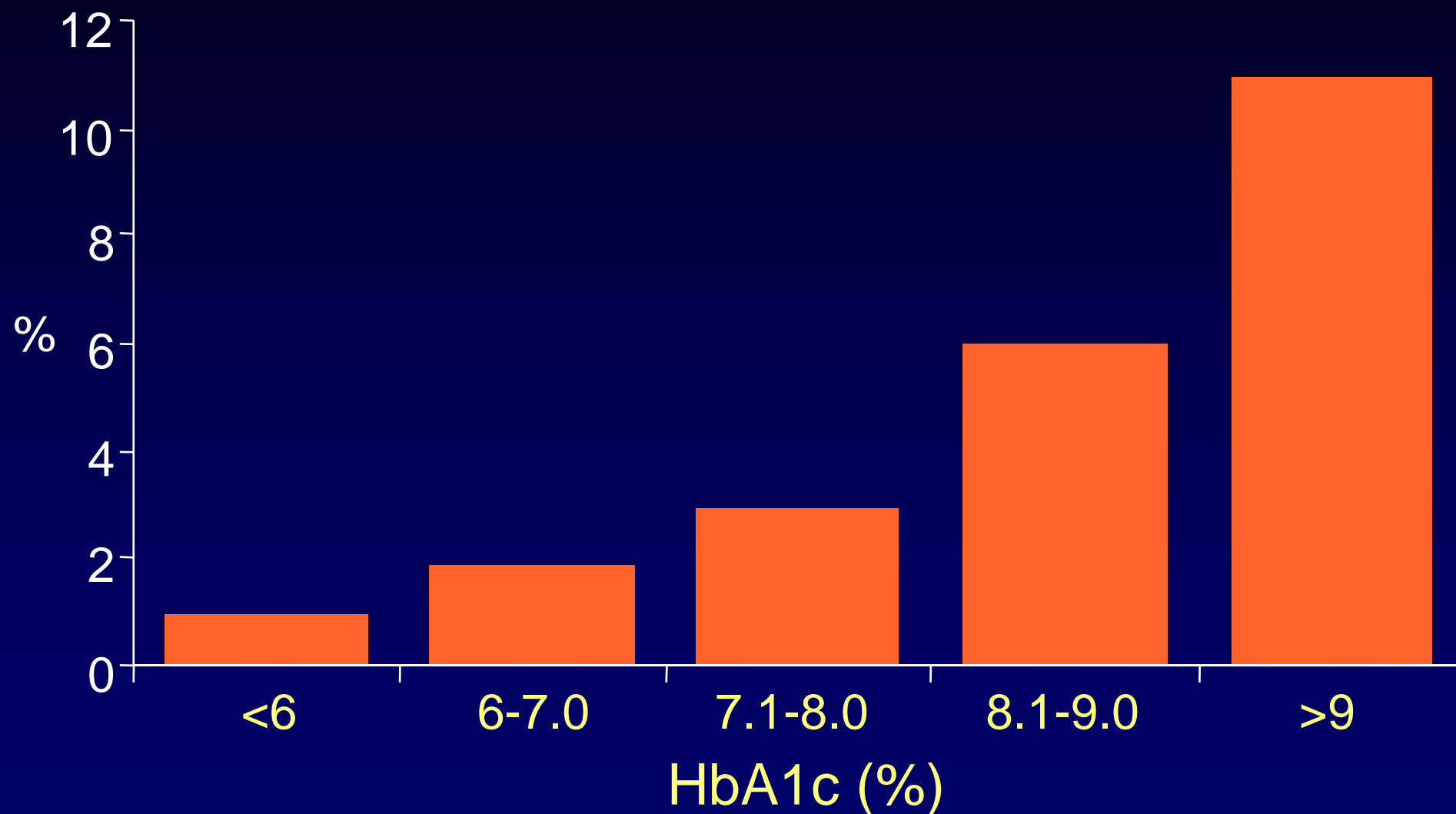
- sensitiva (dolori e perdita di sensibilità)
- motoria (paralisi, atrofia muscolare)
- autonoma (gastroparesi, impotenza, vescica paralitica, ipotensione ortostatica, aritmie cardiache, morte improvvisa, piede diabetico, etc.)

RISCHIO CUMULATIVO DI COMPLICANZE NEL DIABETE TIPO 1

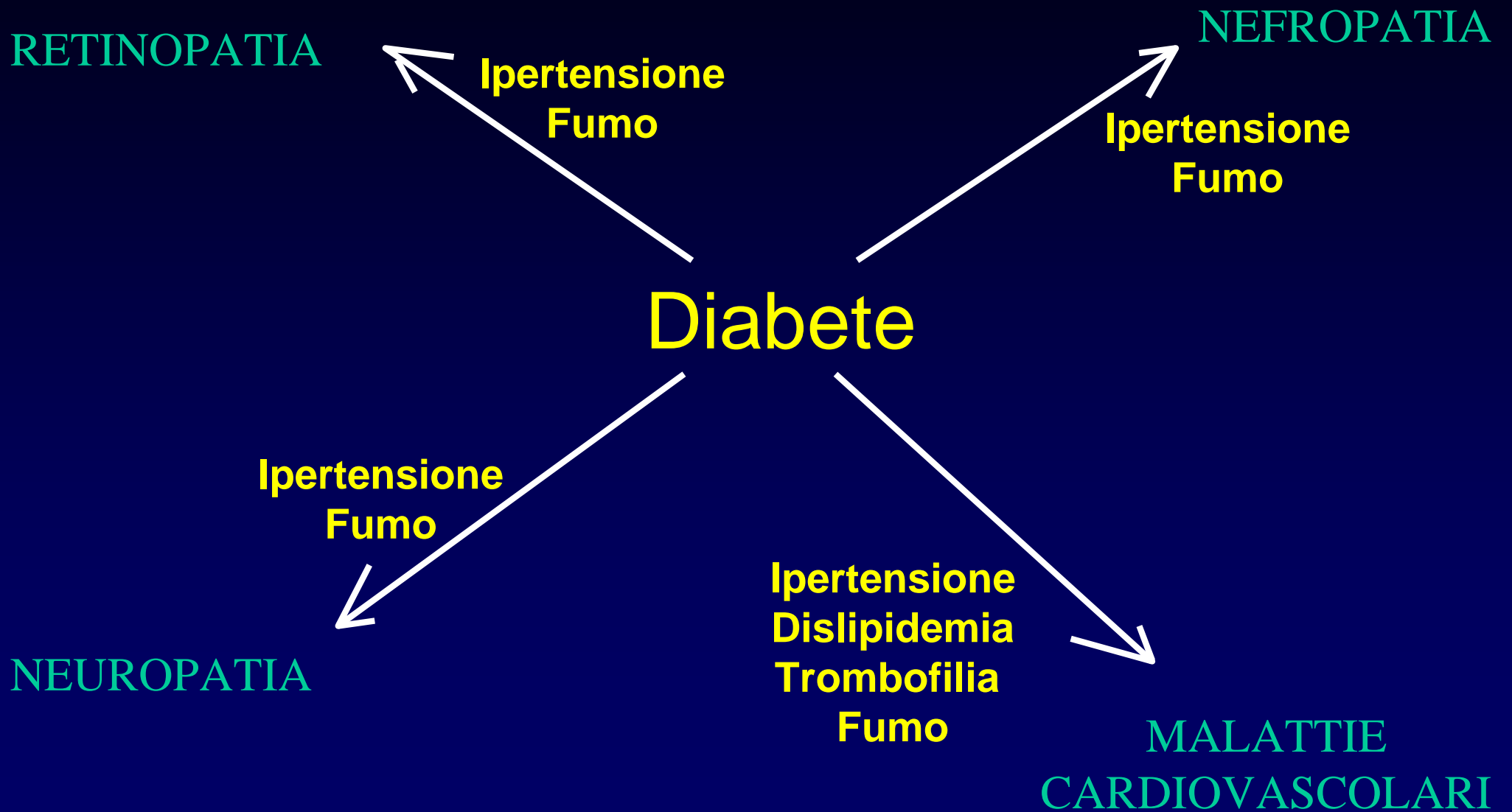


La gravità e la frequenza delle complicanze del diabete sono proporzionali alla gravità dell'alterazione metabolica (iperglicemia)

PREVALENZA DI COMPLICANZE CRONICHE NEL DIABETE IN RAPPORTO AI VALORI DI GLICEMIA (Studio Prospettico DCCT - USA)



COMPLICANZE CRONICHE DEL DIABETE MELLITO



PREVALENZA DELLA RETINOPATIA DIABETICA

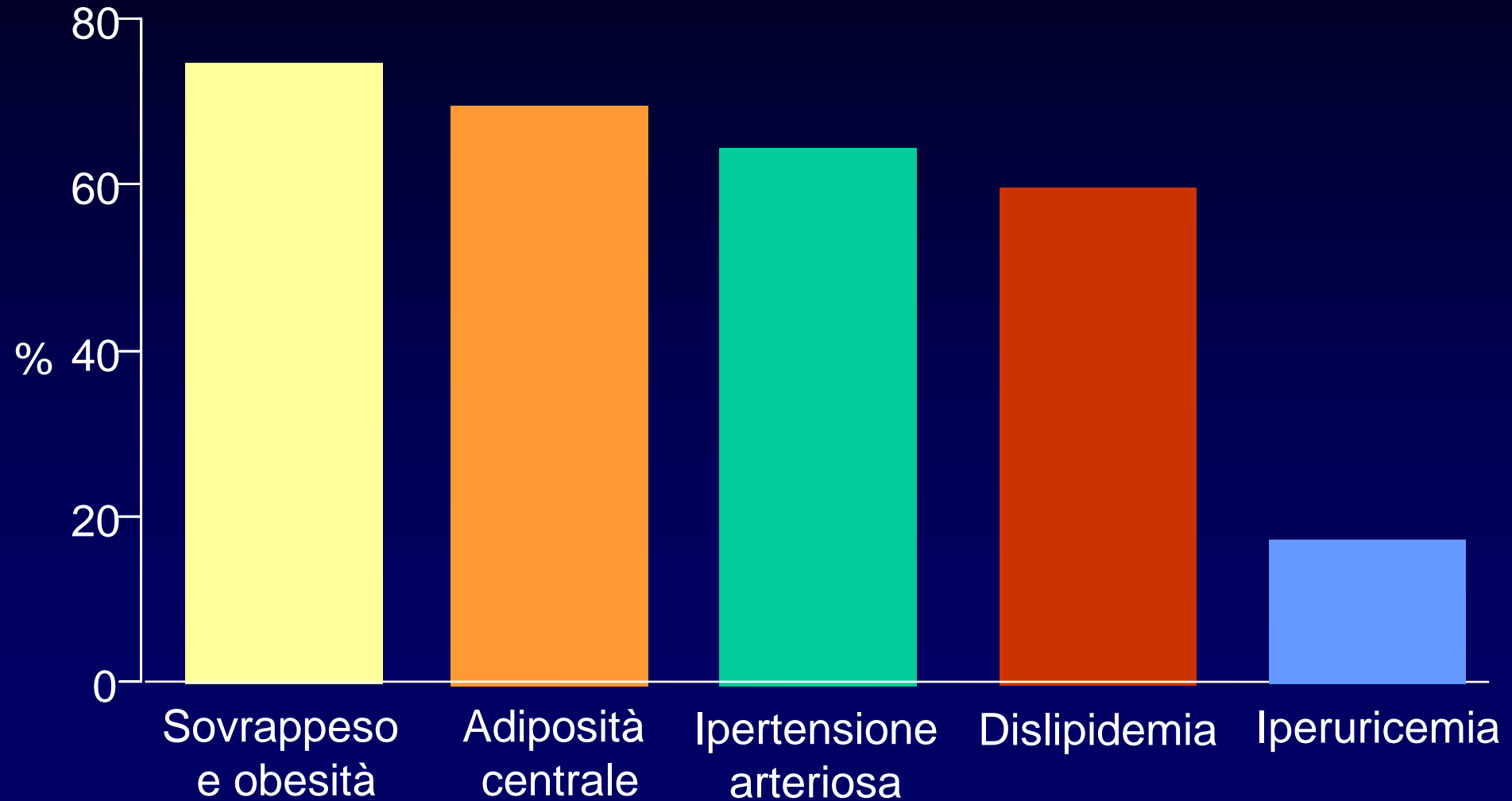
	Alla diagnosi	Dopo 20 anni di malattia	
		Background	Proliferante
Tipo 1	0%	45-50%	50-55%
Tipo 2	15-20%	70-80%	15-20%

MACROANGIOPATIA DIABETICA

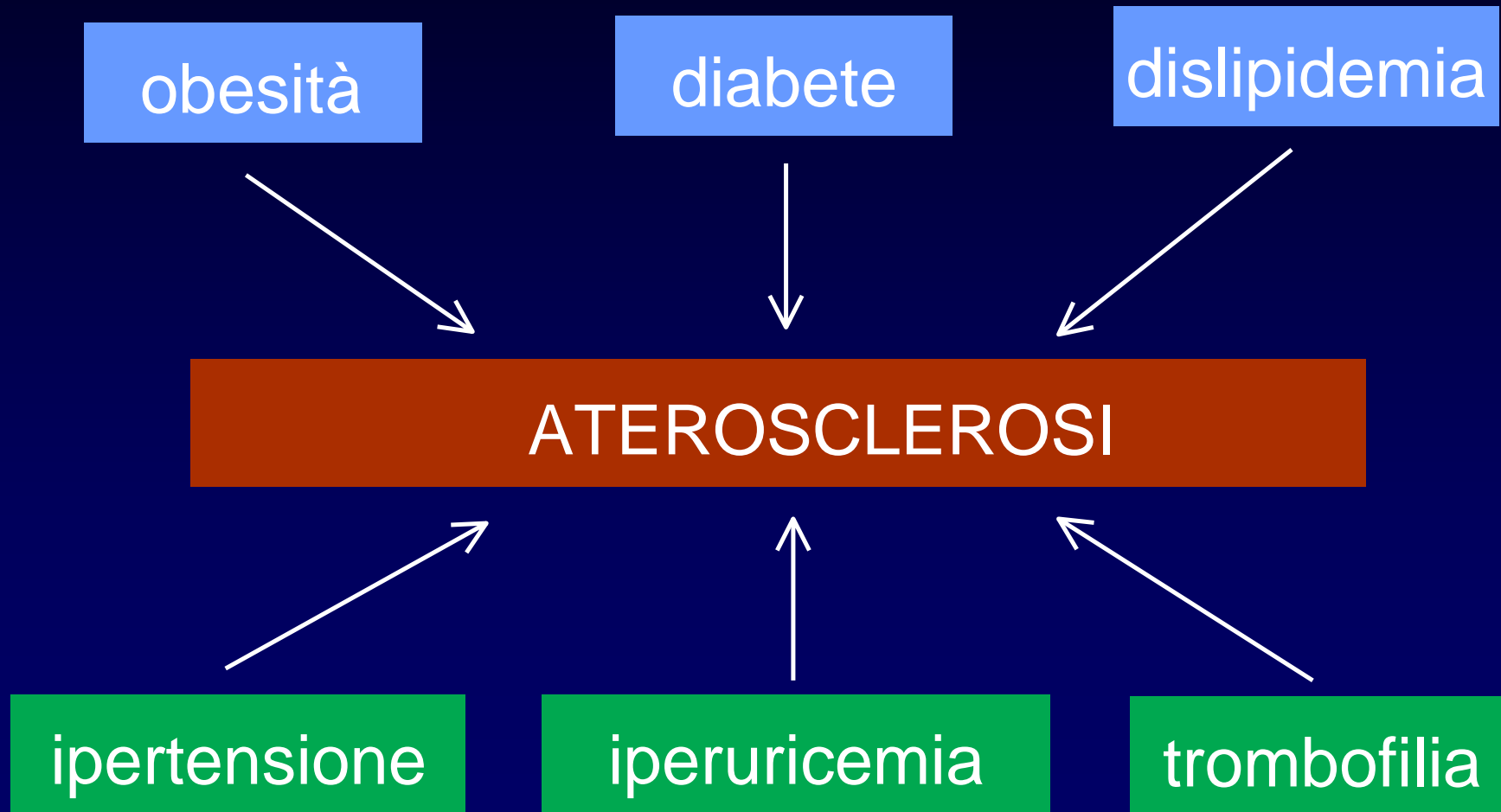
Malattia	Rischio aterogeno
Diabete tipo 1	+ + - -
Diabete tipo 2	+ + + +

PREVALENZA DI DISORDINI METABOLICI NEL DIABETE TIPO 2

(Verona NIDDM Complications Study, n=1780)



SINDROME METABOLICA E ATEROSCLEROSI



INSULIN RESISTANCE: THE ORIGIN OF SEVERAL ABNORMALITIES IN TYPE 2 DIABETES AND THE METABOLIC SYNDROME

Hyperglycemia

Hypertension

Thrombophilia

Dyslipidemia

Hyperuricemia

INSULIN RESISTANCE



Insulinoresistenza



**Iperinsulinemia
compensatoria**

inadeguata



Diabete tipo 2



**Complicanze
microangiopatiche**

fattori
favorenti



**Rischio
cardiovascolare**

adeguata



**Sindrome
dell'insulinoresistenza**



**Alterazioni
metaboliche**



NCEP-ATP III 2001
(Revisione IDF 2009)

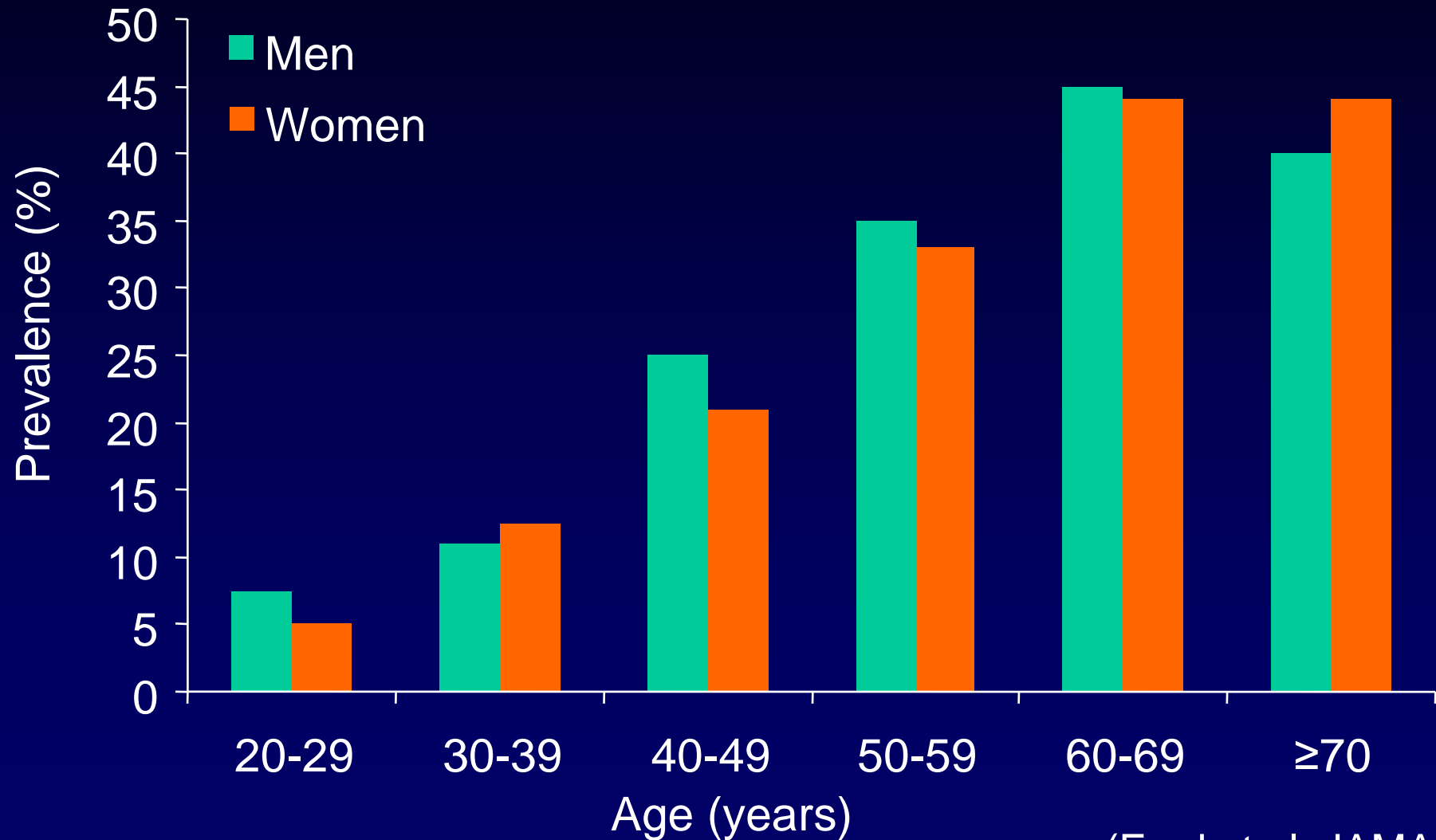
Criteria Diagnostici della Sindrome Metabolica

Tre o più alterazioni fra le seguenti:

- Glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dl
- Trigliceridi ≥ 150 mg/dl
- HDL <40 mg/dl M, <50 mg/dl F
- Ipertensione arteriosa ($\geq 130/85$ mmHg)
- Obesità addominale (circonf.vita >94 M, >80 F)

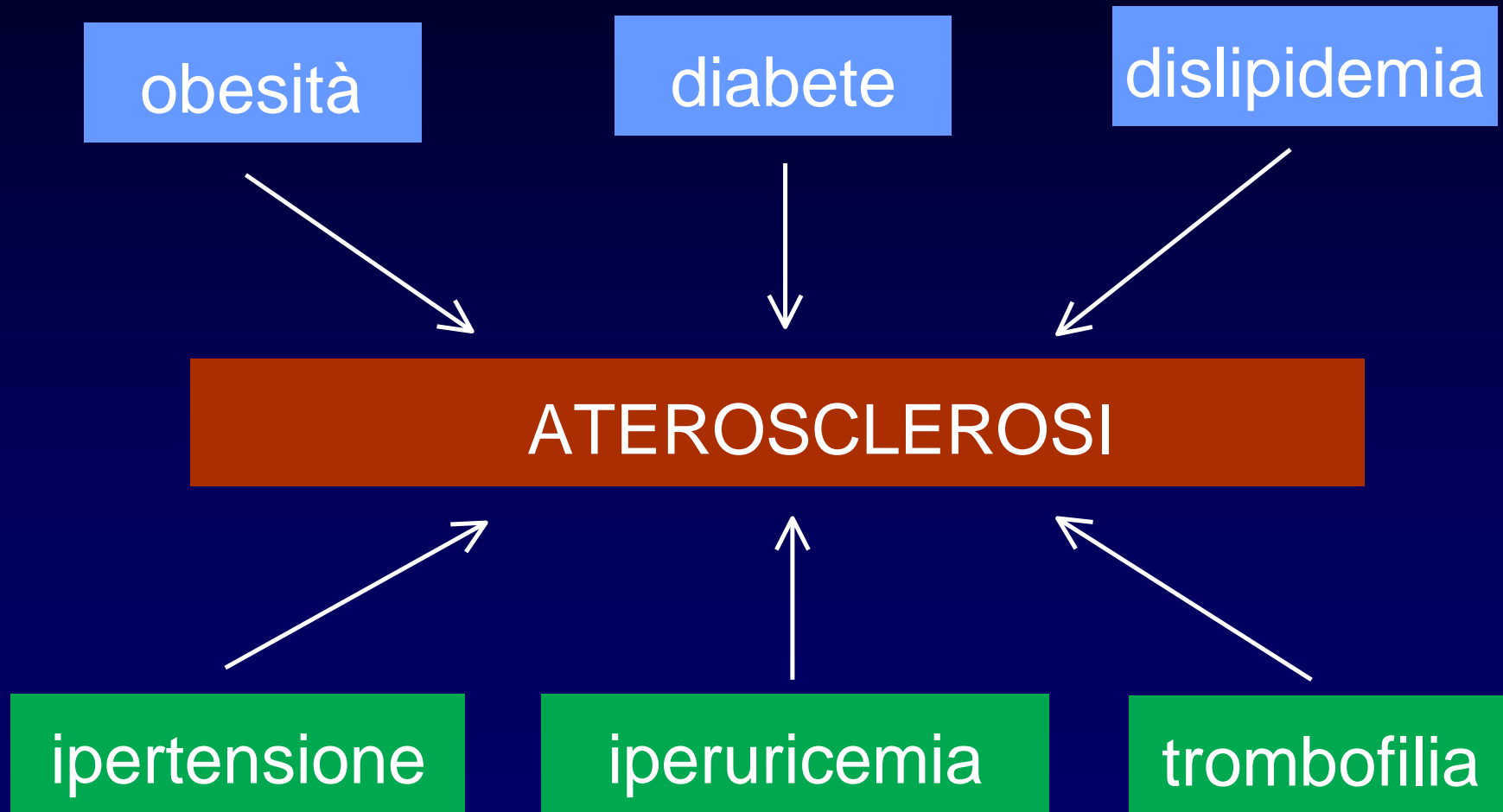
Age-specific prevalence of the Insulin-Resistance Syndrome among 8814 US adults aged at least 20 years

- National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-94 -
(ATP III report criteria)

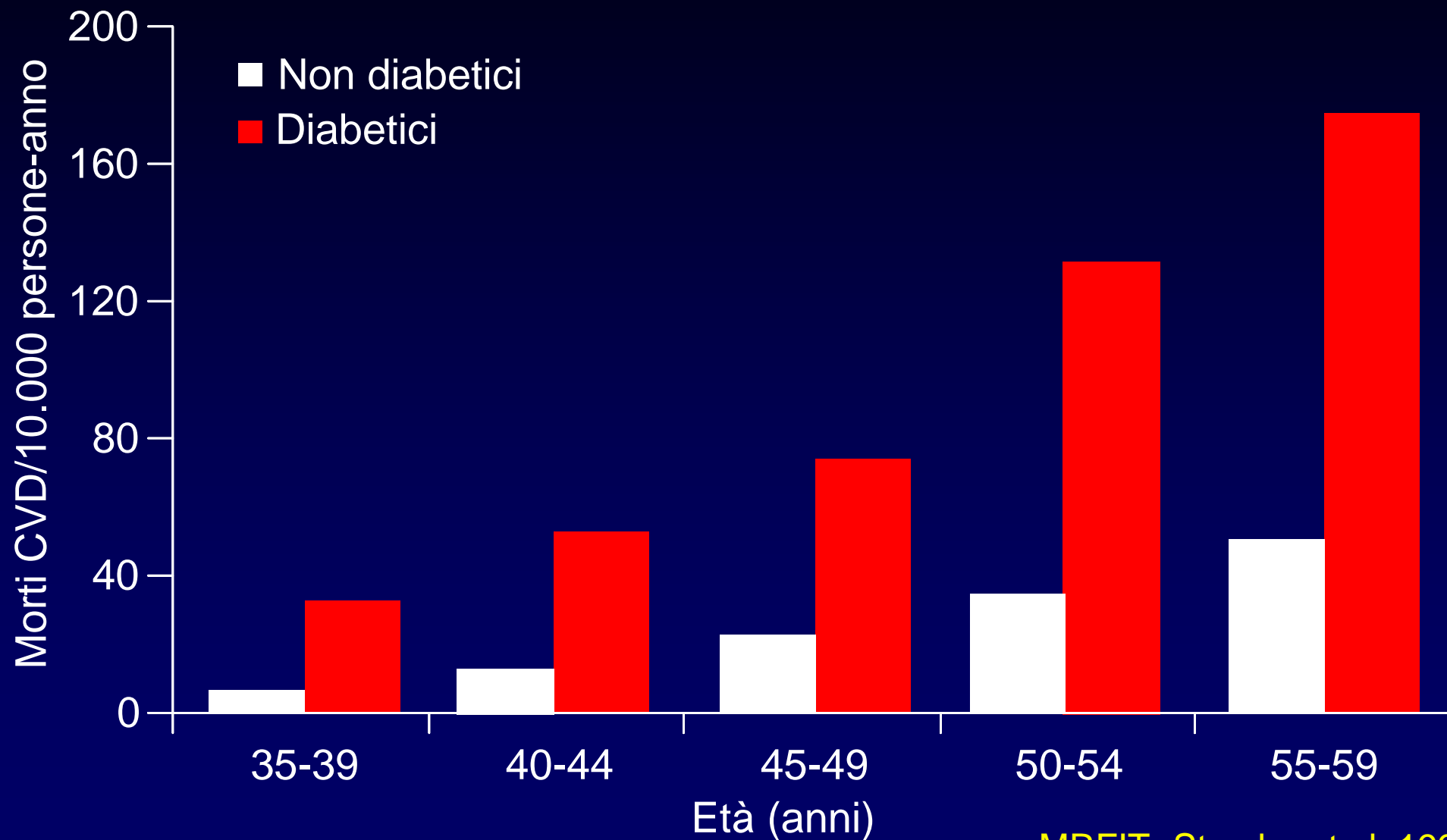


(Ford et al, JAMA 2002)

SINDROME METABOLICA E ATEROSCLEROSI

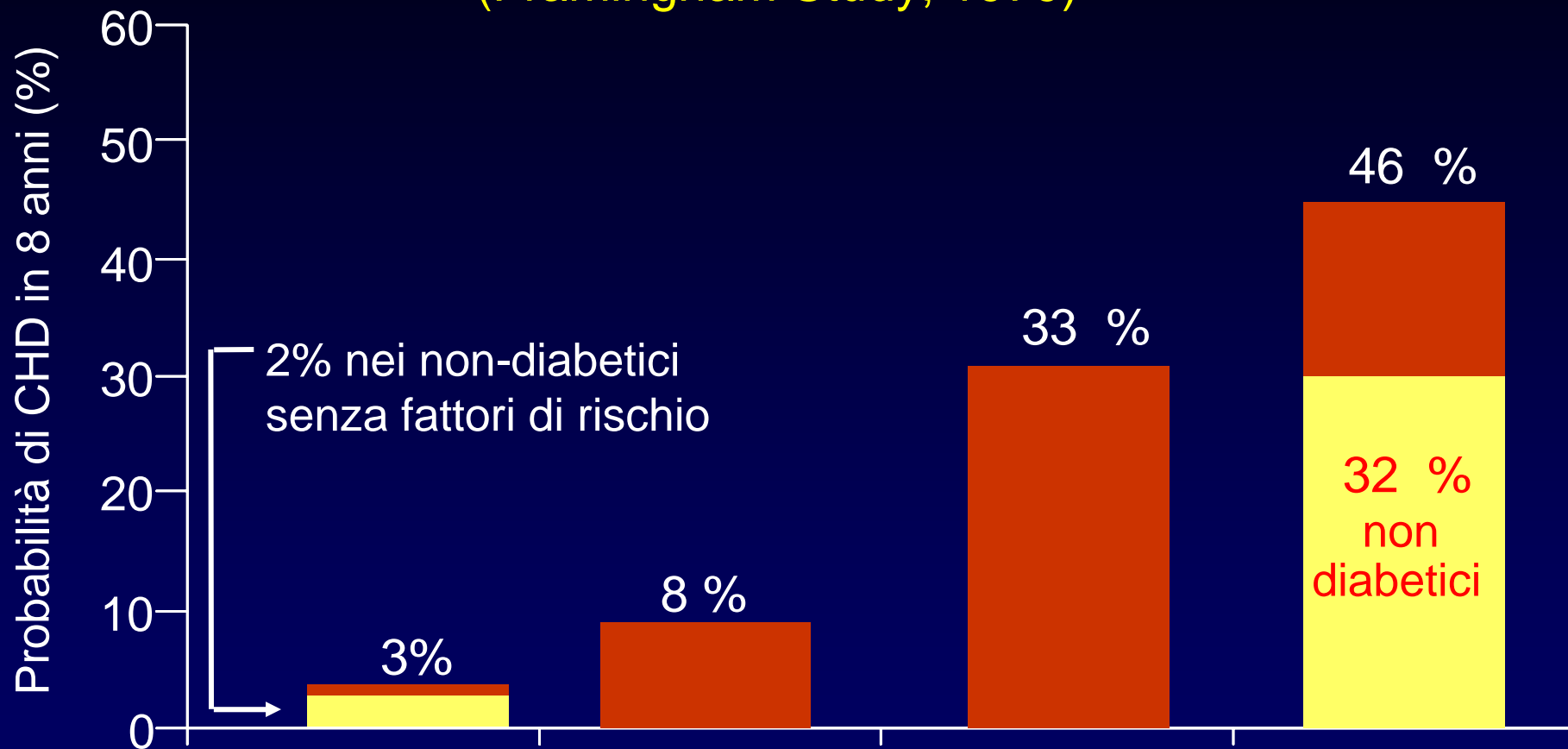


TASSI DI MORTALITA' CVD NELLE DIVERSE CLASSI DI ETA' IN MASCHI CON E SENZA DIABETE



MRFIT- Stamler et al, 1993

RISCHIO E FATTORI DI RISCHIO PER MALATTIE CARDIOVASCOLARI IN MASCHI DIABETICI DI ETA' >40 anni (Framingham Study, 1979)



Fumo	-	-	-	+
P.A. sistolica	135	195	195	195
Colesterolo	185	185	336	336

PREVALENZA DELLA NEUROPATIA DIABETICA CLINICAMENTE MANIFESTA

	Alla diagnosi	Dopo 20 anni
Tipo 1	0%	>50%
Tipo 2	5-10%	>50%

NEUROPATIA DIABETICA AUTONOMICA TURBE DELLA CONTROREGOLAZIONE

- Ipoglicemie inavvertite
- Ipoglicemie protratte

NEUROPATIA DIABETICA AUTONOMICA

SEGNI E SINTOMI CARDIOVASCOLARI

- Tachicardia fissa
- Ipotensione ortostatica
- Infarto indolore
- Arresto cardiaco

Linee guida per la cura del diabete

- Automonitoraggio della glicemia (con frequenza personalizzata), eventuale controllo della chetonuria
- Periodici controlli della emoglobina glicata
- Educazione terapeutica
- Educazione alimentare e terapia dietetica
- Esame oculistico
- Esame dei piedi
- Screening per la nefropatia diabetica
- Screening vascolare
- Controllo della pressione arteriosa
- Controllo colesterolo totale e HDL, trigliceridi

Raccomandazioni dietetiche per tutte le persone con diabete

- Proteine: ~10-20% delle calorie totali
- Grassi saturi: <10% delle calorie totali
- Grassi monoinsaturi: ~ 10% delle calorie totali
- Grassi poliinsaturi: \leq 10% delle calorie totali
- Carboidrati complessi: ~ 55% delle calorie totali
- L'uso di dolcificanti calorici (zucchero, miele, etc.) è sconsigliato, ma non proibito
- Fibre: 20-35 g/die; Sodio: <3 g/die
- Colesterolo: \leq 300 mg/die
- Alcool (vino o birra) : uso moderato ai pasti

TERAPIA FARMACOLOGICA DEL DIABETE

- Insulina*
- Altri ipoglicemizzanti
 - stimolanti la secrezione insulinica*
 - sensibilizzanti all'azione insulinica
 - interferenti con l'assorbimento intestinale dei carboidrati

*: *possono causare ipoglicemia*