

# 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)



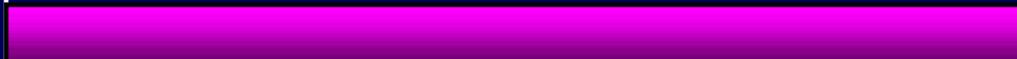
ATP-CP

**Sforzo prolungato**  
(scatto)



ATP-CP + Glicolisi anaerobia

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



Ciclo di Krebs

**Resistenza aerobica**  
(fondo)



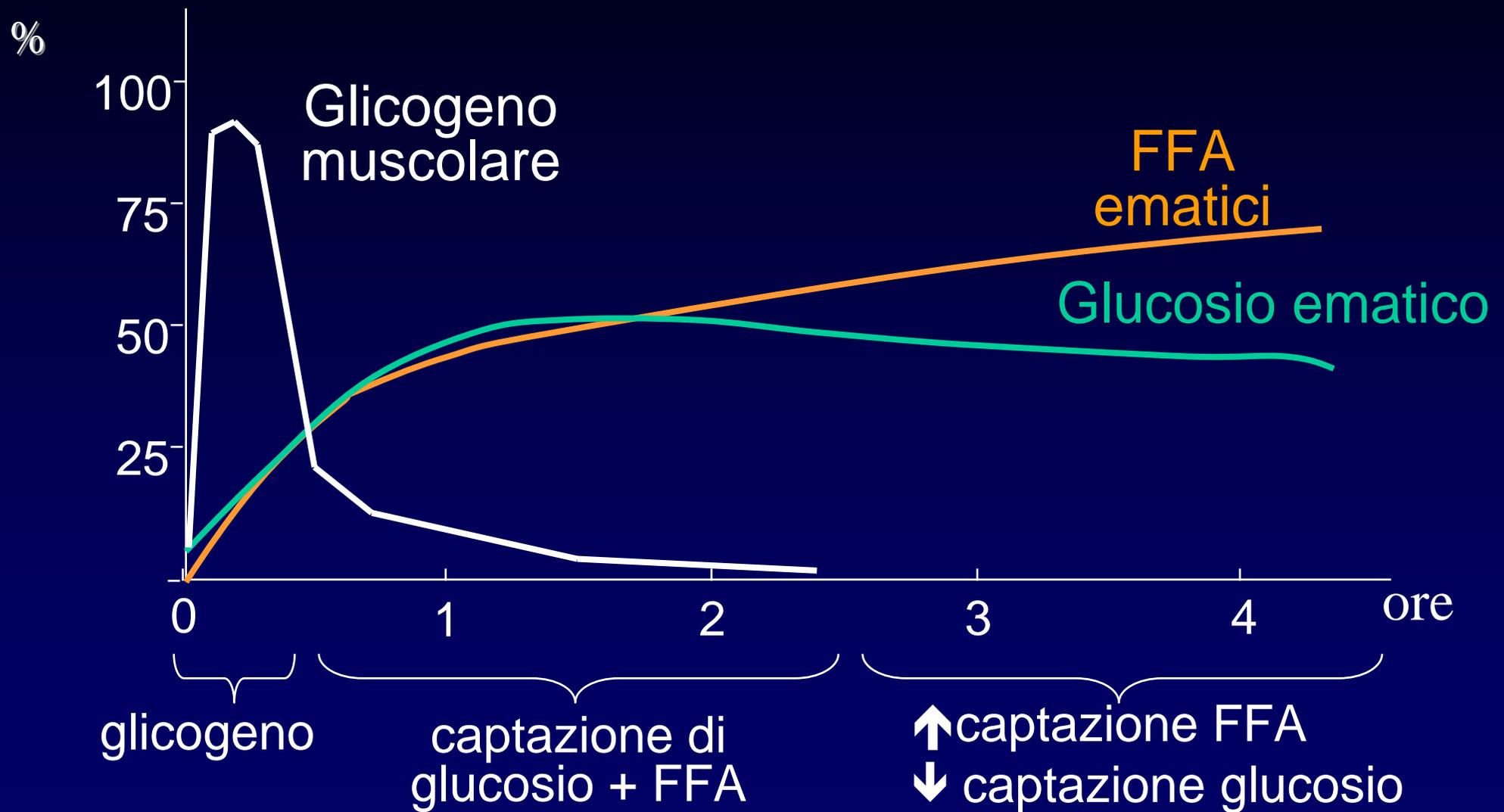
**Sistemi non-ossidativi**  
a brevissimo/breve termine

**Sistema aerobico-ossidativo**  
a medio/lungo termine

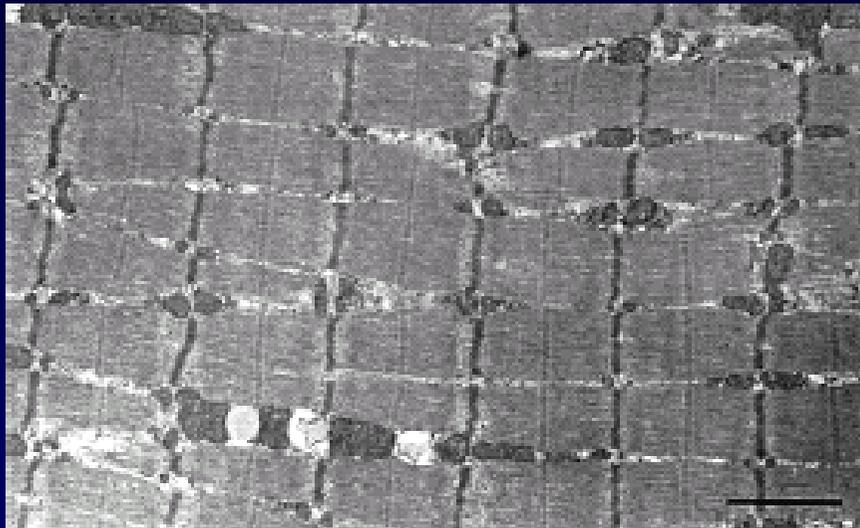
# UTILIZZAZIONE DEI SUBSTRATI IN RAPPORTO ALLE CARATTERISTICHE DELL'ESERCIZIO FISICO

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

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

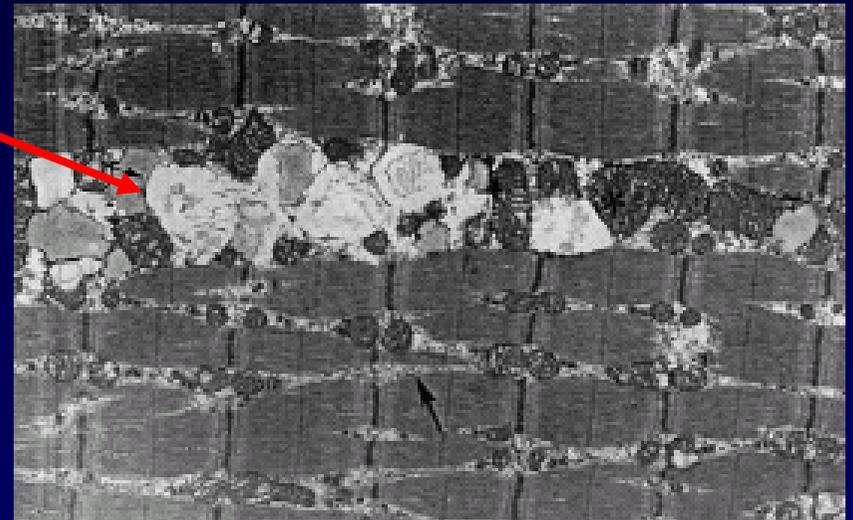


# Ultrastruttura del muscolo striato nel soggetto non diabetico e in quello con diabete tipo 2



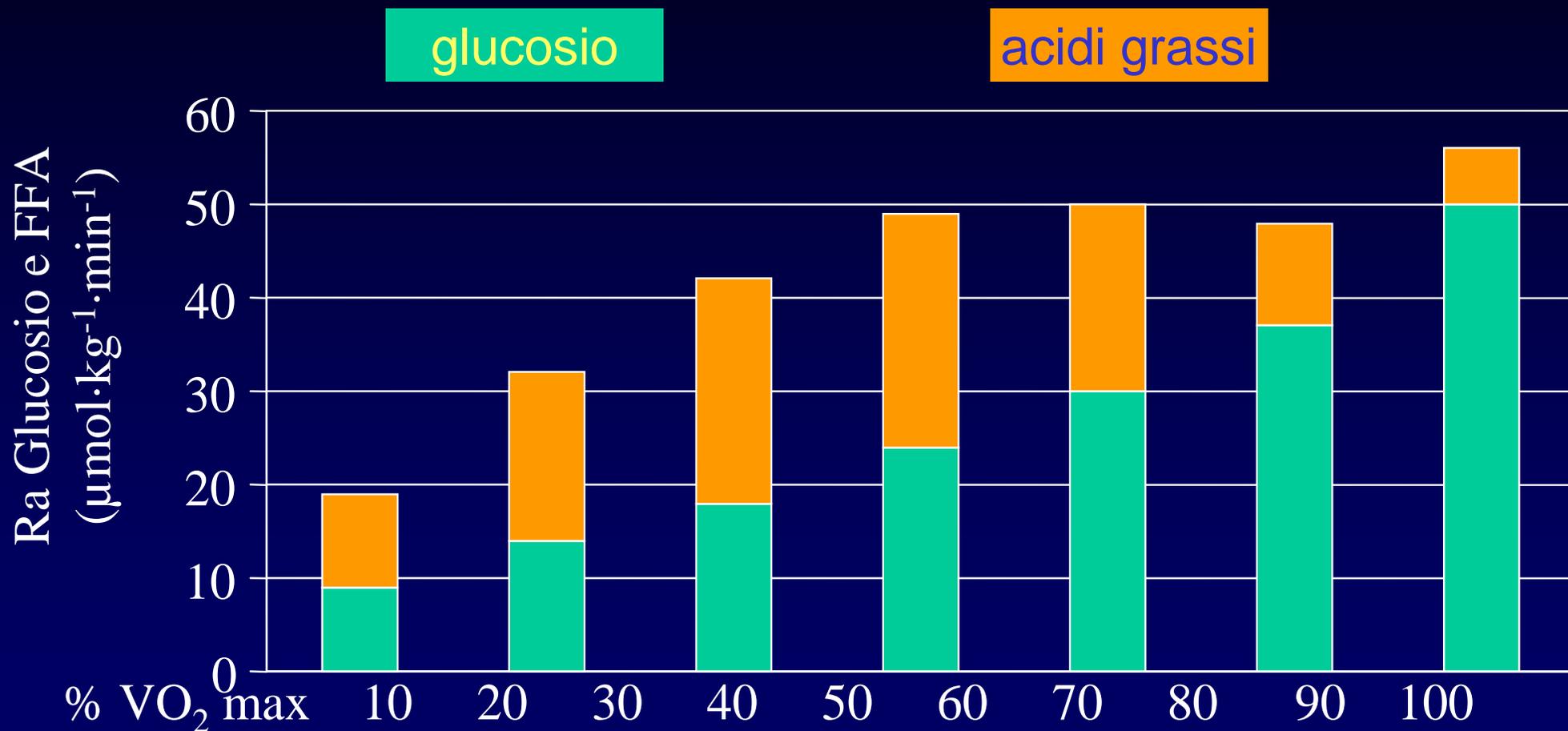
normale

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

FEGATO

TESSUTO ADIPOSO

FFA

GLICEMIA

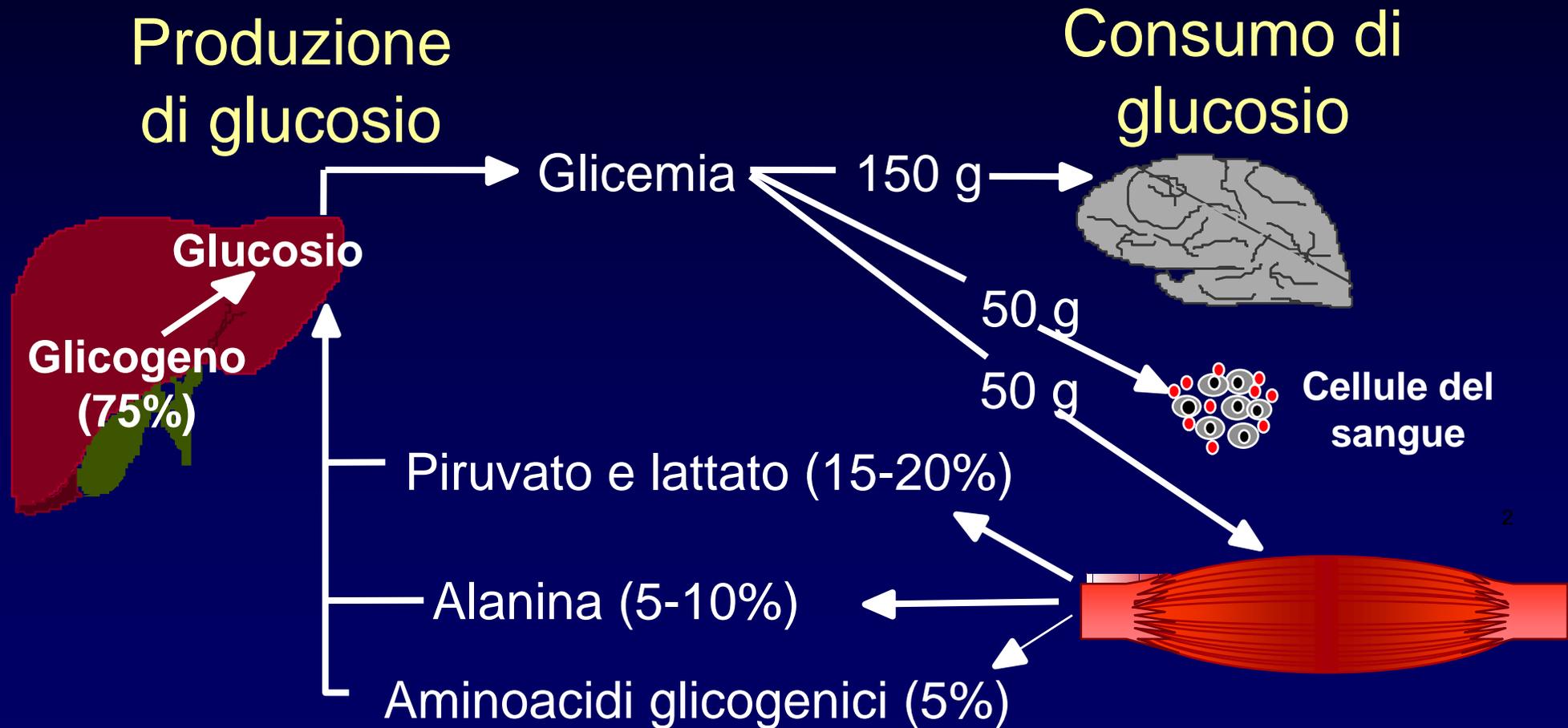
MUSCOLO

CERVELLO

LIBERAZIONE  
GLUCOSIO

CAPTAZIONE  
GLUCOSIO

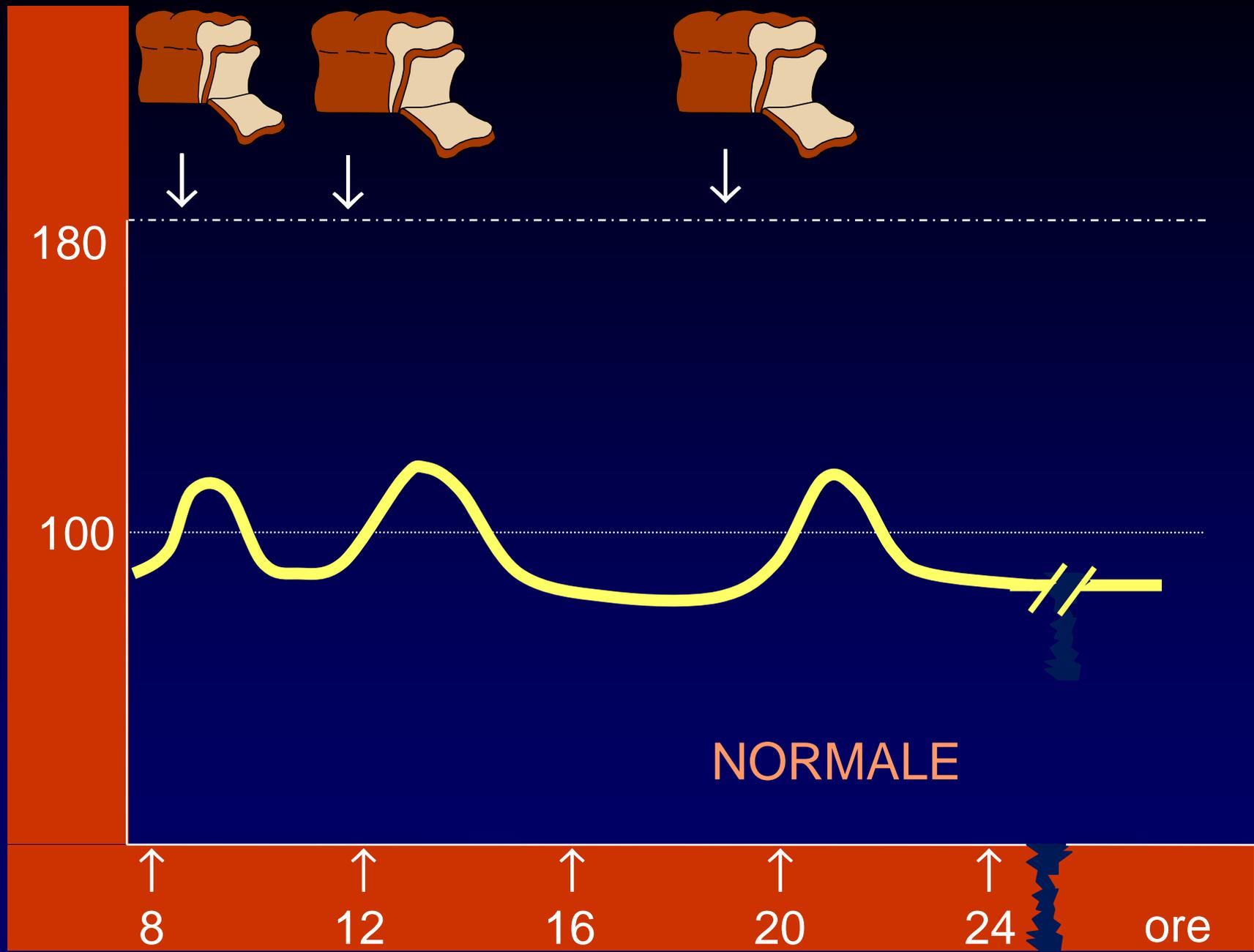
# BILANCIO DEL GLUCOSIO NELL'UOMO A DIGIUNO E A RIPOSO



# REGOLAZIONE INSULINICA DELL'UTILIZZO DI GLUCOSIO

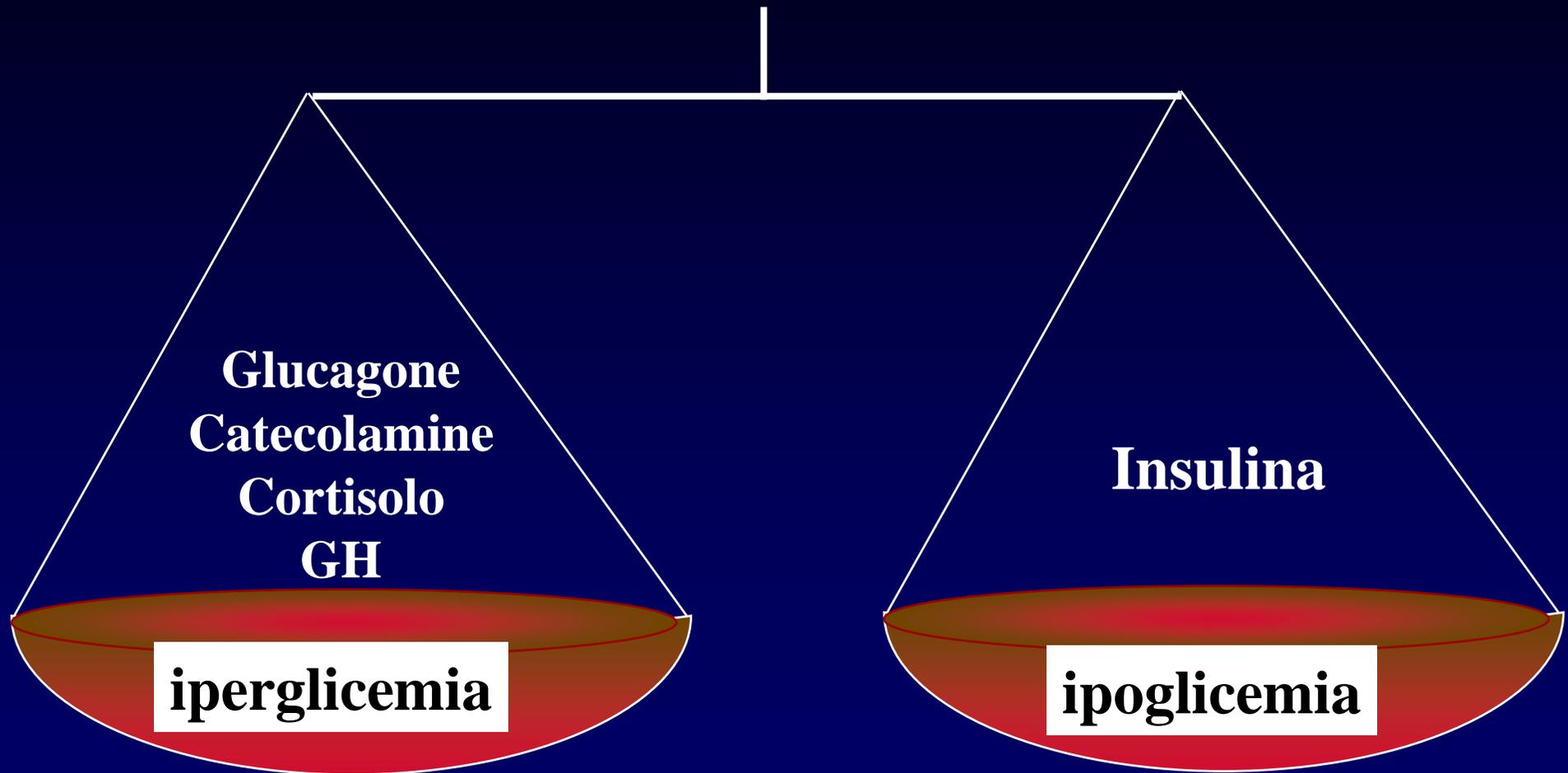
- Tessuti **insulinodipendenti** (muscolo, grasso, fegato):  
tessuti di deposito, possono utilizzare glucosio solo in presenza di insulina
- Tessuti **non insulinodipendenti** (sistema nervoso, globuli rossi):  
tessuti vitali, utilizzano glucosio anche in assenza di insulina

Glicemia (mg/dl)



NORMALE

# Principali ormoni coinvolti nell'omeostasi glicemica



# DIABETE MELLITO

## DEFINIZIONE

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

- a digiuno  $\geq 126$  mg/dl
- 2h dopo OGTT  $\geq 200$  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 $\geq 126$ Digiuno $< 126$ ma 2-h OGTT $\geq 200$
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  $\beta$ -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

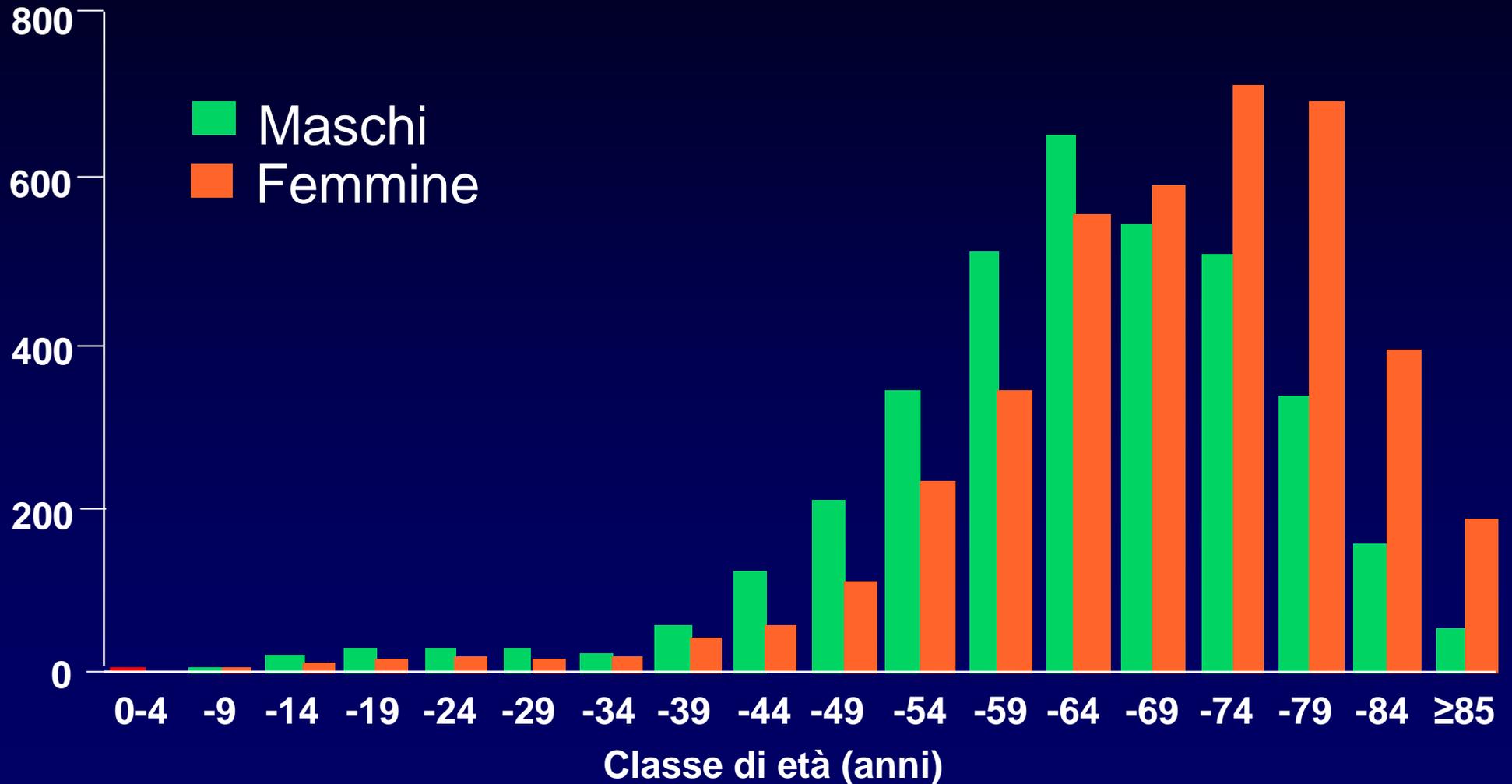


# Diabetici (milioni)

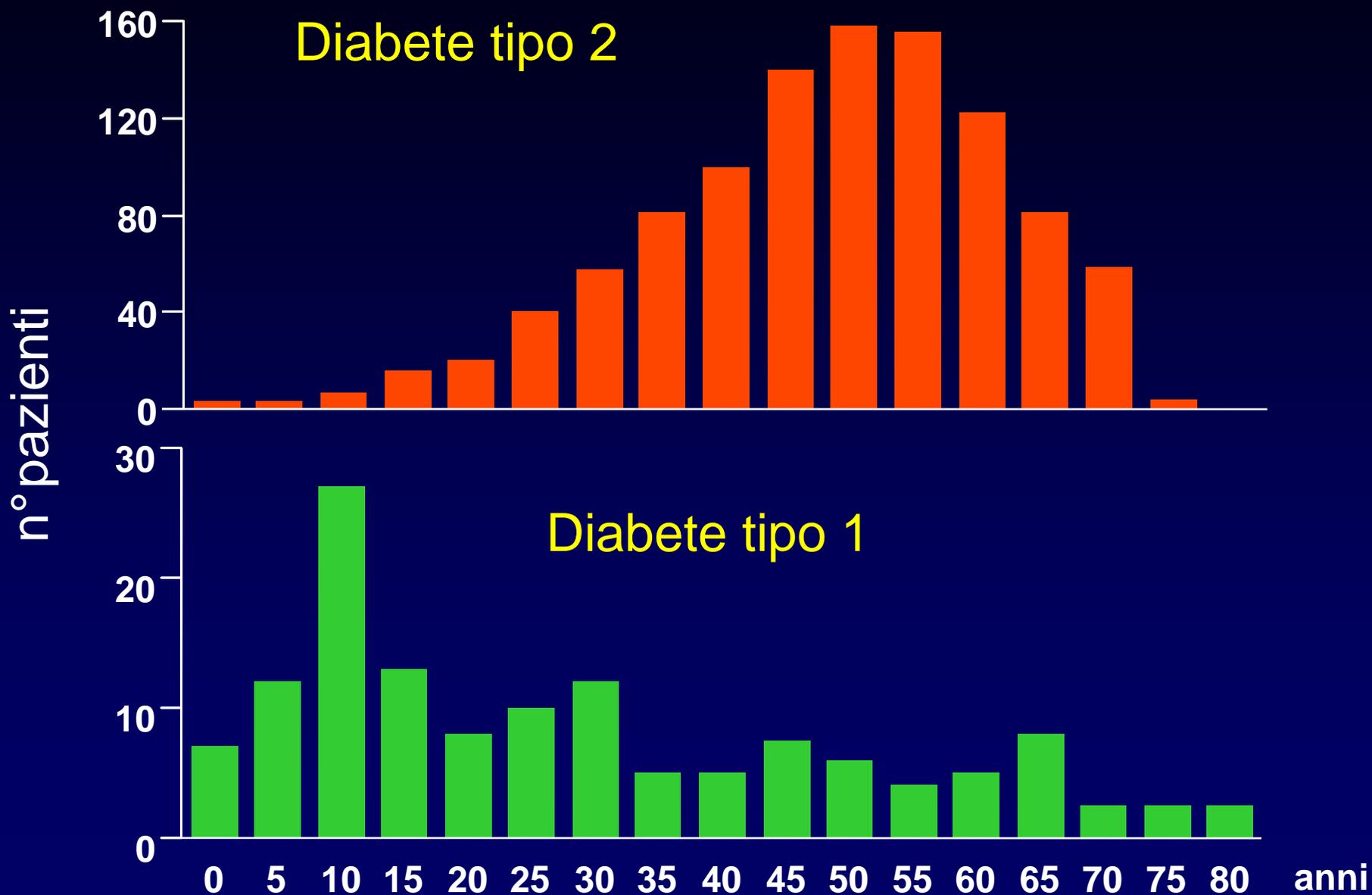


# Verona Diabetes Study

## DISTRIBUZIONE PER SESSO E PER ETA' 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)

---

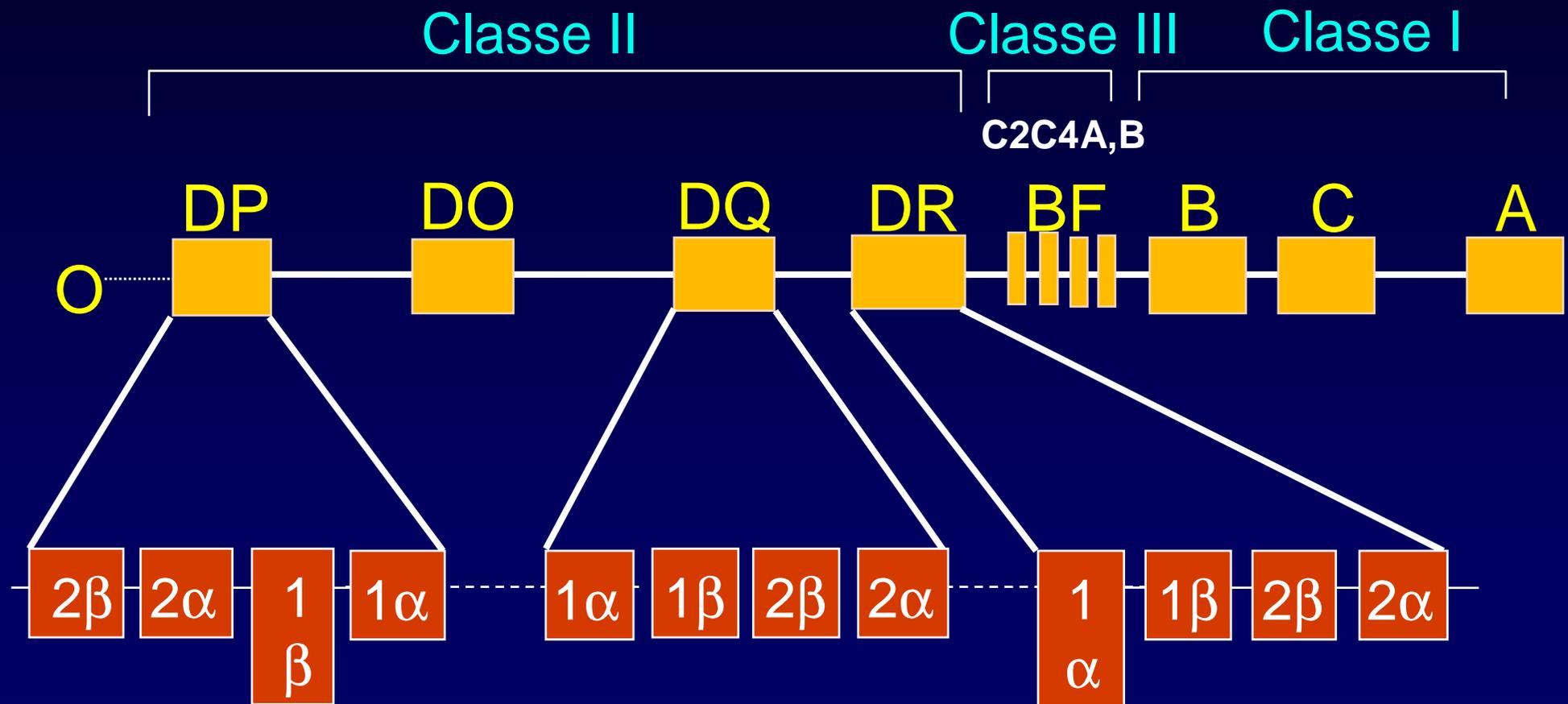
Tipo 1 ~1.000

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%

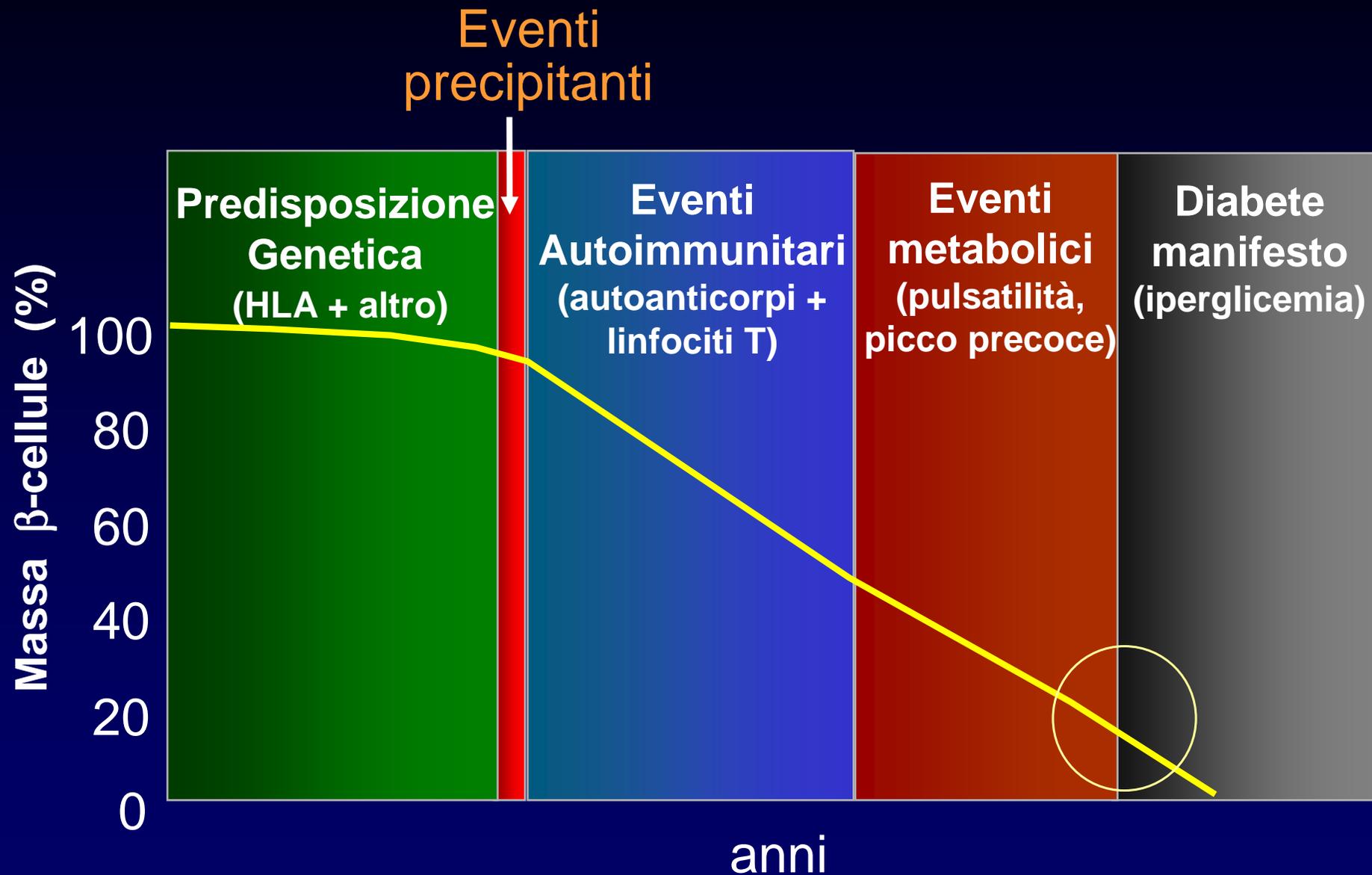
# EZIOPATOGENESI DEL DIABETE TIPO 1

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

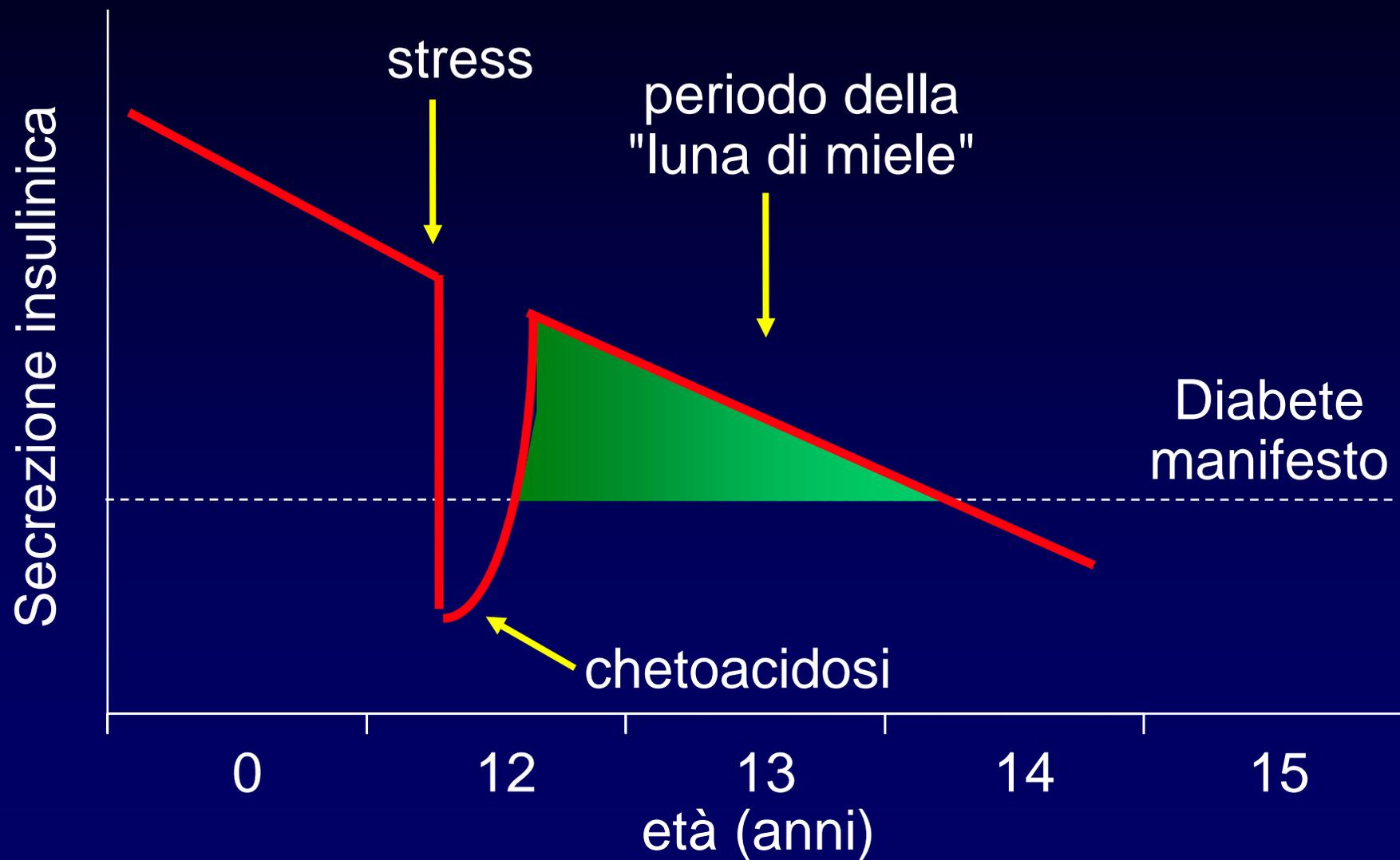
↓  
autoimmunità

↓  
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

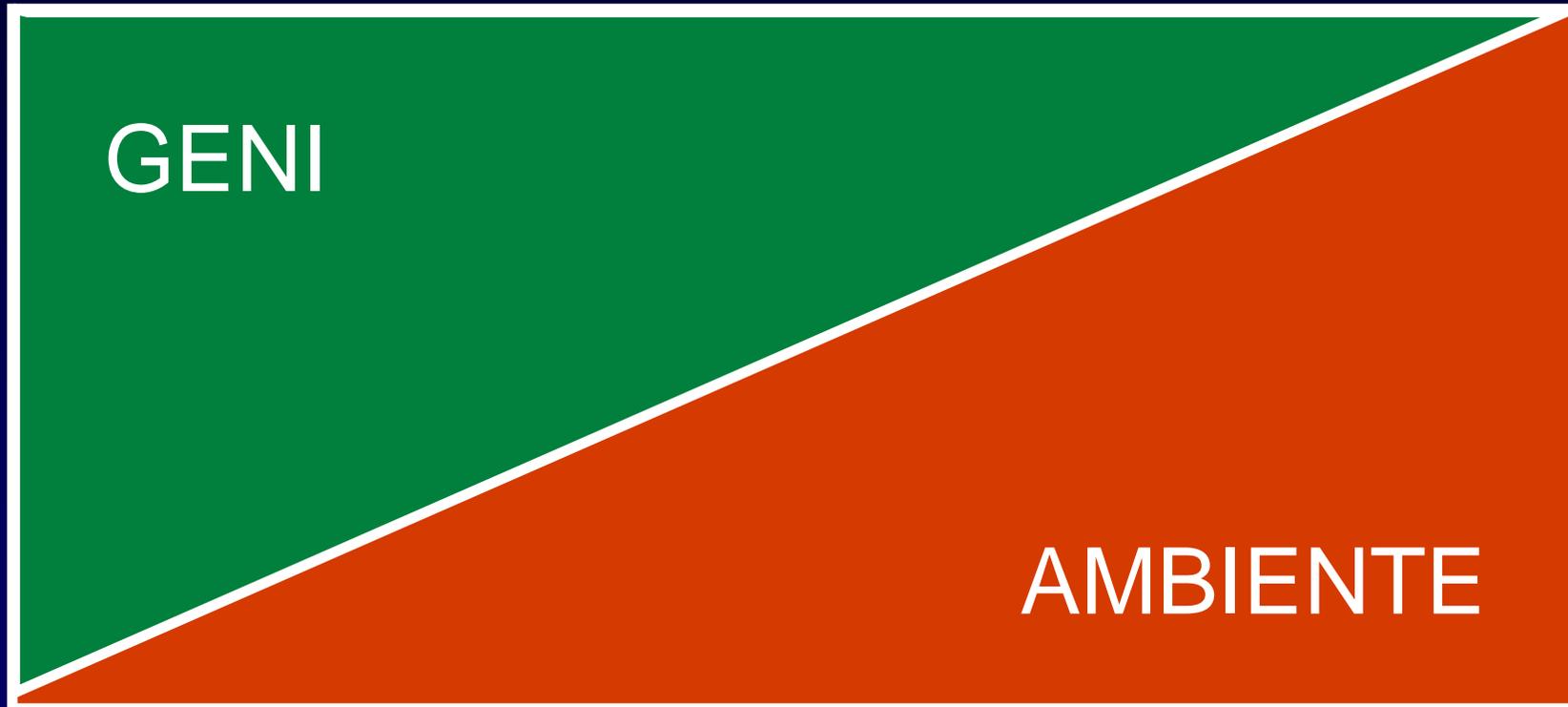
<b>Causa</b>	<b>Meccanismo</b>	<b>Conseguenze cliniche</b>
<b>Iperglicemia</b>	perdita di glucosio e acqua con le urine  abbondanza di glucosio extracellulare  ? ? ?	poliuria, polidipsia, disidratazione, alterazioni del sensorio  Infezioni (genitali!), disturbi transitori della vista  complicanze croniche
<b>Difetto di insulina</b>	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 $\alpha$  (cromosoma 20q)
- Mody 2: Glucochinasi (cromosoma 7p)
- Mody 3: HNF 1 $\alpha$  (cromosoma 12q)
- Mody 4: Insulin protein factor 1 (IDX 1)
- Mody 5: HNF 1 $\beta$
- Mutazioni mitocondriali

# PATOGENESI DEL DIABETE TIPO 2

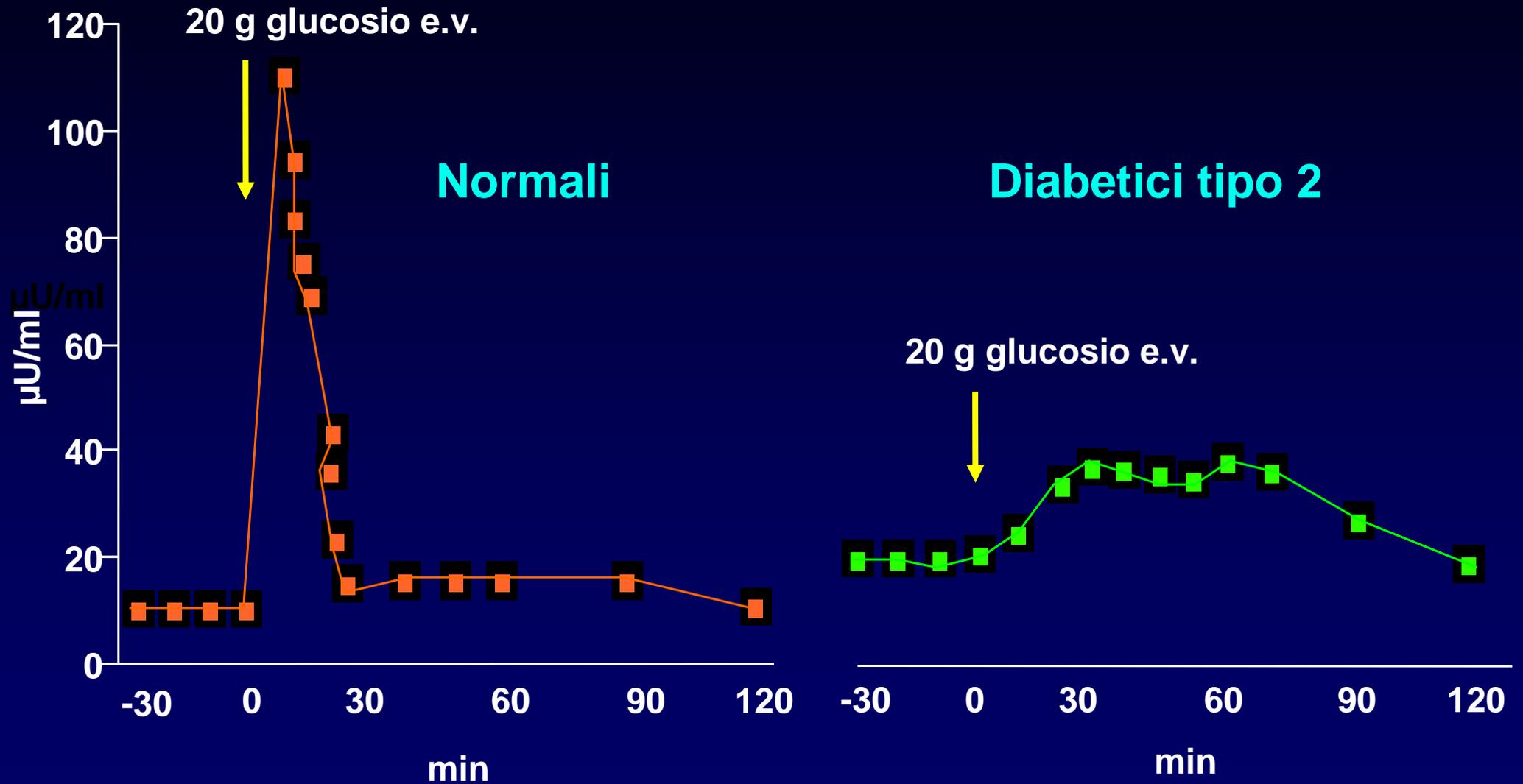
Insulinoresistenza

deficit  $\beta$ -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

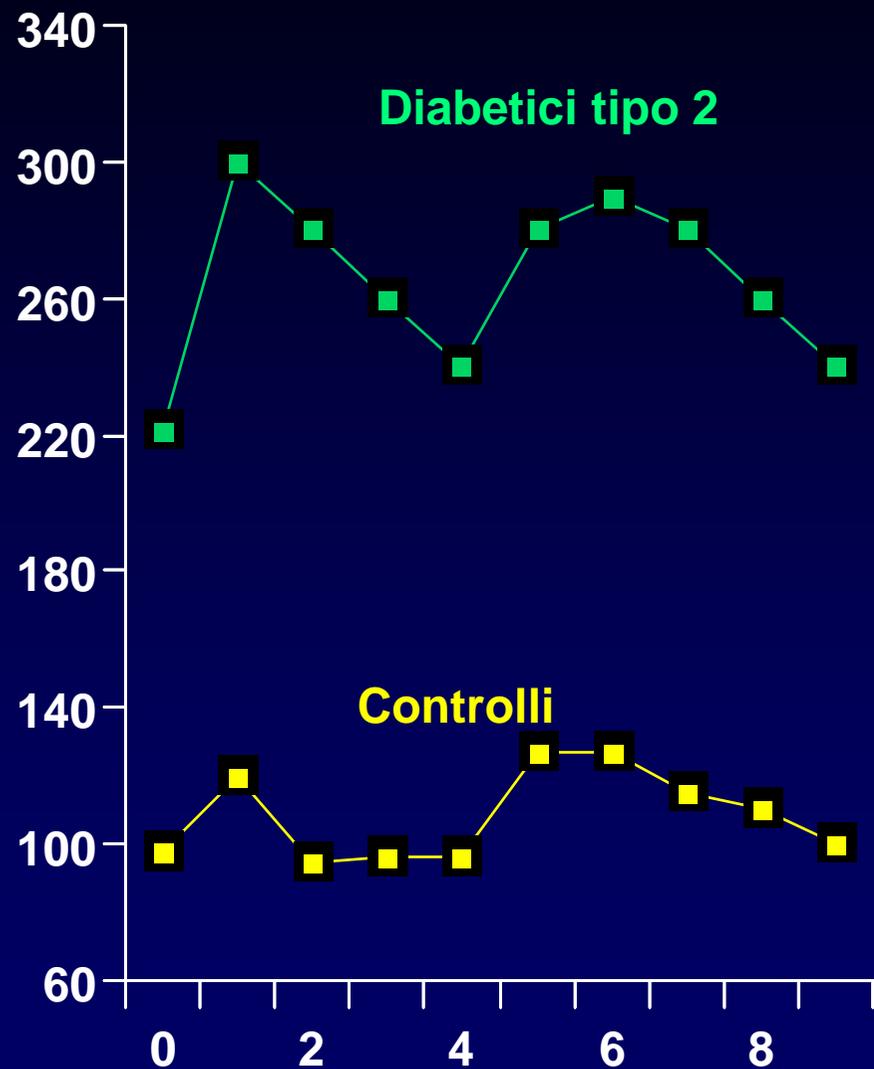
Condizione clinica in cui l'insulina esercita un effetto biologico inferiore al normale

# METODI PER MISURARE L'INSULINORESISTENZA

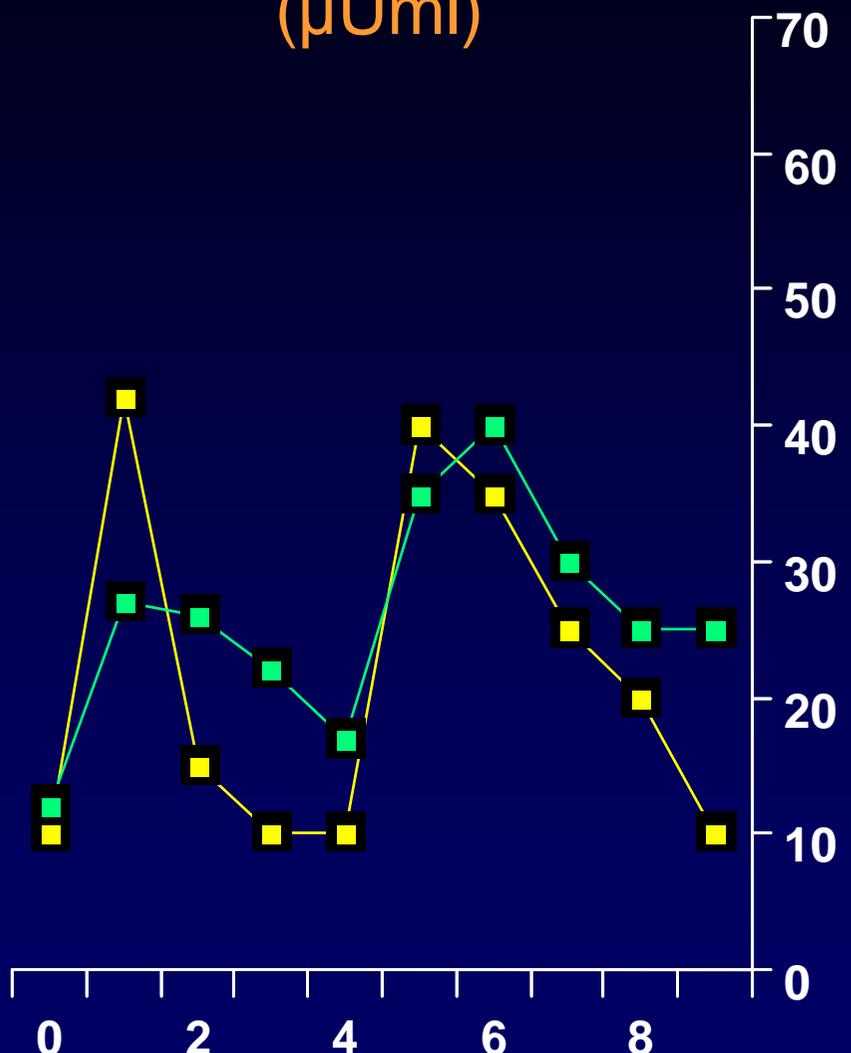
---

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

# GLICEMIA (mg/dl)



# INSULINEMIA (μU/ml)



tempo (ore)

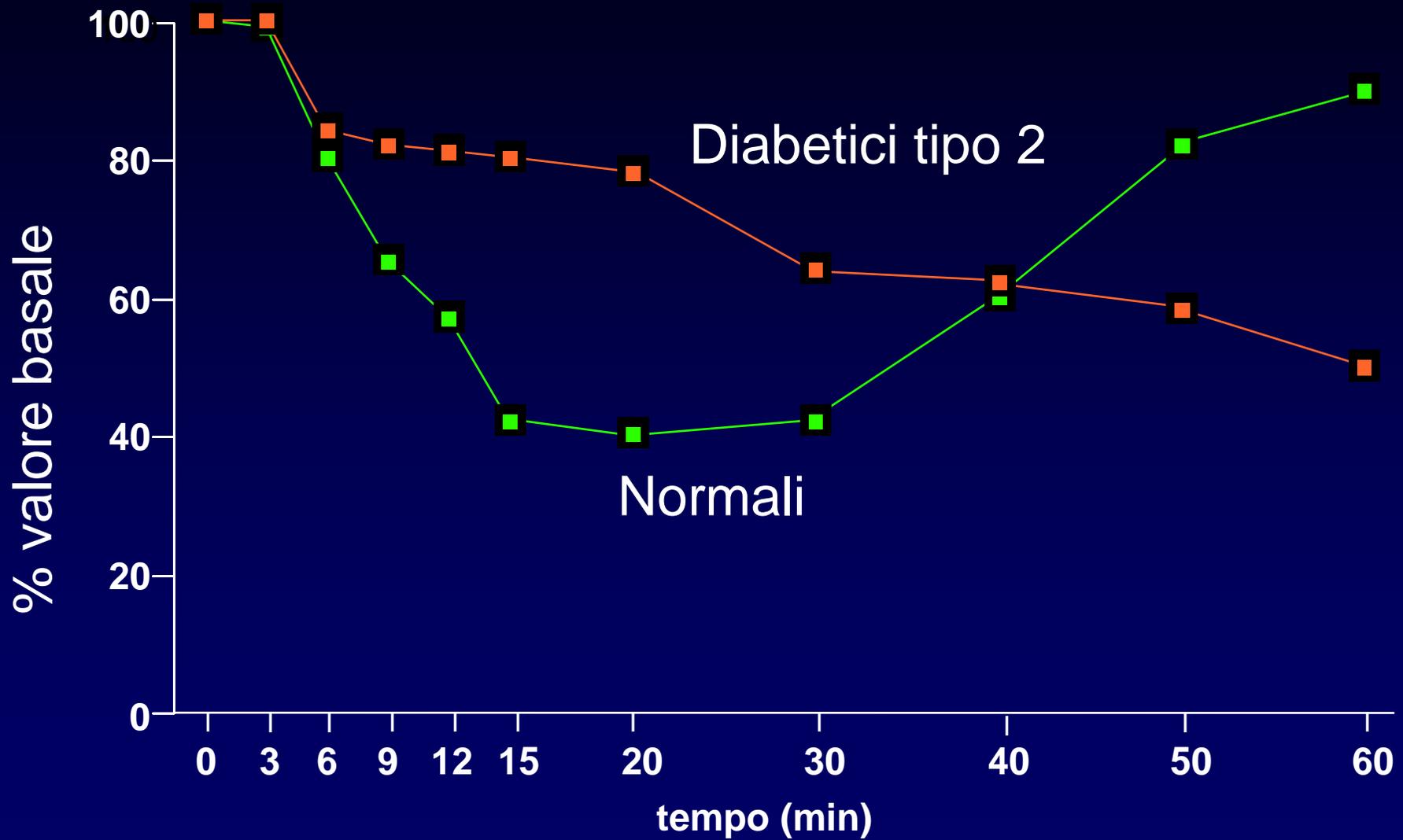
# Stima della sensibilità insulinica con l'HOMA (Homeostasis Model Assessment)

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

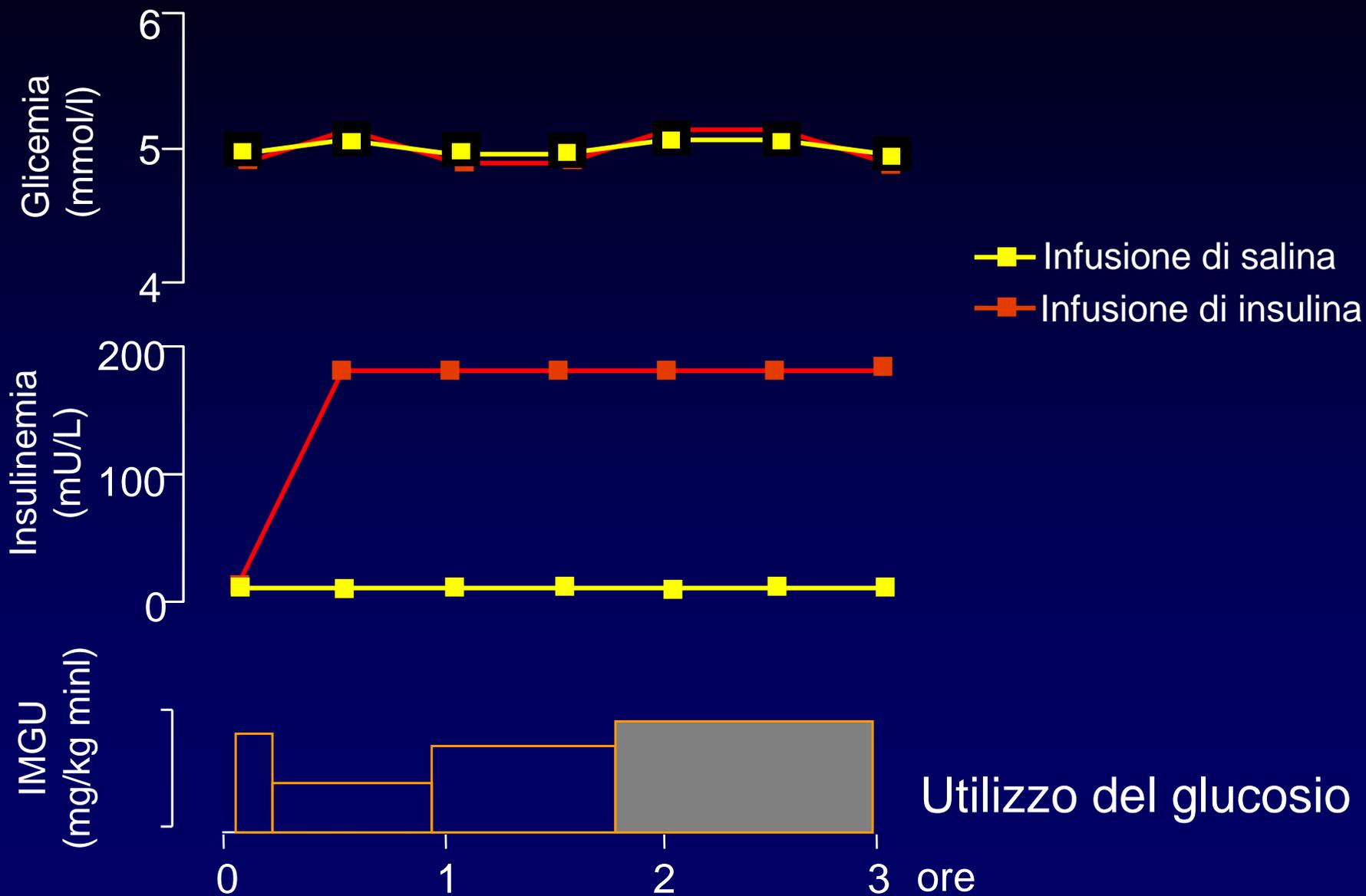
$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Glicemia a digiuno} \times \text{Insulina a digiuno}}{22.5}$$

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

# DECREMENTO GLICEMICO DOPO INSULINA E.V.



# Clamp euglicemico

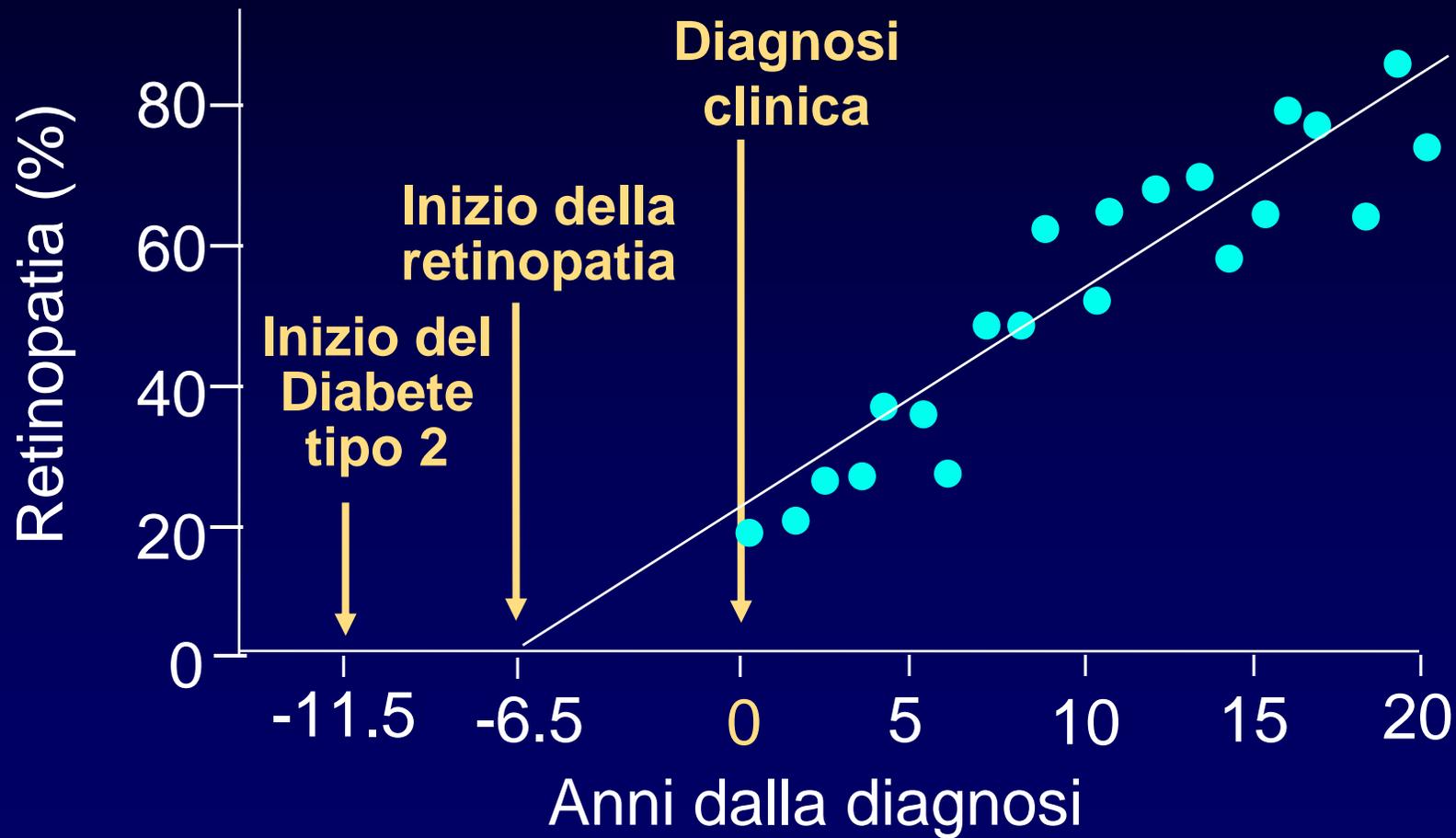


# SINTOMI E SEGNI DEL DIABETE TIPO 2

## 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<sup>+</sup>,P)
- Disidratazione

# CHETOACIDOSI DIABETICA

## Patogenesi

- Carezza 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

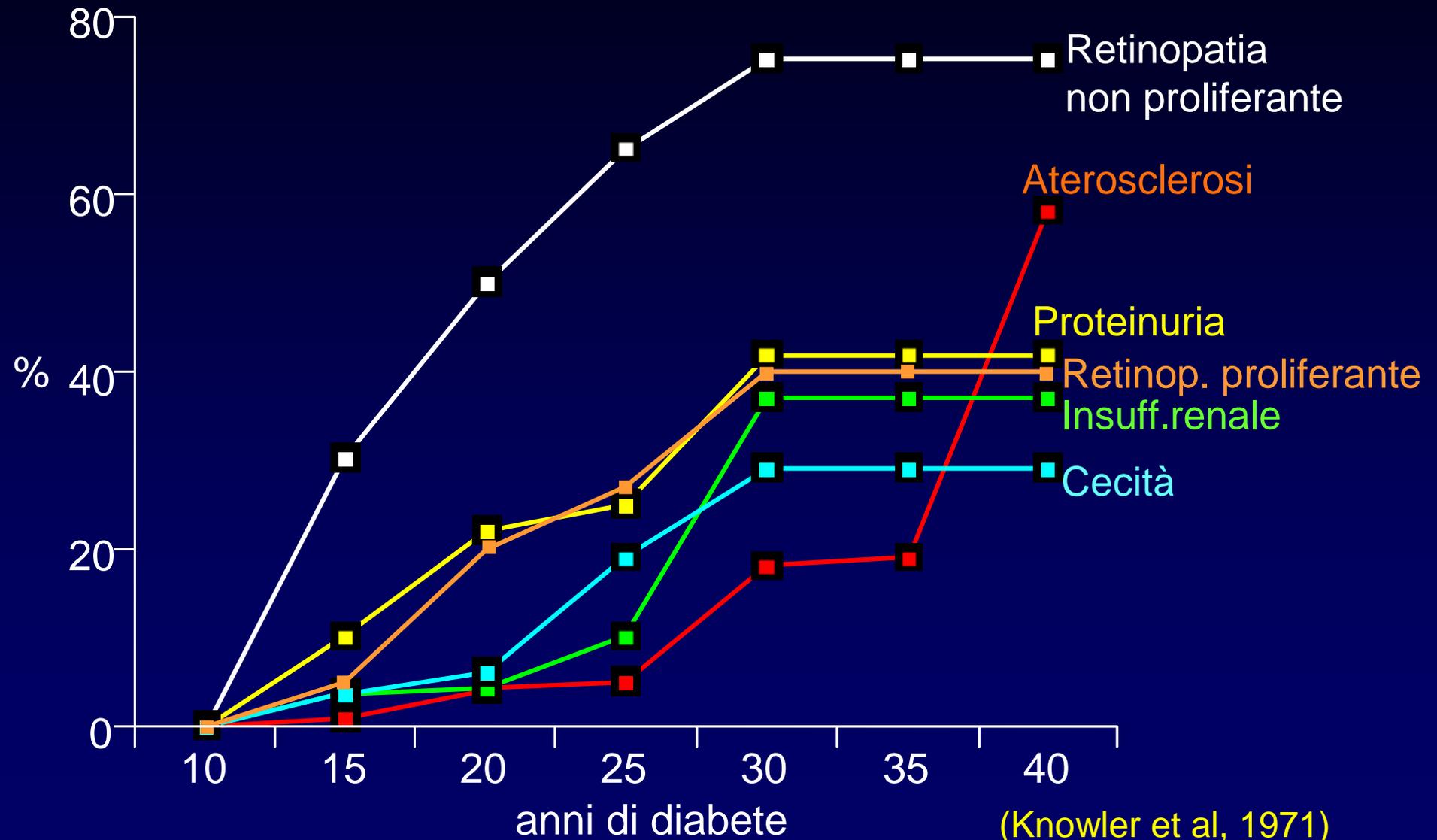
## Macroangiopatia

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

## Neuropatia

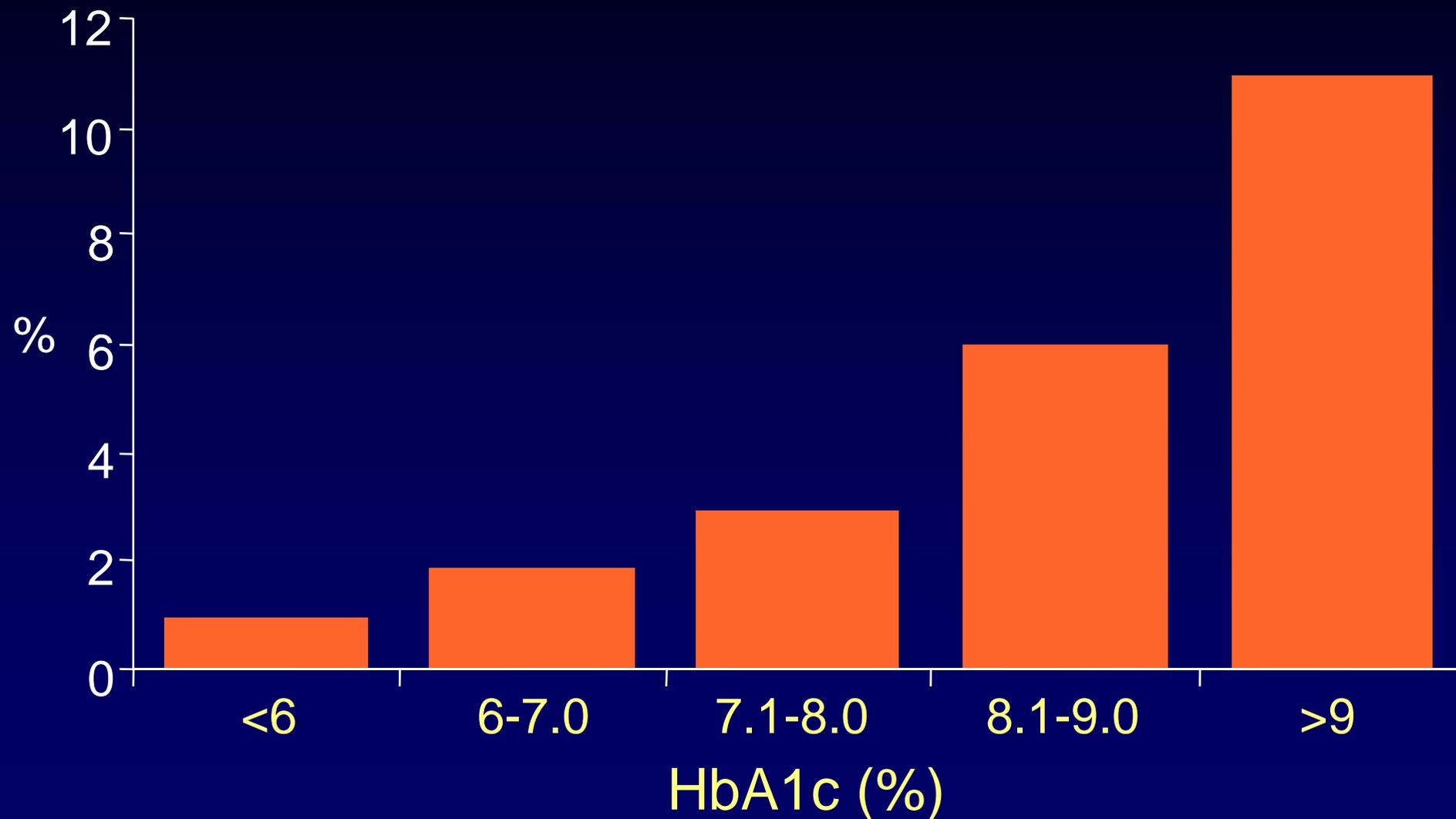
- sensitiva (dolori e perdita di sensibilità)
- motoria (paralisi, atrofia muscolare)
- autonoma (gastroparesi, impotenza, vescica paralitica, ipotensione ortostatica, aritmie cardiache, morte improvvisa, piede diabetico, etc.)

# RISCHIO CUMULATIVO DI COMPLICANZE NEL DIABETE TIPO 1

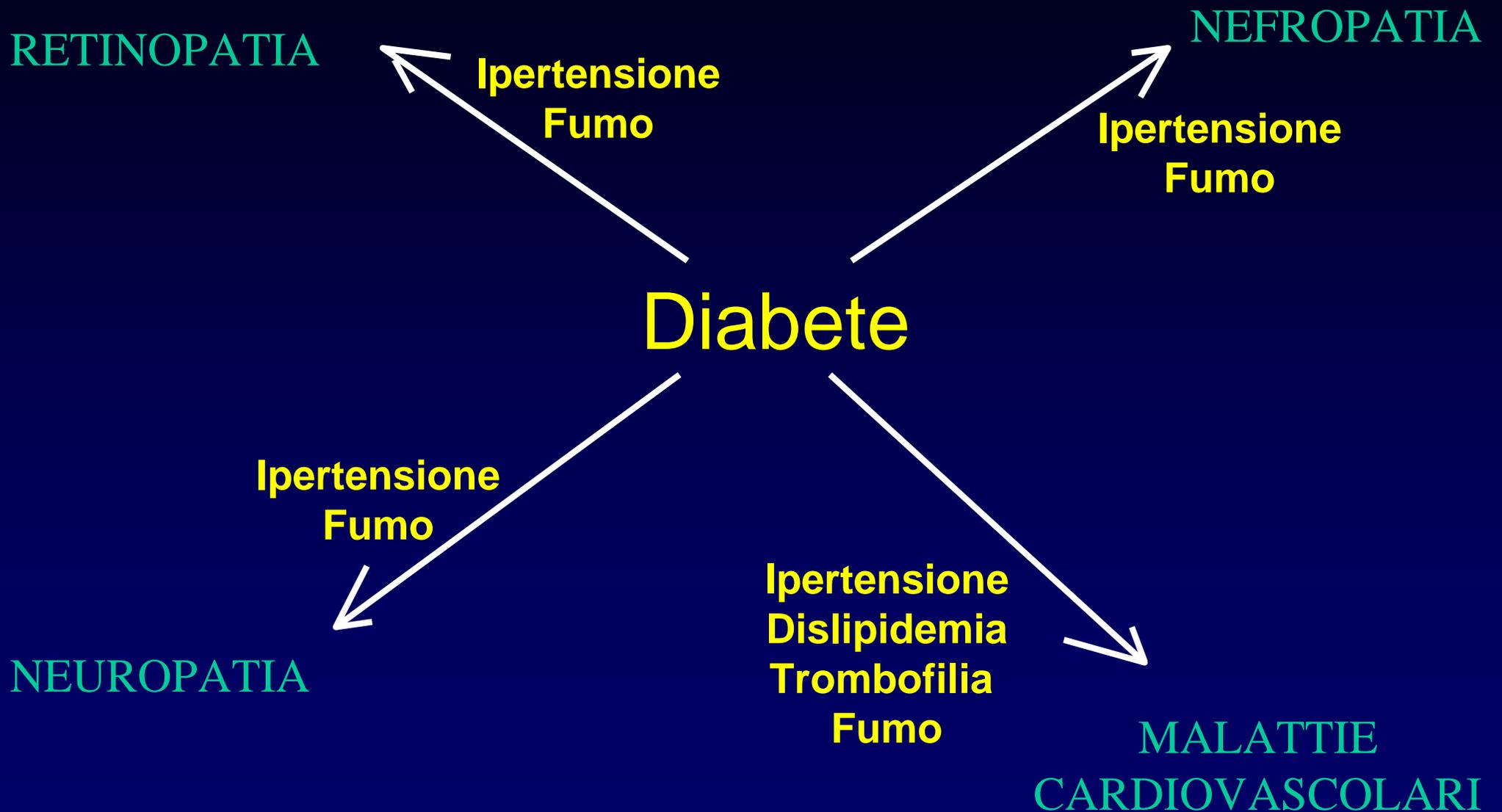


La gravità e la frequenza delle complicanze del diabete sono proporzionali alla gravità dell'alterazione metabolica (iperglicemia)

# 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

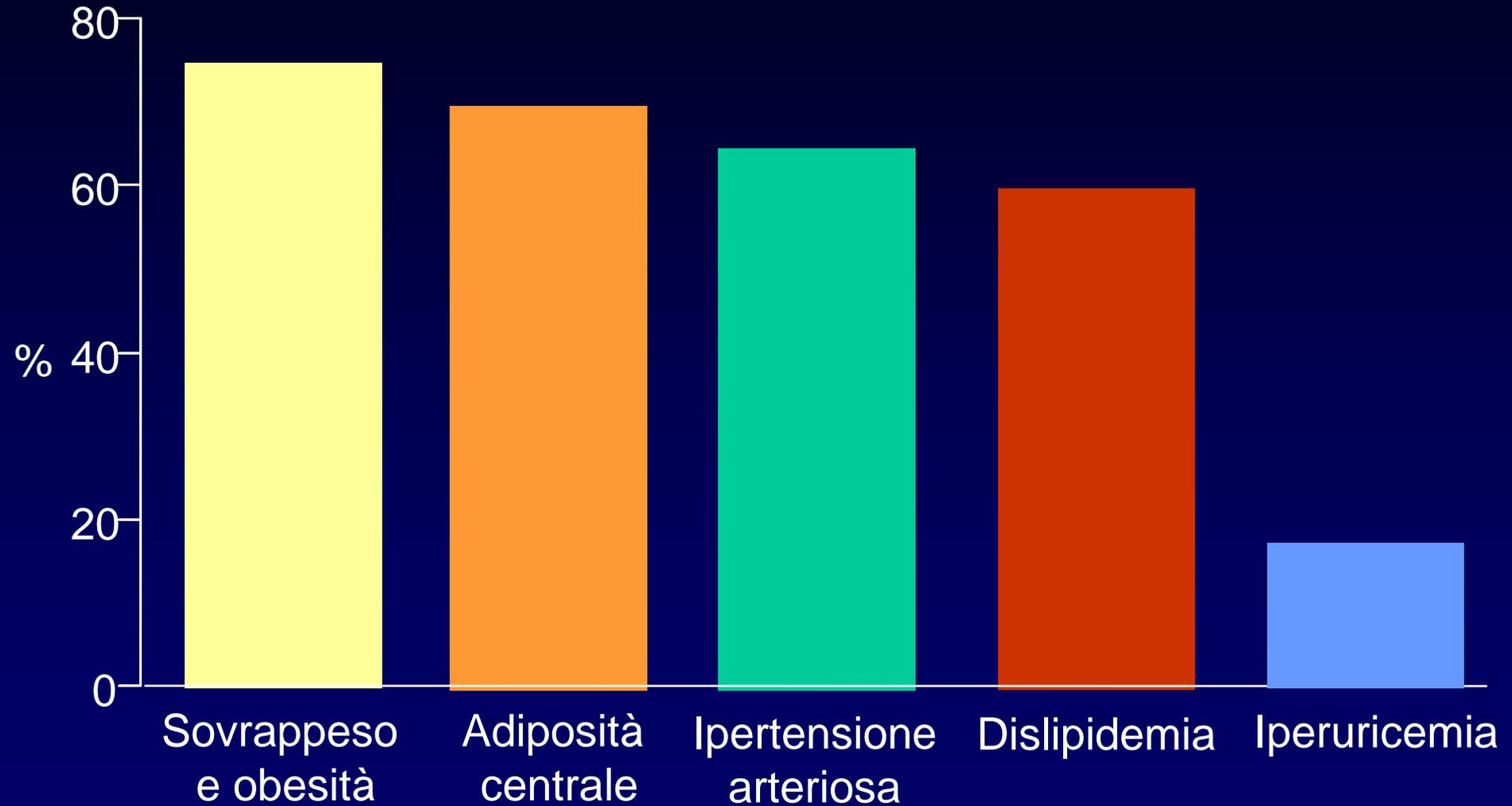
	Alla diagnosi	Dopo 20 anni di malattia	
		Background	Proliferante
Tipo 1	0%	45-50%	50-55%
Tipo 2	15-20%	70-80%	15-20%

# MACROANGIOPATIA DIABETICA

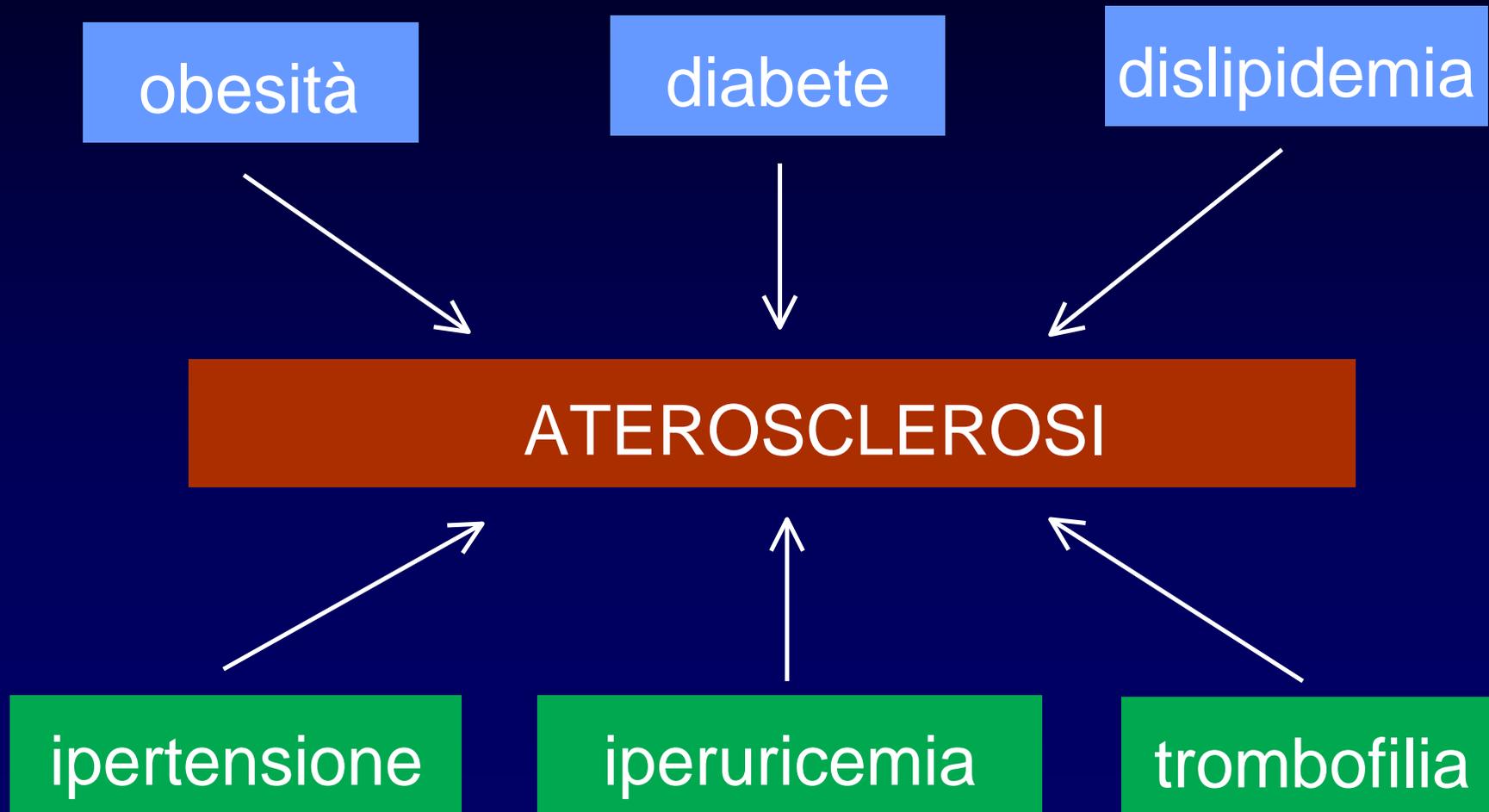
Malattia	Rischio aterogeno
Diabete tipo 1	+ + - -
Diabete tipo 2	+ + + +

# 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

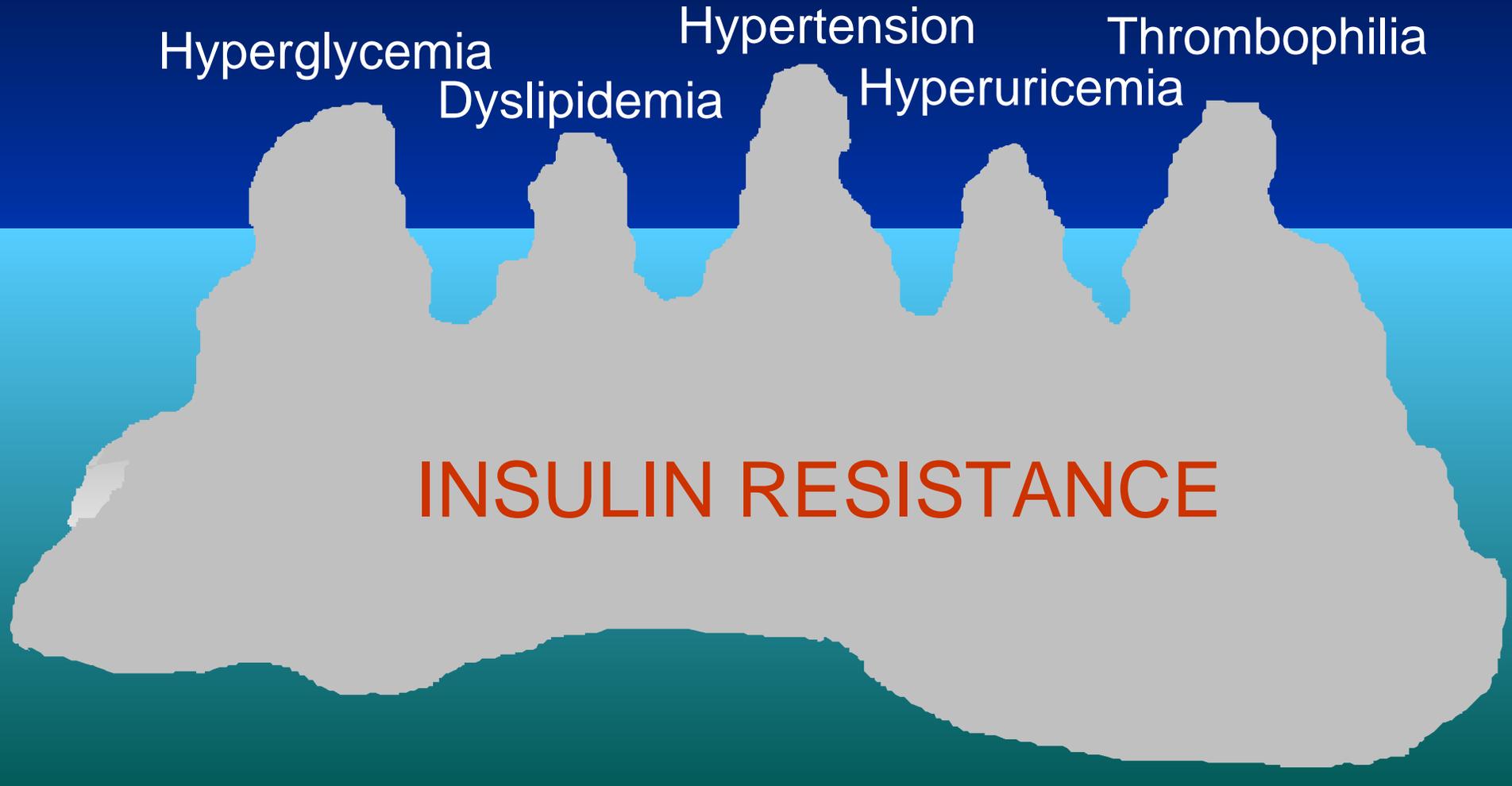
Hypertension

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)

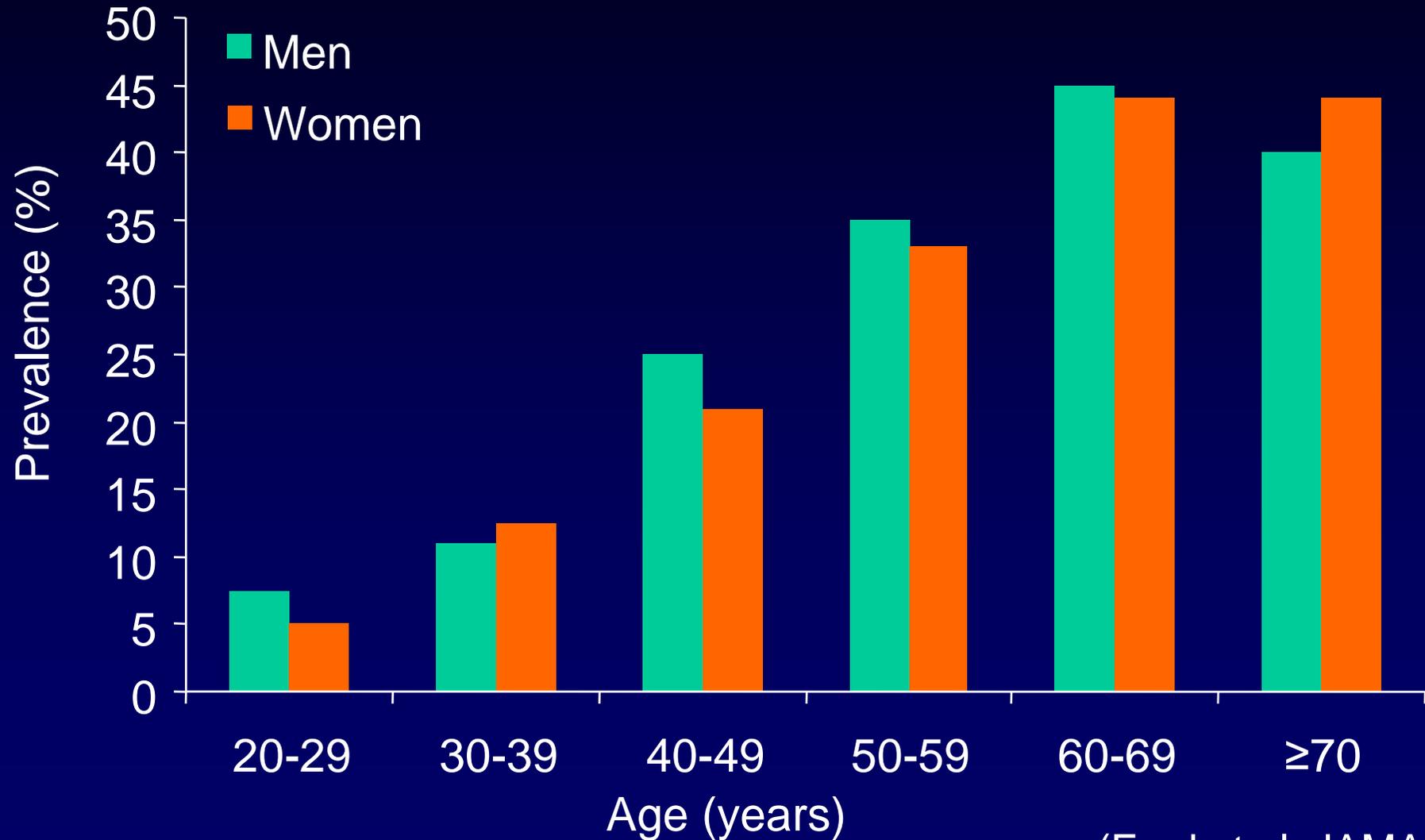
Criteria Diagnostici della Sindrome Metabolica

Tre o più alterazioni fra le seguenti:

- Glicemia a digiuno  $\geq 100$  mg/dl
- Trigliceridi  $\geq 150$  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)

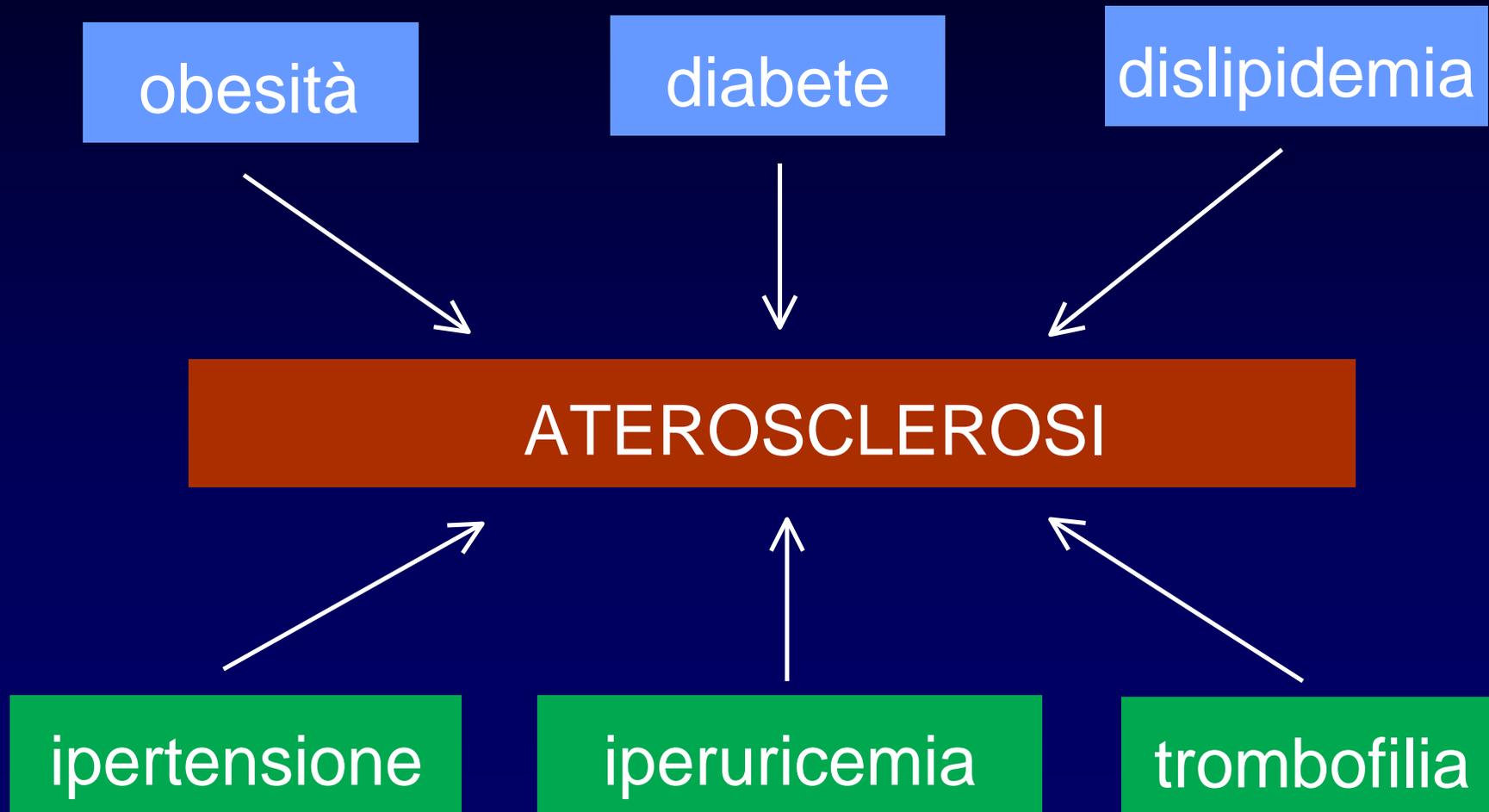
# Age-specific prevalence of the Insulin-Resistance Syndrome among 8814 US adults aged at least 20 years

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

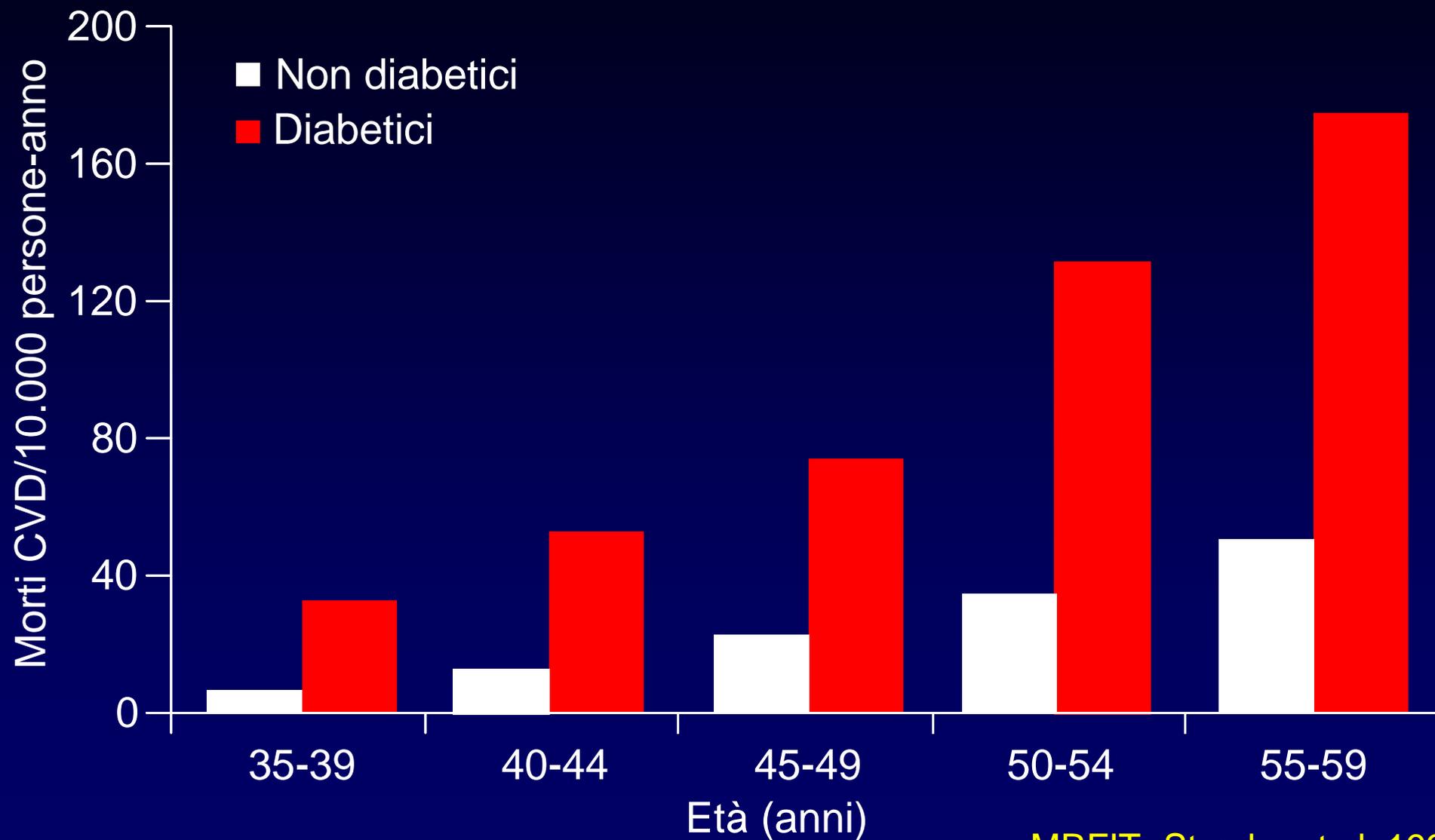


(Ford et al, JAMA 2002)

# SINDROME METABOLICA E ATEROSCLEROSI

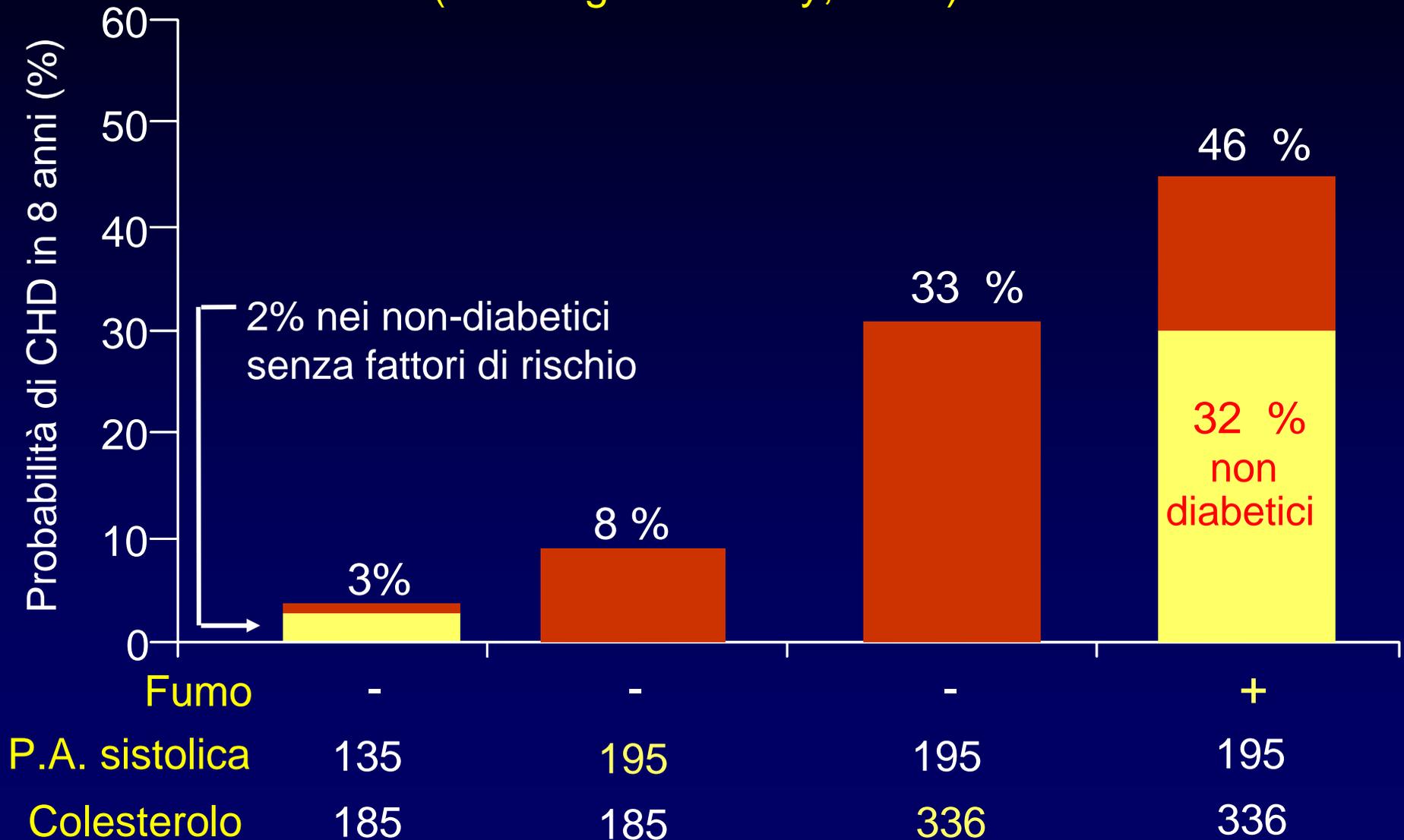


## TASSI DI MORTALITA' CVD NELLE DIVERSE CLASSI DI ETA' IN MASCHI CON E SENZA DIABETE



MRFIT- Stamler et al, 1993

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



# 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*