

Modificazioni endocrine **patologiche** molto frequenti nell'anziano

- alterazioni tolleranza ai carboidrati
(spesso misconosciute o trascurate)
- disfunzioni tiroidee

Esercizio fisico nel diabete - implicazioni -

- Effetti benefici dell'esercizio fisico sulla malattia (prevenzione, terapia, complicanze)
- Alterazioni nell'adattamento all'esercizio fisico legate al diabete, all'insulinoresistenza e alla terapia
- Rischi legati alle complicanze già presenti

Problematiche specifiche dell'anziano

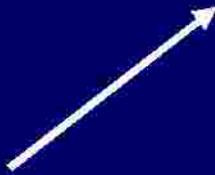
Glucosio



Trasporto transmembrana del glucosio nel SNC:

- trasportatori non ormono-dipendenti
- dipende dal gradiente nelle concentrazioni di glucosio

Lattato



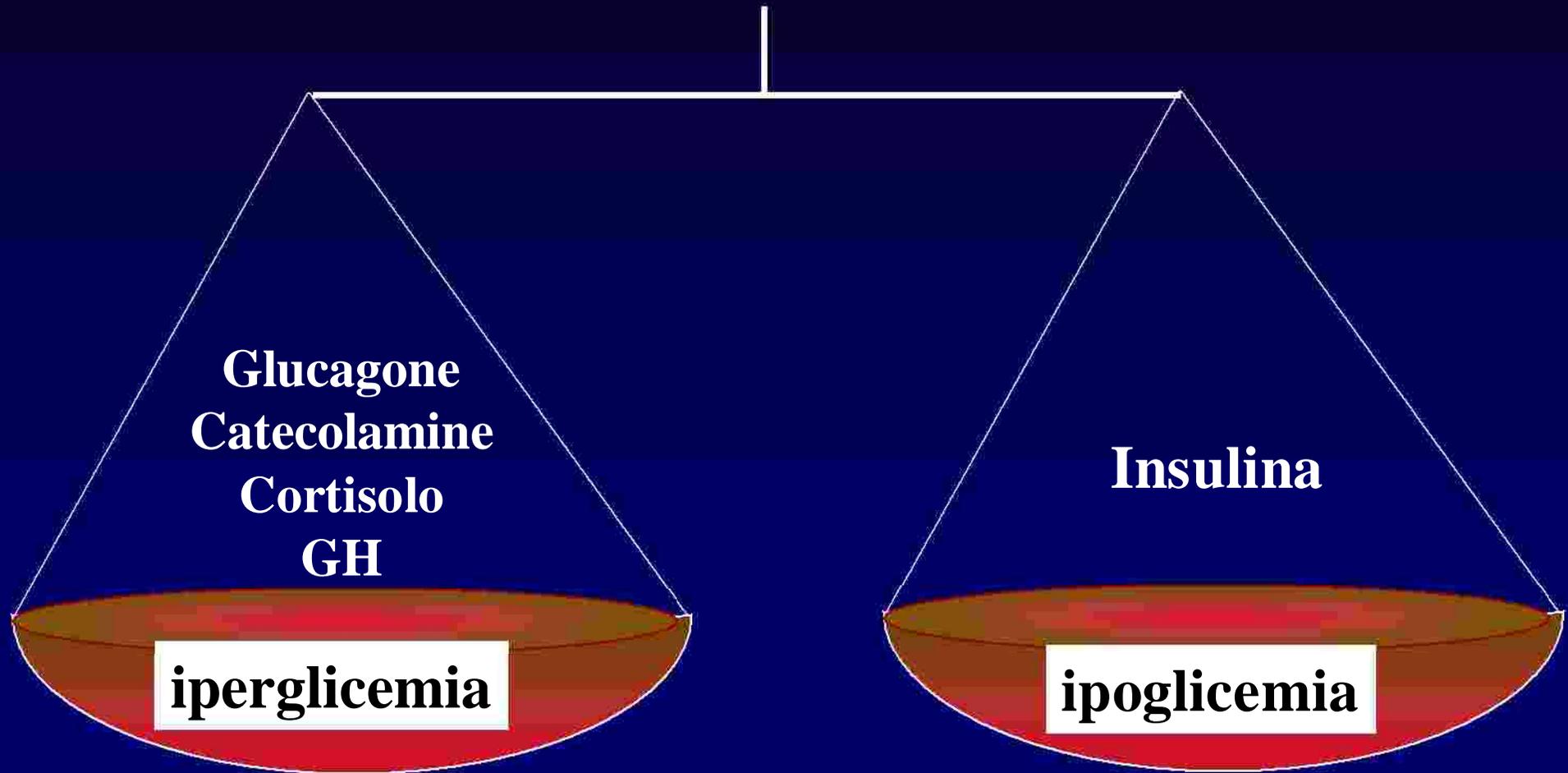
Corpi chetonici



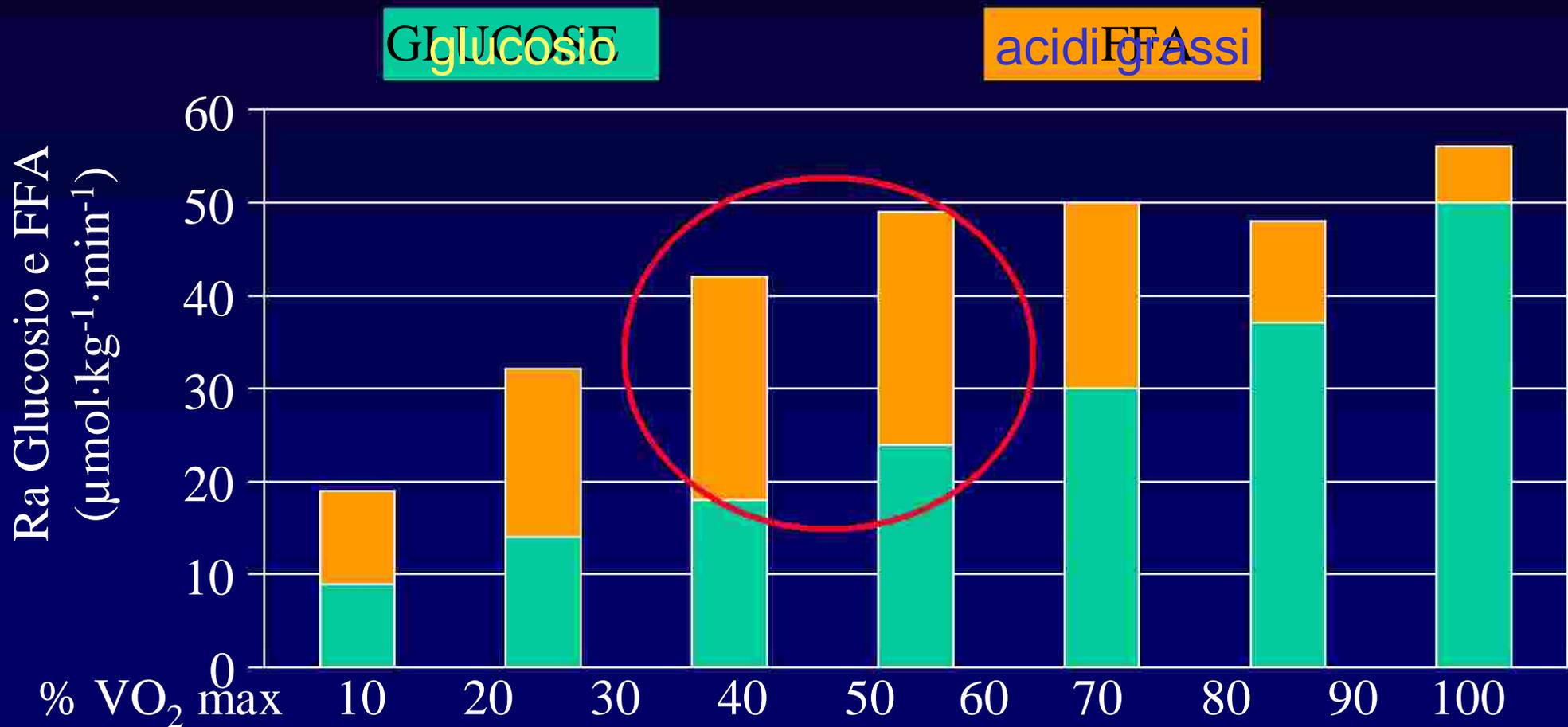
REGOLAZIONE INSULINICA DELL'UTILIZZO DI GLUCOSIO

- 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

Principali ormoni coinvolti nell'omeostasi glicemica



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



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

**Substrate oxidation during exercise:
type 2 diabetes is associated
with a decrease in lipid oxidation
and an earlier shift towards carbohydrate
utilization**

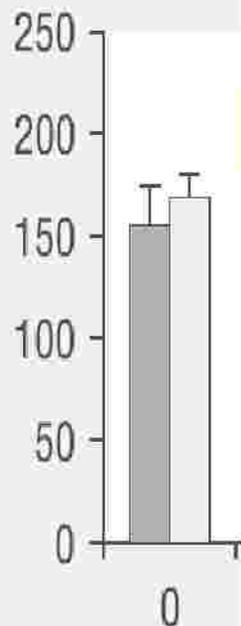
(Ghanassia et al, Diabetes Metab 2006)

Respiratory quotient

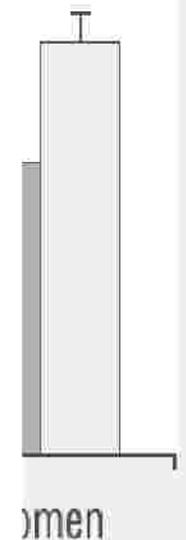
Diabetic subjects Control subjects

Diabetics
Controls

mg/min



	Diabetic subjects	Control subjects
Rest	0.83±0.01	0.83±0.01
20%Wmax	0.9±0.01 ^{**}	0.85±0.01
30%Wmax	0.94±0.02 ^{**}	0.9±0.008
40%Wmax	0.95±0.01 [*]	0.92±0.007
50%Wmax	0.99±0.02 ^{**}	0.94±0.004
60%Wmax	1±0.02 ^{**}	0.95±0.006



men

Table 2. Rates of glucose and lipid metabolic parameters during clamp studies and insulin sensitivity indices for Si_{RD} and Si_{GS}

	Type II diabetic subjects		Normoglycaemic obese subjects	
	Basal	Insulin	Basal	Insulin
Glucose infusion (GINF)		3.12 (2.21–4.42)		8.43 (7.06–10.1) ^d
Total glucose disposal (Rd)	3.78 ± 0.24	4.96 ± 0.49 ^a	3.58 ± 0.15	10.35 ± 0.89 ^{b, d}
Hepatic glucose output	3.66 ± 0.24	1.51 ± 0.31 ^a	3.44 ± 0.16	1.70 ± 0.27 ^{a, d}
Glucose oxidation	2.23 ± 0.21	2.41 ± 0.21	2.41 ± 0.41	5.42 ± 0.45 ^{a, c, d}
Lipid oxidation	1.59 ± 0.19	1.48 ± 0.20	1.53 ± 0.23	0.51 ± 0.20 ^{a, d}
Non-ox. glucose metab.	1.55 ± 0.22	2.56 ± 0.46 ^a	1.17 ± 0.42	4.93 ± 0.74 ^{a, c}
Glycolytic flux	2.58 ± 0.18	3.09 ± 0.18 ^a	2.02 ± 0.10	3.76 ± 0.21 ^{a, c}
Glucose storage (GS)		2.03 ± 0.50		6.59 ± 0.83 ^d
Si_{RD}		4.31 ± 2.19		22.35 ± 3.22 ^d
Si_{GS}		11.98 ± 2.39		21.80 ± 3.40 ^c

Steady-state rates of metabolic parameters are expressed as $\text{mg} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg} \text{ ffm}^{-1}$

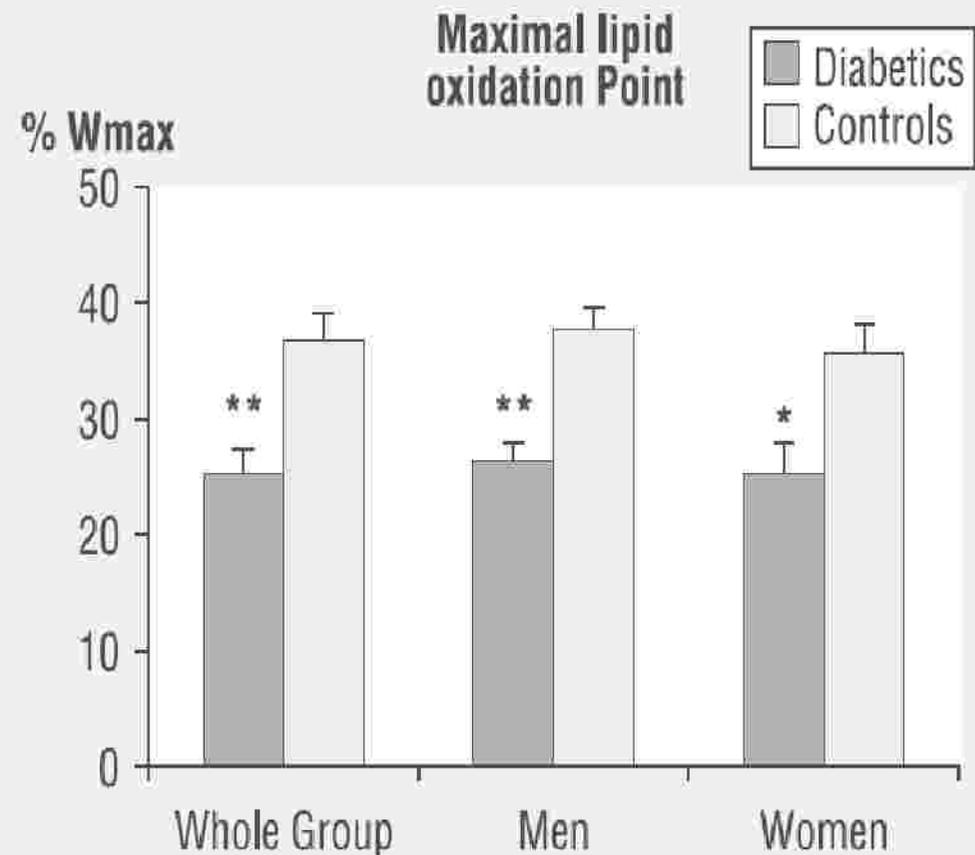
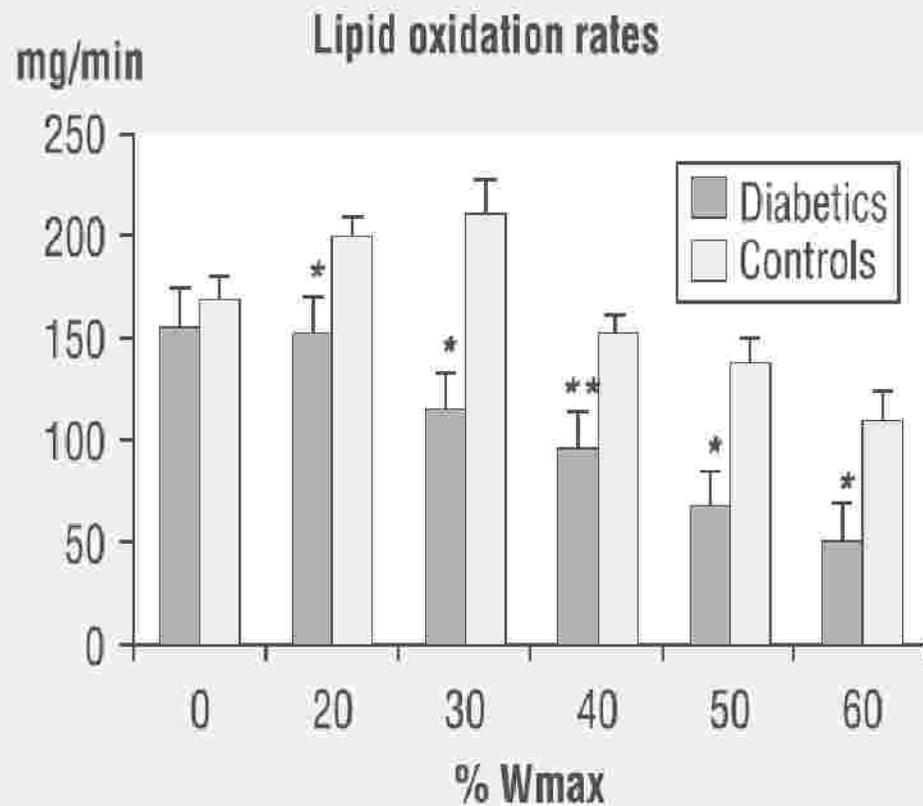
Indices of insulin sensitivity are expressed as $\mu\text{l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg} \text{ ffm}^{-1}$ per pmol/l

^a $p < 0.05$ vs basal values, ^b $p < 0.001$ vs basal values, ^c $p < 0.05$ vs diabetic subjects, ^d $p < 0.001$ vs diabetic subjects

6

Substrate oxidation during exercise: type 2 diabetes is associated with a decrease in lipid oxidation and an earlier shift towards carbohydrate utilization

(Ghanassia et al, Diabetes Metab 2006)



**Substrate oxidation during exercise:
type 2 diabetes is associated
with a decrease in lipid oxidation
and an earlier shift towards carbohydrate
utilization**

(Ghanassia et al, Diabetes Metab 2006)

Respiratory quotient

Diabetic subjects Control subjects

Rest	0.83±0.01	0.83±0.01
20%W _{max}	0.9±0.01 ^{**}	0.85±0.01
30%W _{max}	0.94±0.02 ^{**}	0.9±0.008
40%W _{max}	0.95±0.01 [*]	0.92±0.007
50%W _{max}	0.99±0.02 ^{**}	0.94±0.004
60%W _{max}	1±0.02 ^{**}	0.95±0.006

Table 2. Rates of glucose and lipid metabolic parameters during clamp studies and insulin sensitivity indices for Si_{RD} and Si_{GS}

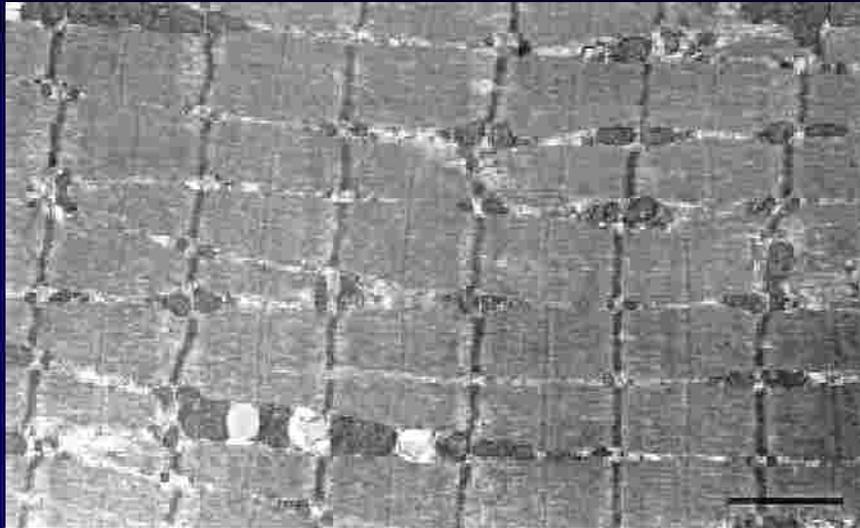
	Basal	Insulin	Basal	Insulin
Glucose infusion (GINF)		3.12 (2.21–4.42)		8.43 (7.06–10.1) ^d
Total glucose disposal (Rd)	3.78 ± 0.24	4.96 ± 0.49 ^a	3.58 ± 0.15	10.35 ± 0.89 ^{b, d}
Hepatic glucose output	3.66 ± 0.24	1.51 ± 0.31 ^a	3.44 ± 0.16	1.70 ± 0.27 ^b
Glucose oxidation	2.23 ± 0.21	2.41 ± 0.21	2.41 ± 0.41	5.42 ± 0.45 ^{b, d}
Lipid oxidation	1.59 ± 0.19	1.48 ± 0.20	1.53 ± 0.23	0.51 ± 0.20 ^{a, d}
Non-ox. glucose metab.	1.55 ± 0.22	2.56 ± 0.46 ^a	1.17 ± 0.42	4.93 ± 0.74 ^{a, c}
Glycolytic flux	2.58 ± 0.18	3.09 ± 0.18 ^a	2.02 ± 0.10	3.76 ± 0.21 ^{a, c}
Glucose storage (GS)		2.03 ± 0.50		6.59 ± 0.83 ^d
Si_{RD}		4.31 ± 2.19		22.35 ± 3.22 ^d
Si_{GS}		11.98 ± 2.39		21.80 ± 3.40 ^c

Steady-state rates of metabolic parameters are expressed as $mg \cdot min^{-1} \cdot kg \text{ ffm}^{-1}$

Indices of insulin sensitivity are expressed as $\mu l \cdot min^{-1} \cdot kg \text{ ffm}^{-1}$ per pmol/l

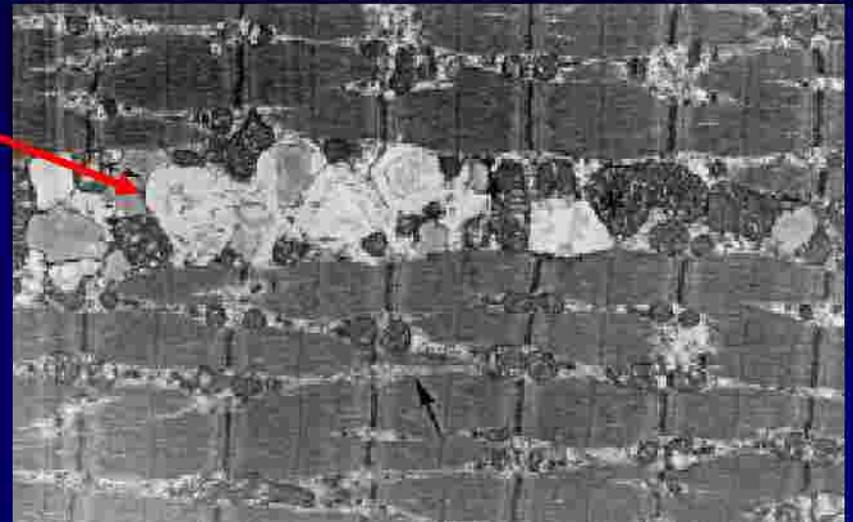
^a $p < 0.05$ vs basal values, ^b $p < 0.001$ vs basal values, ^c $p < 0.05$ vs diabetic subjects, ^d $p < 0.001$ vs diabetic subjects

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



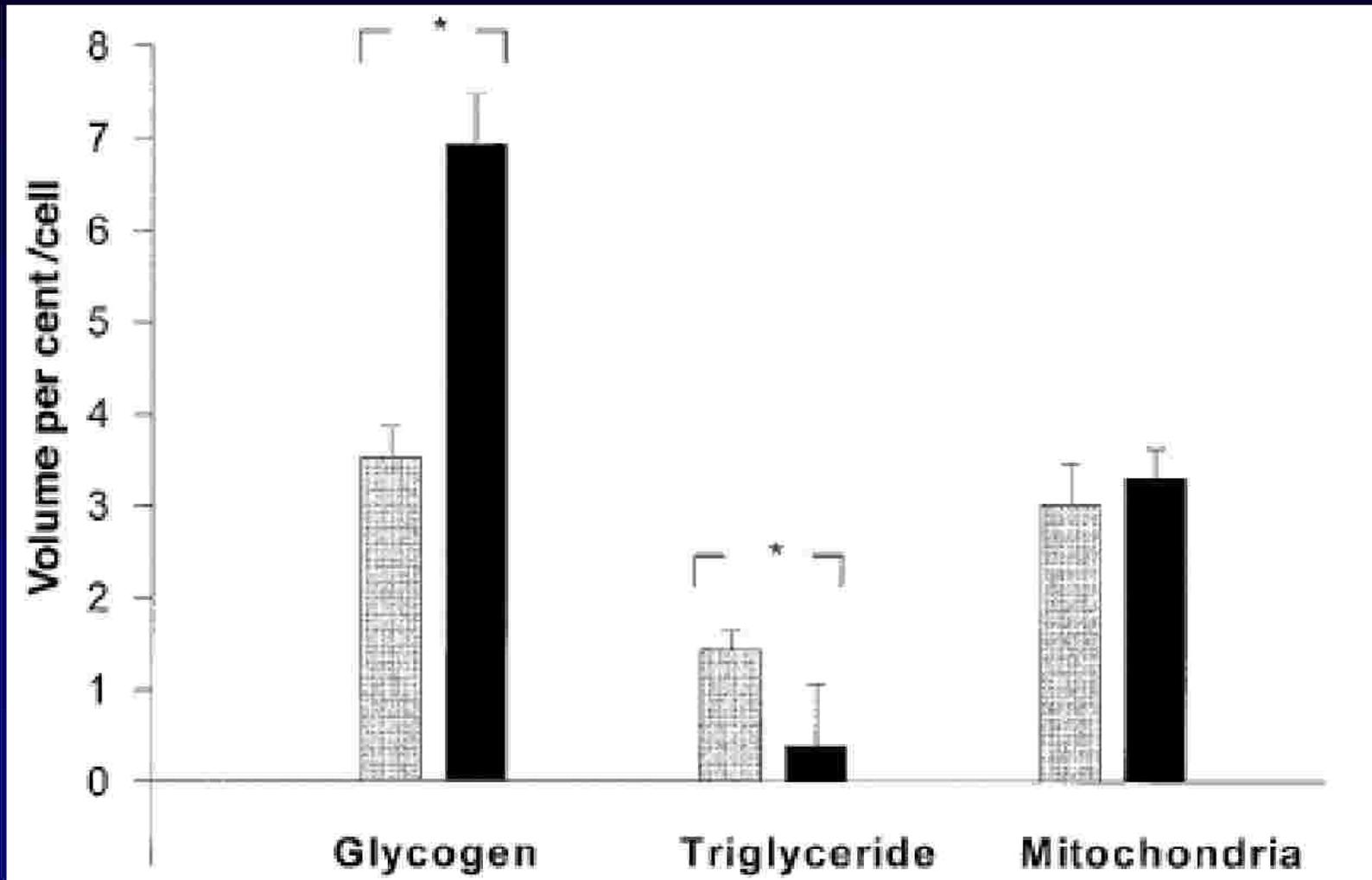
normale

grasso



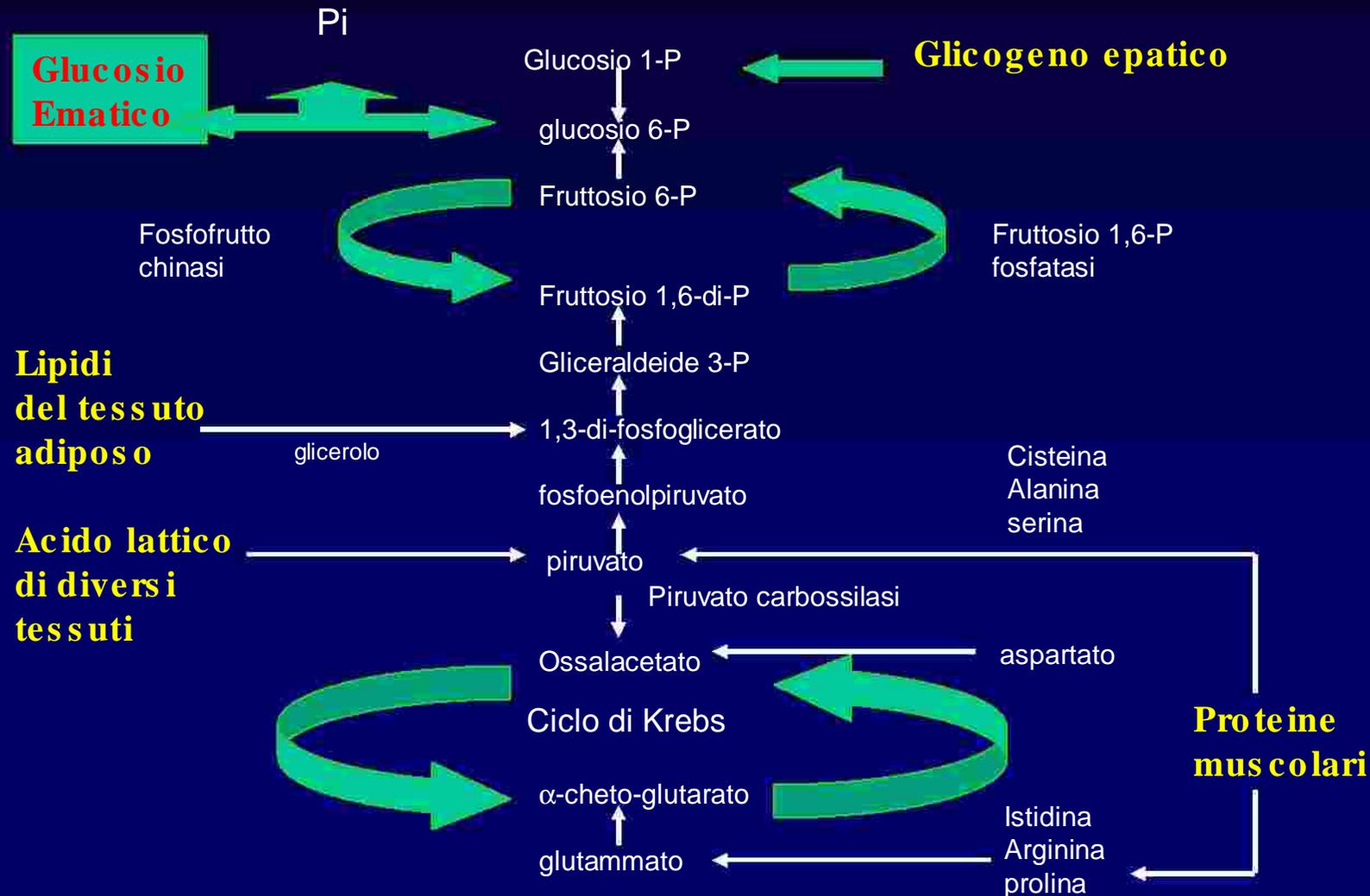
diabete

Variazioni del contenuto di glicogeno, trigliceridi e mitocondri nel muscolo striato dei soggetti con diabete tipo 2

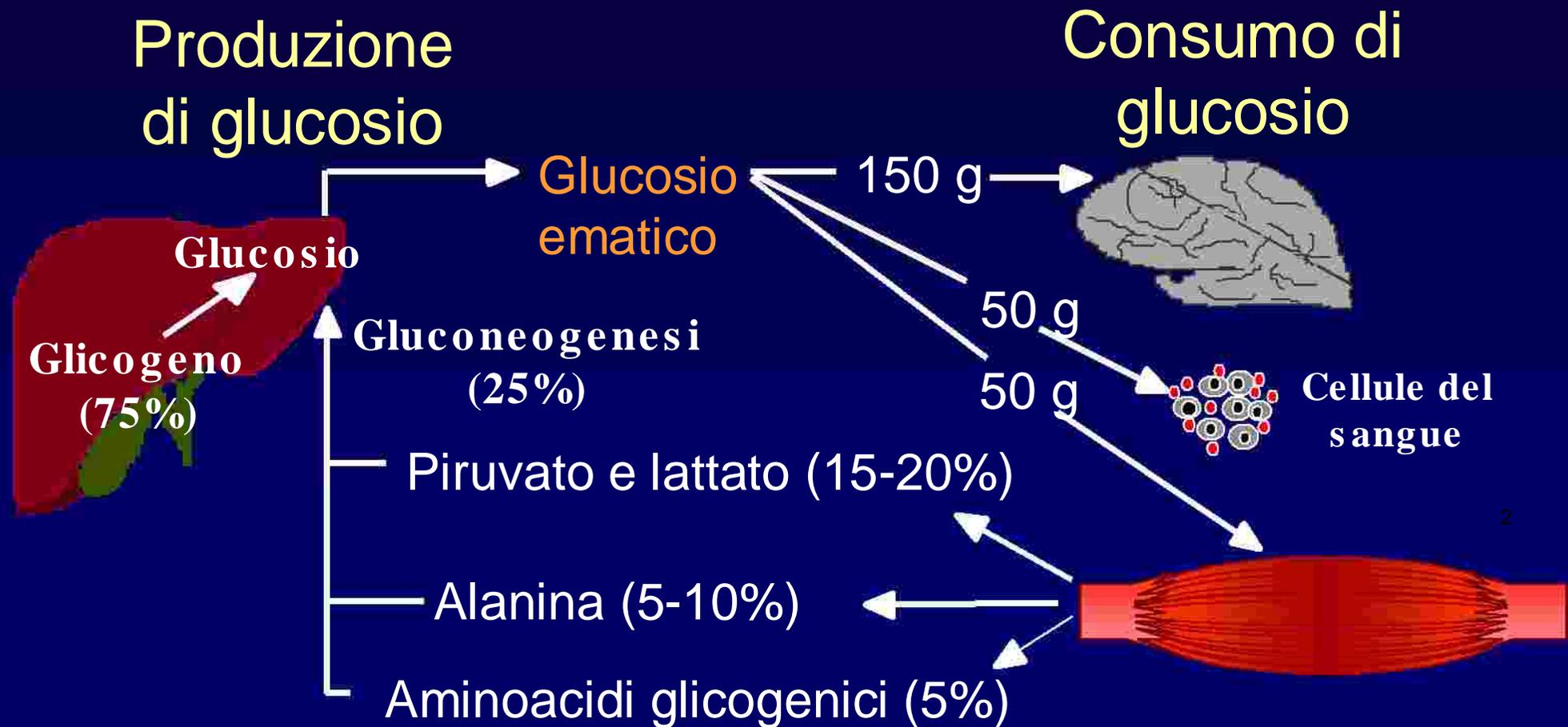


■ diabetici
■ controllati

Produzione epatica di glucosio nei periodi di digiuno



BILANCIO DEL GLUCOSIO NELL'UOMO A DIGIUNO E A RIPOSO



Trasporto transmembrana del lattato e del piruvato

- Mediato dagli MCT, famiglia di trasportatori per i monocarbossilati (MCT 1/9). Fra questi:
- **MCT1** ubiquitario, espresso maggiormente nel muscolo cardiaco e scheletrico (fibre rosse), importante nell'ossidazione del lattato
- **MCT2** ad affinità assai elevata per lattato e piruvato, espresso maggiormente nel fegato e nel rene (gluconeogenesi) e nel SNC (ossidazione)
- **MCT4** espresso soprattutto in leucociti e cellule tumorali ad elevata glicolisi ma anche nel muscolo (fibre bianche, glicolitiche) responsabile dell'efflusso del lattato

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 (OGTT non necessario)
Normalità	Digiuno < 100 e 2-h OGTT < 140

OGTT: carico orale di glucosio

DIABETE MELLITO

Tipo 1 :

carezza assoluta di insulina

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

Tipo 2 :

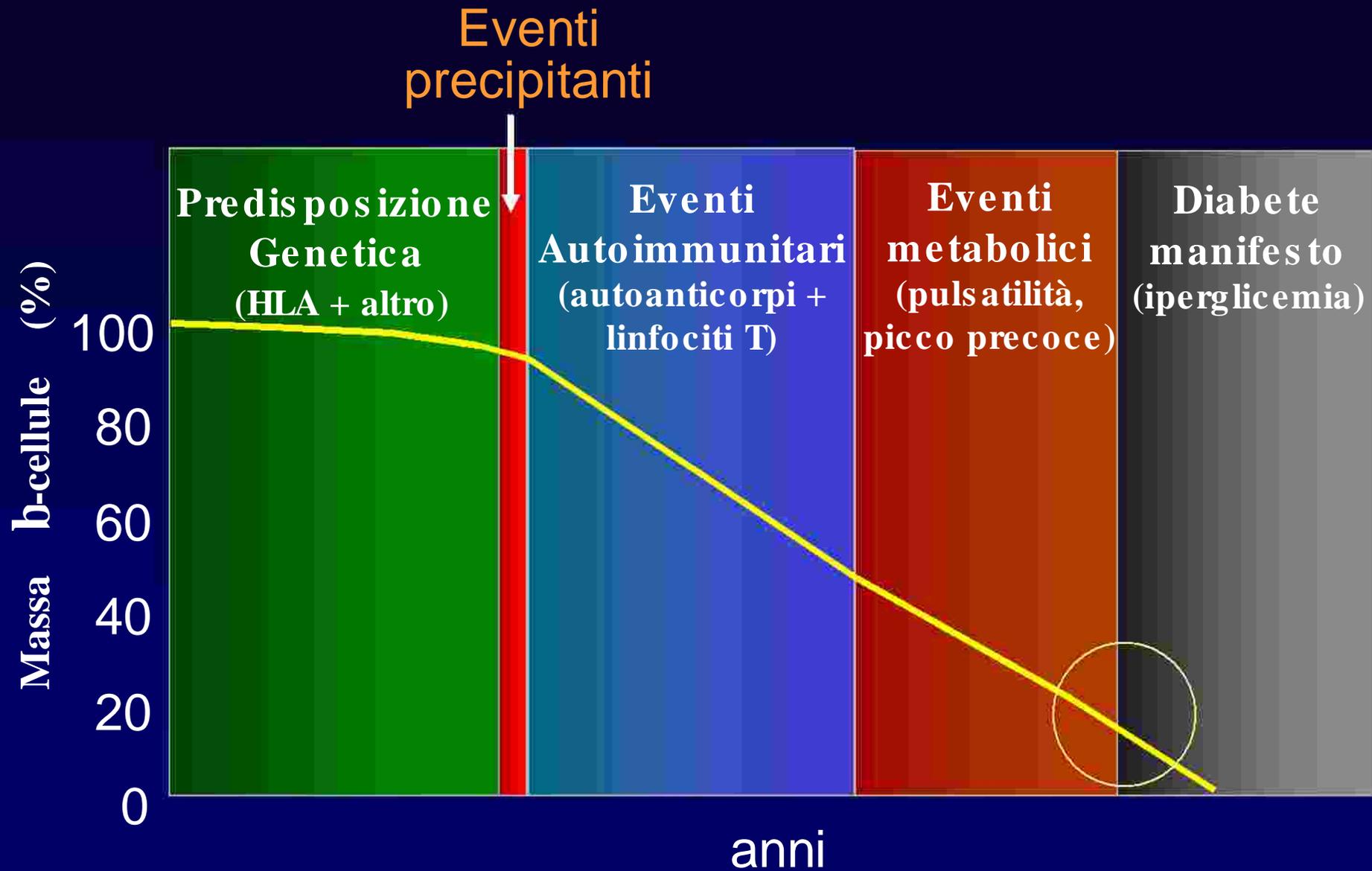
carezza relativa + inefficacia dell'insulina (insulinoresistenza)

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

DIABETE TIPO 1 O INSULINO-DIPENDENTE

- 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)

STORIA NATURALE DEL DIABETE TIPO 1



DIABETE TIPO 2 O NON INSULINO-DIPENDENTE

- 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

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)

CLASSIFICAZIONE DEL DIABETE MELLITO

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

DIABETE MELLITO NELL'ANZIANO

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

CLASSIFICAZIONE DEL DIABETE MELLITO

Altri tipi di diabete

- **Da difetti genetici della funzione b-cellulare** (es. MODY 1, MODY 2)
- **Da difetti genetici nell'azione insulinica** (es. Ipreconismo, diabete lipoatrofico)
- **Da malattie del pancreas esocrino** (es. pancreatite cronica)
- **Da endocrinopatie** (es. s. di Cushing, acromegalia, feocromocitoma)
- **Da farmaci o tossici** (es. glucocorticoidi)
- **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)

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)

PREVALENZA DI DIABETE NOTO IN ITALIA

- dati della popolazione generale negli 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
	Anni '80	~3%

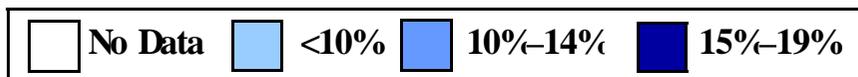
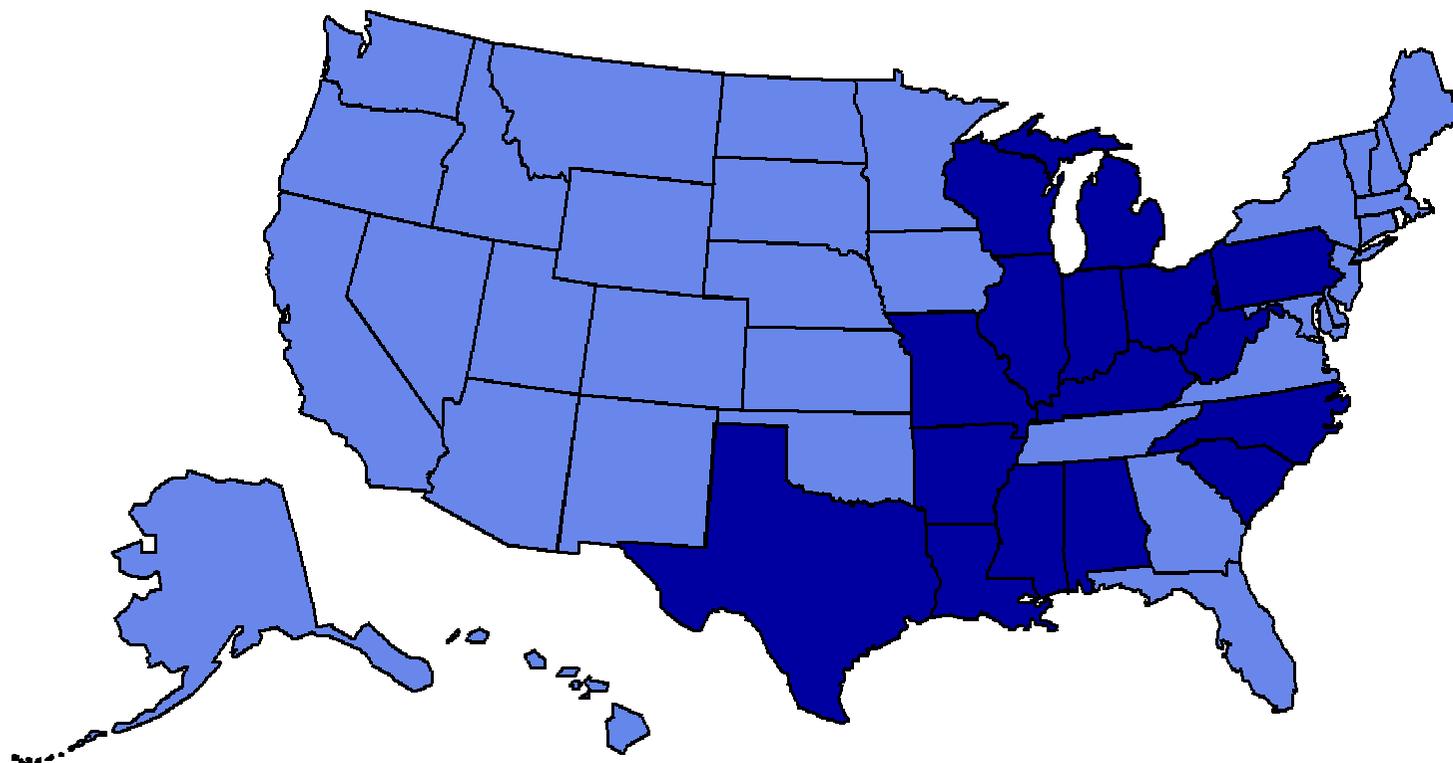
Oggi

~5%

Obesity Trends* Among U.S. Adults

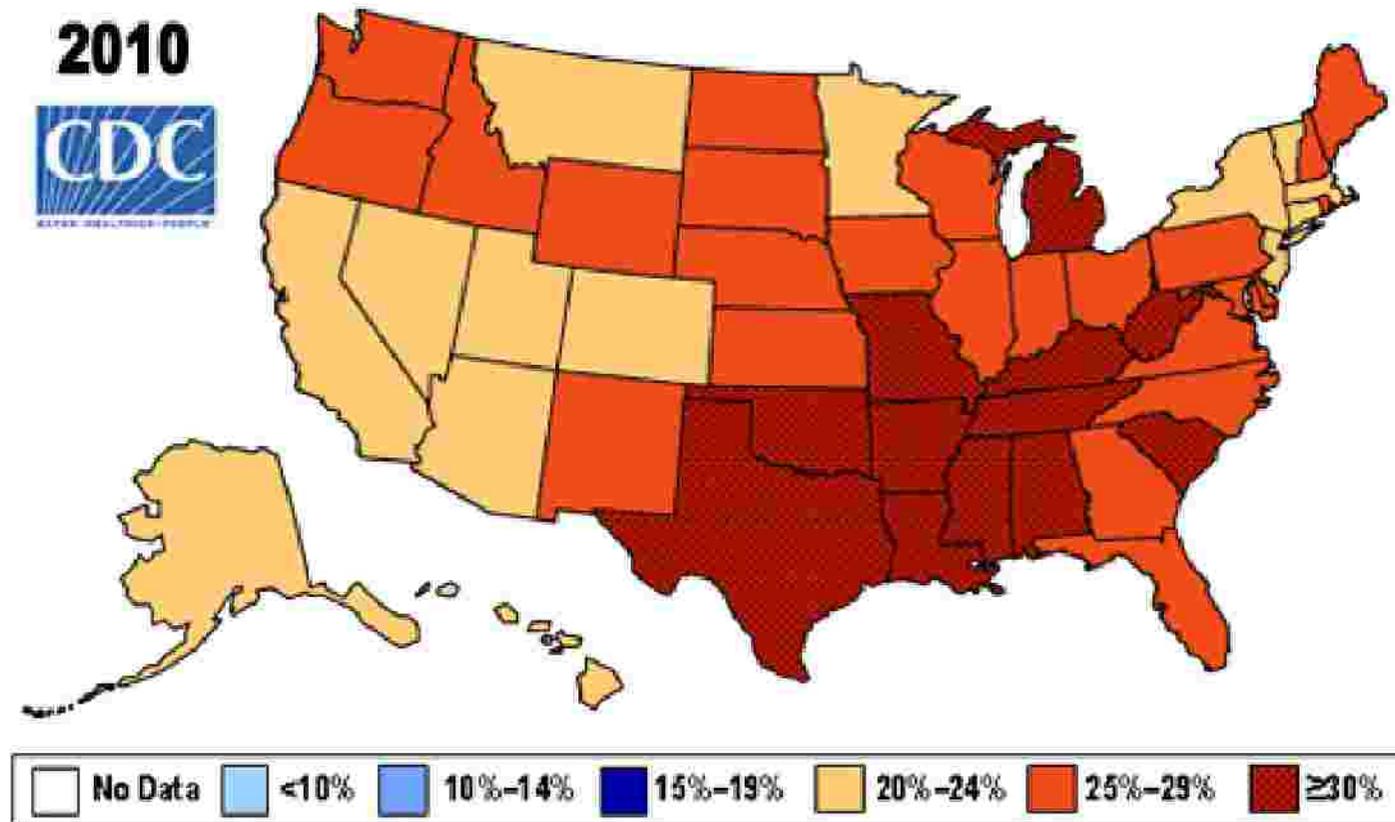
BRFSS, 1994

(* BMI = 30, or ~ 30 lbs. overweight for 5' 4" person)



Source: CDC Behavioral Risk Factor Surveillance System.

Prevalenza di obesità negli stati degli USA 2010



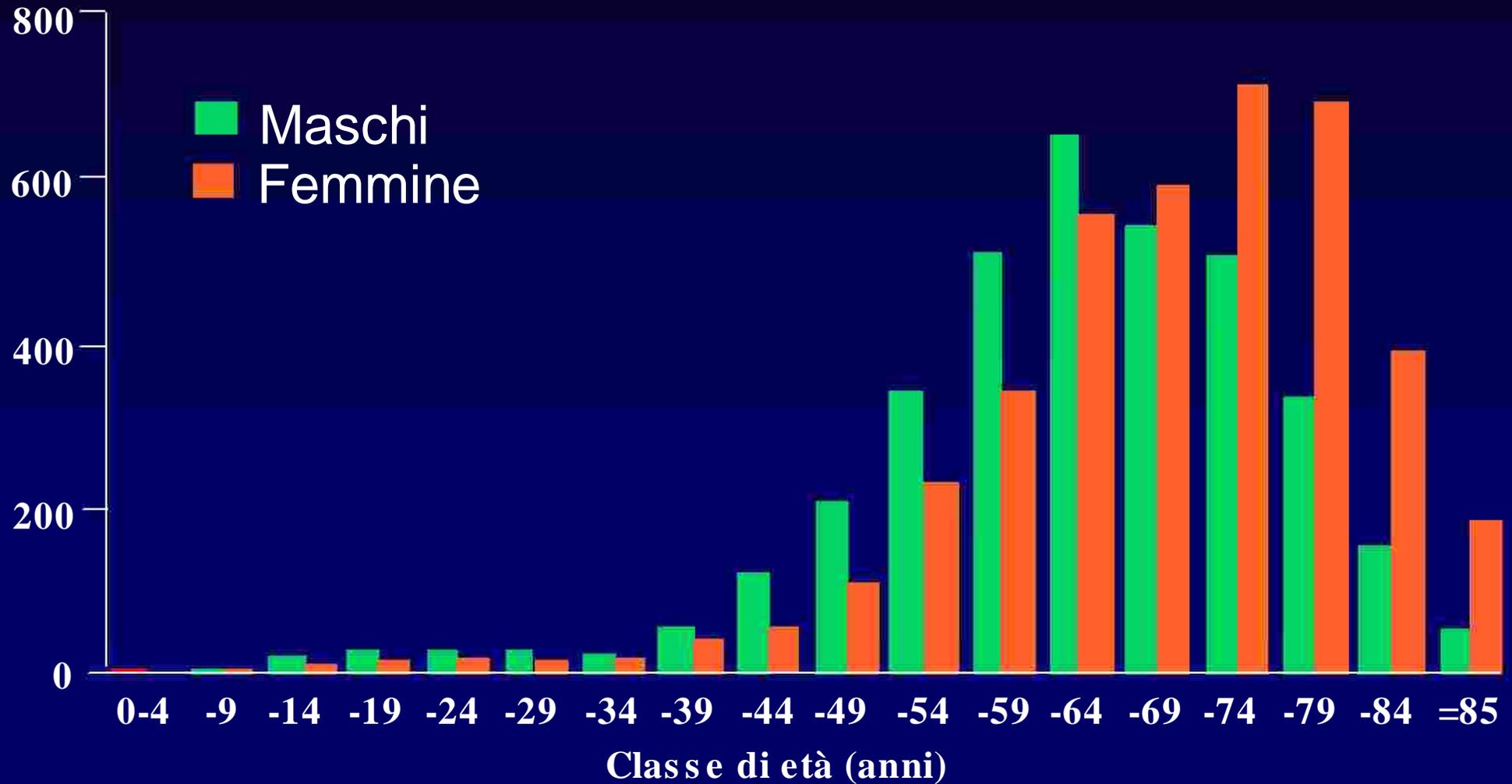
Range: da 21% (Colorado) a 34 % (Mississippi)



Source: CDC Behavioral Risk Factor Surveillance System.

Verona Diabetes Study

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



PREVALENZA DEL DIABETE IN RAPPORTO ALL'ETA'

- La prevalenza del diabete nella popolazione generale è intorno al 3%
- Supera il 10% nei soggetti con oltre 65 anni
- Sale fino al 20% se questi soggetti sono sottoposti sistematicamente ad un OGTT

EZIOPATOGENESI DEL DIABETE TIPO 1

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

↓
autoimmunità

↓
DEFICIT SECREZIONE INSULINICA

GENETICA DEL DIABETE TIPO 2

Studi sui gemelli

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

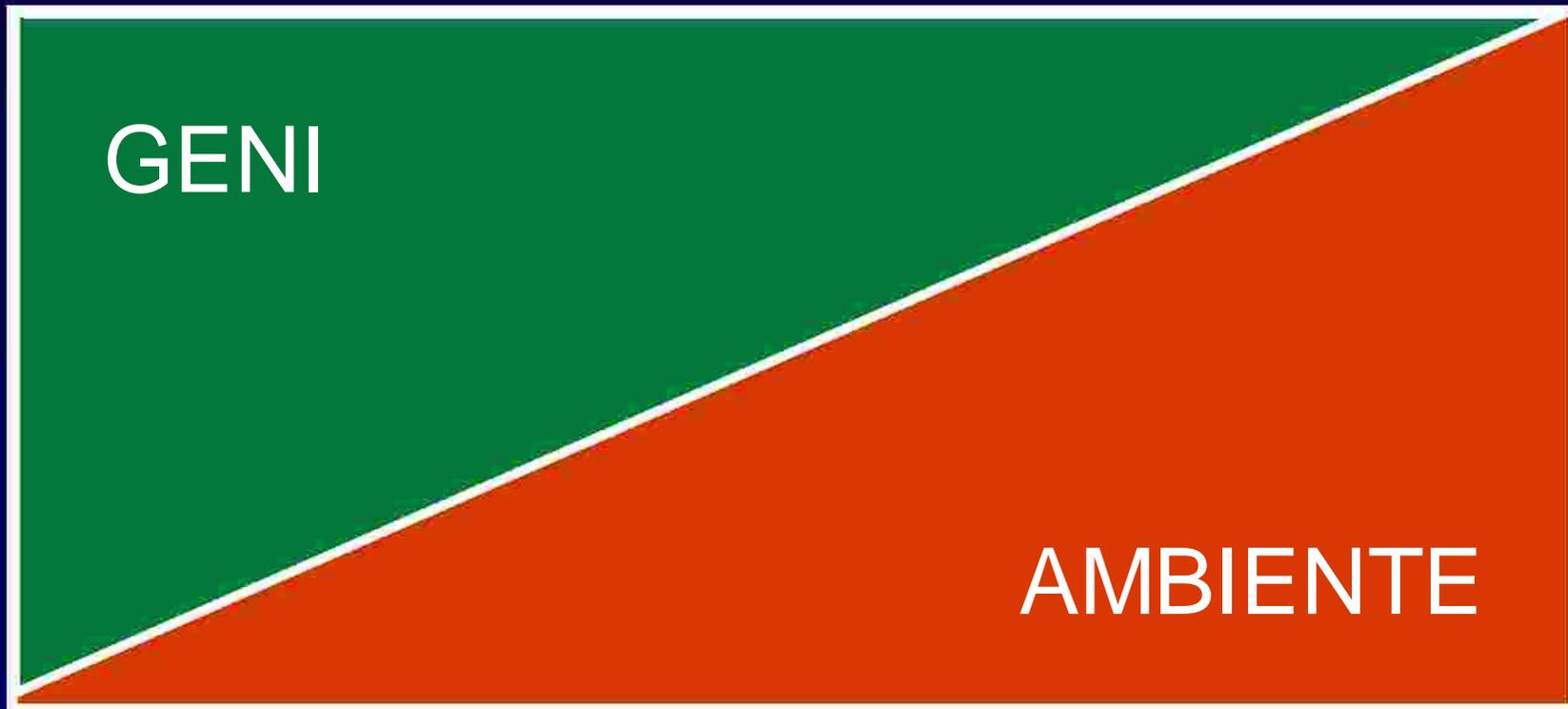
Studi sulle famiglie

- 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

DIABETE TIPO 2

Patogenesi



ALTERAZIONI ALLA BASE DEL DIABETE TIPO 2

Insulinoresistenza

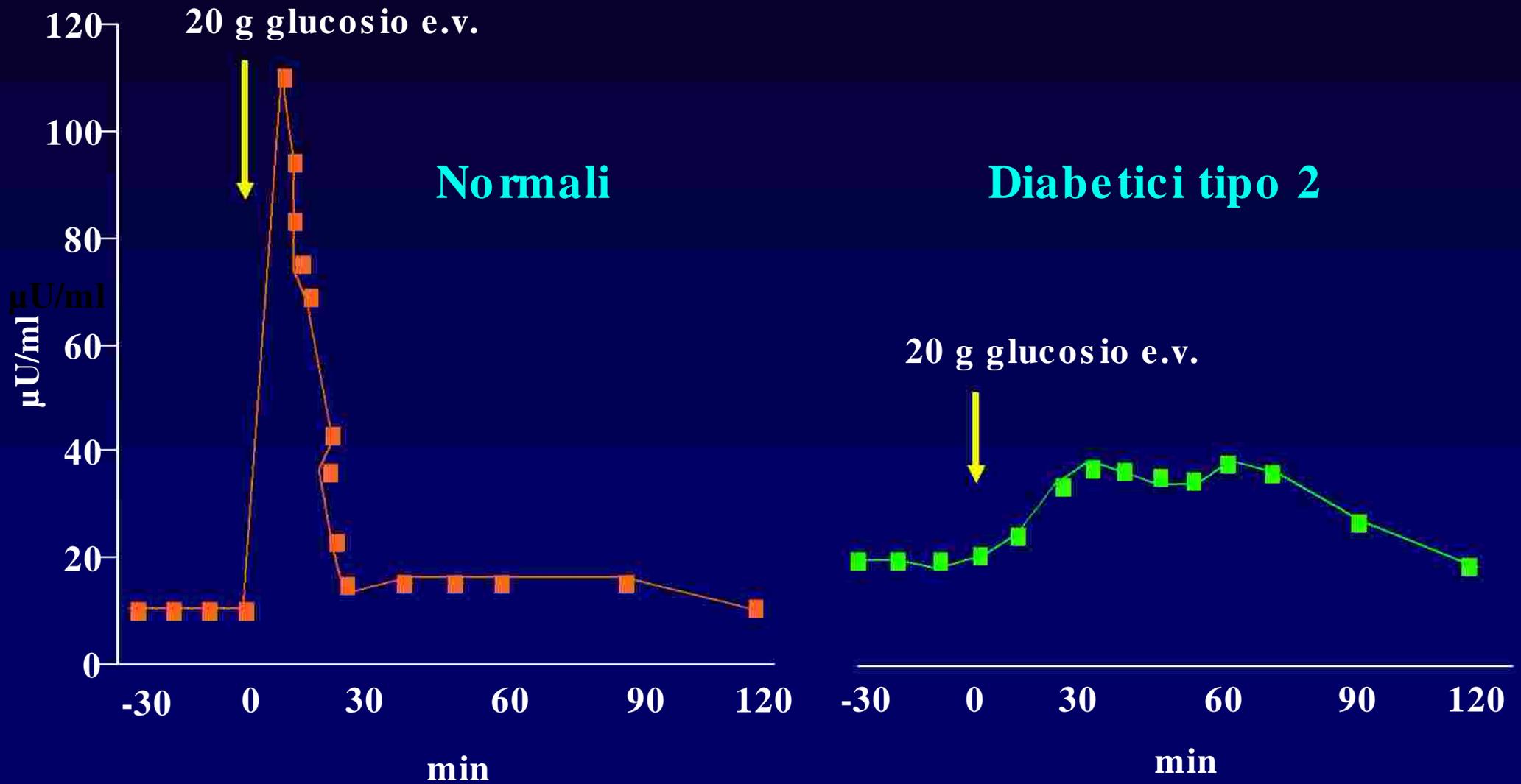
deficit β -cellulare

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

DIABETE TIPO 2

RISPOSTA INSULINEMICA AL GLUCOSIO E.V.

(Pfeiffer et al, 1981)

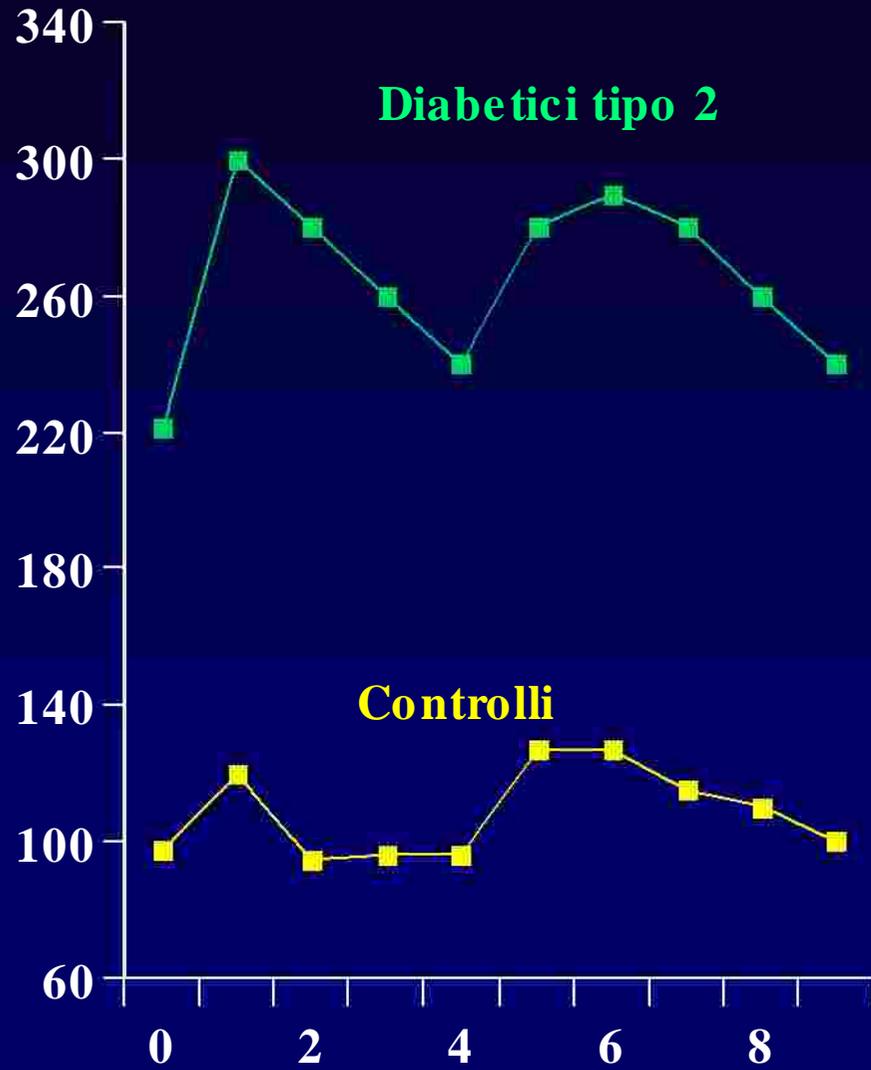


INSULINORESISTENZA

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

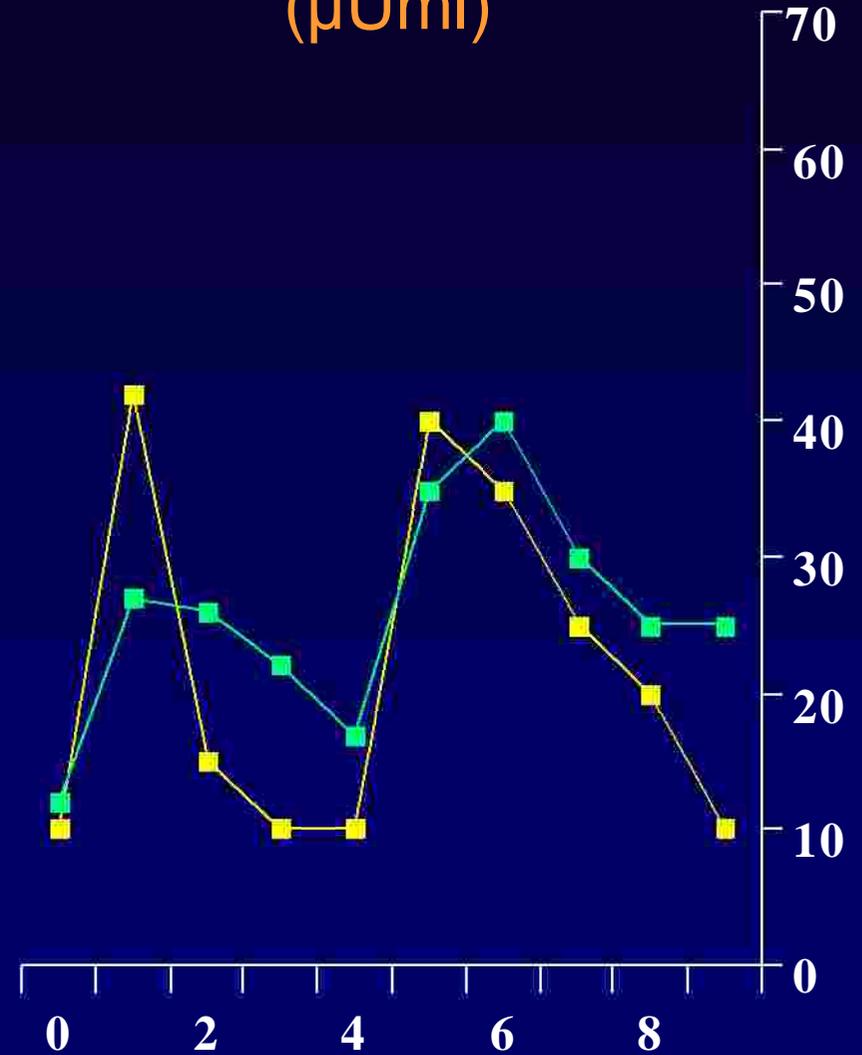
GLICEMIA (mg/dl)

INSULINEMIA (μ U/ml)

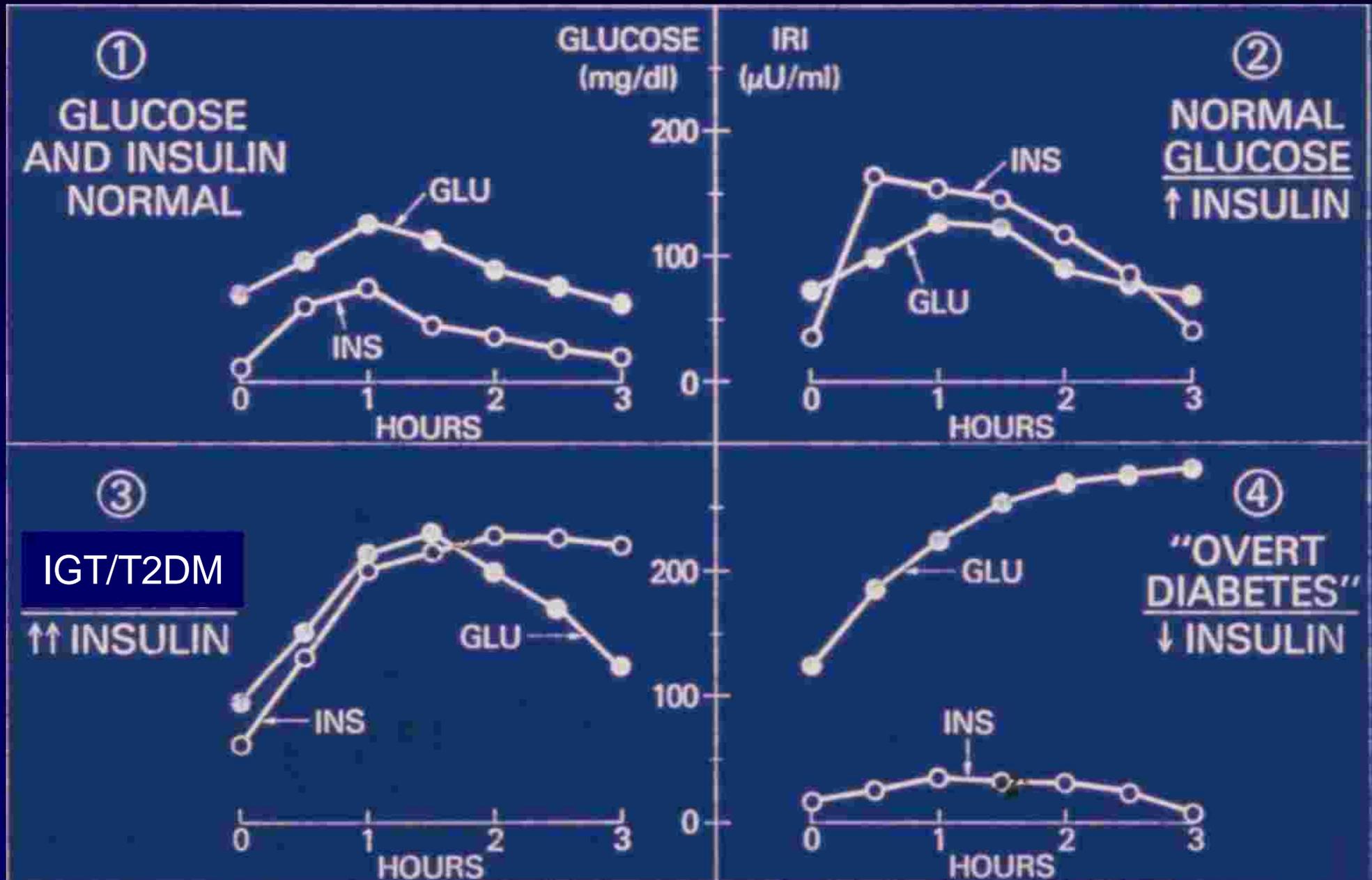


Controlli

tempo (ore)



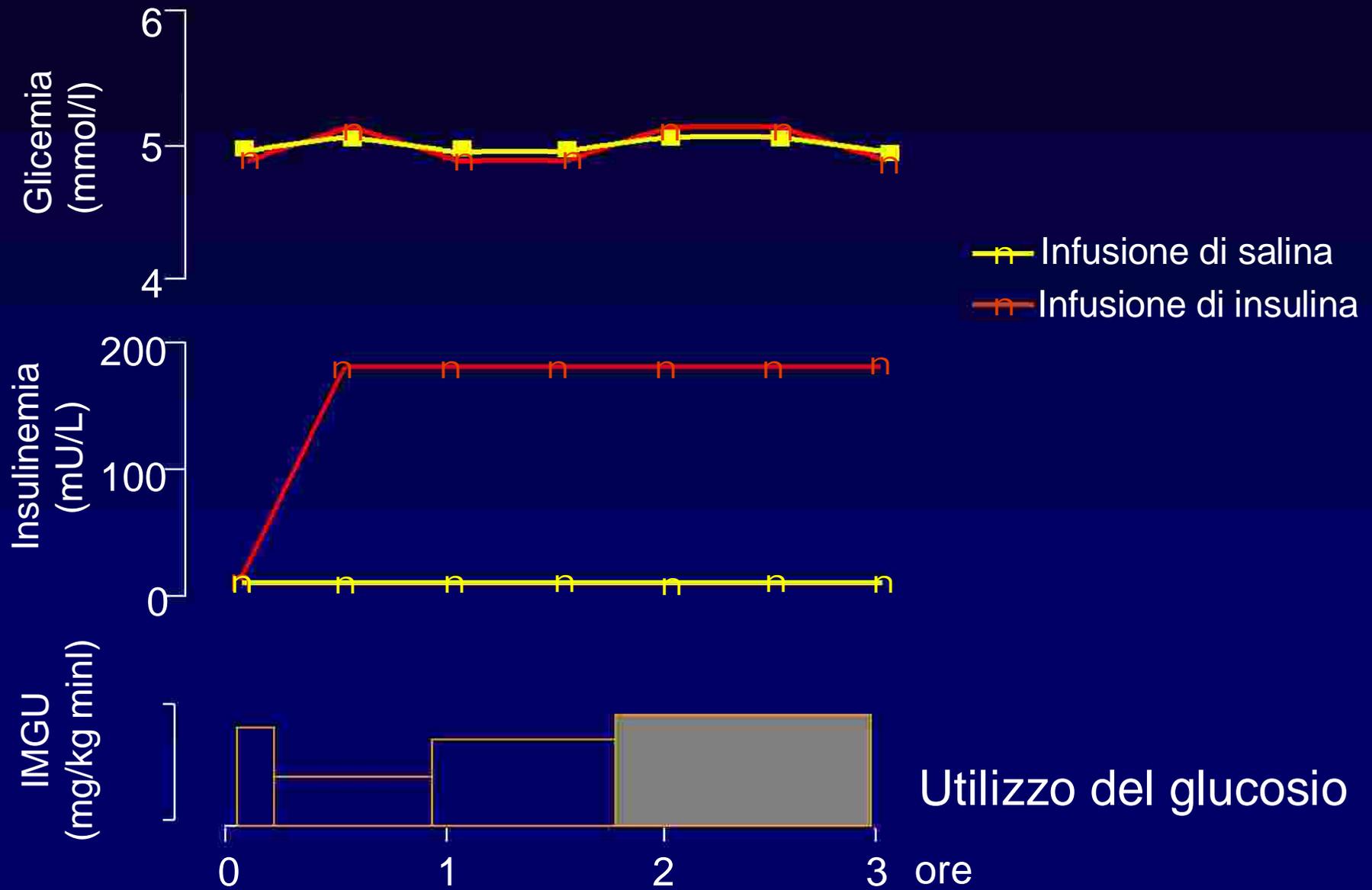
Tolleranza glucidica e insulinoresistenza



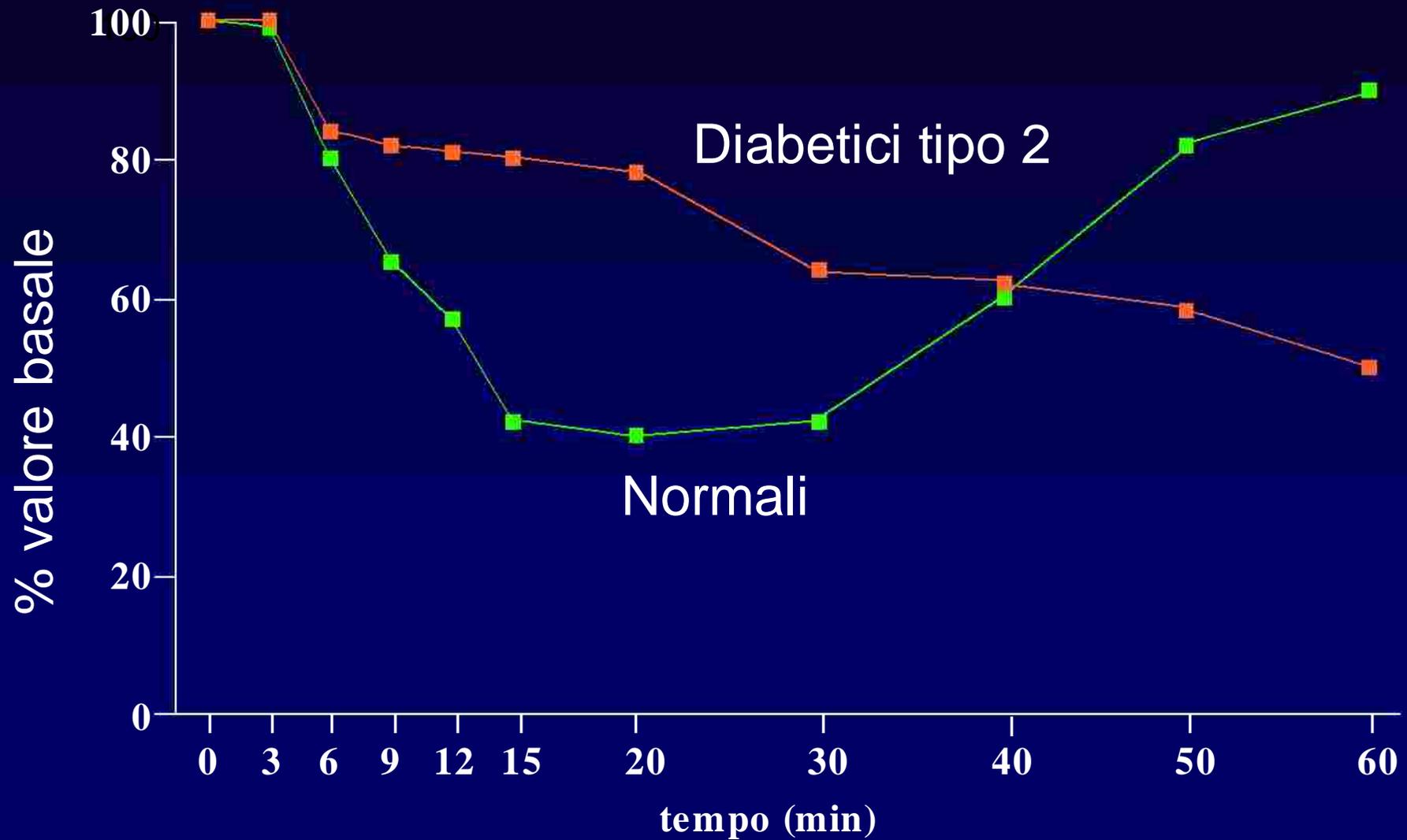
METODI PER MISURARE L'INSULINORESISTENZA

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

Clamp euglicemico



DECREMENTO GLICEMICO DOPO INSULINA E.V.



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

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

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

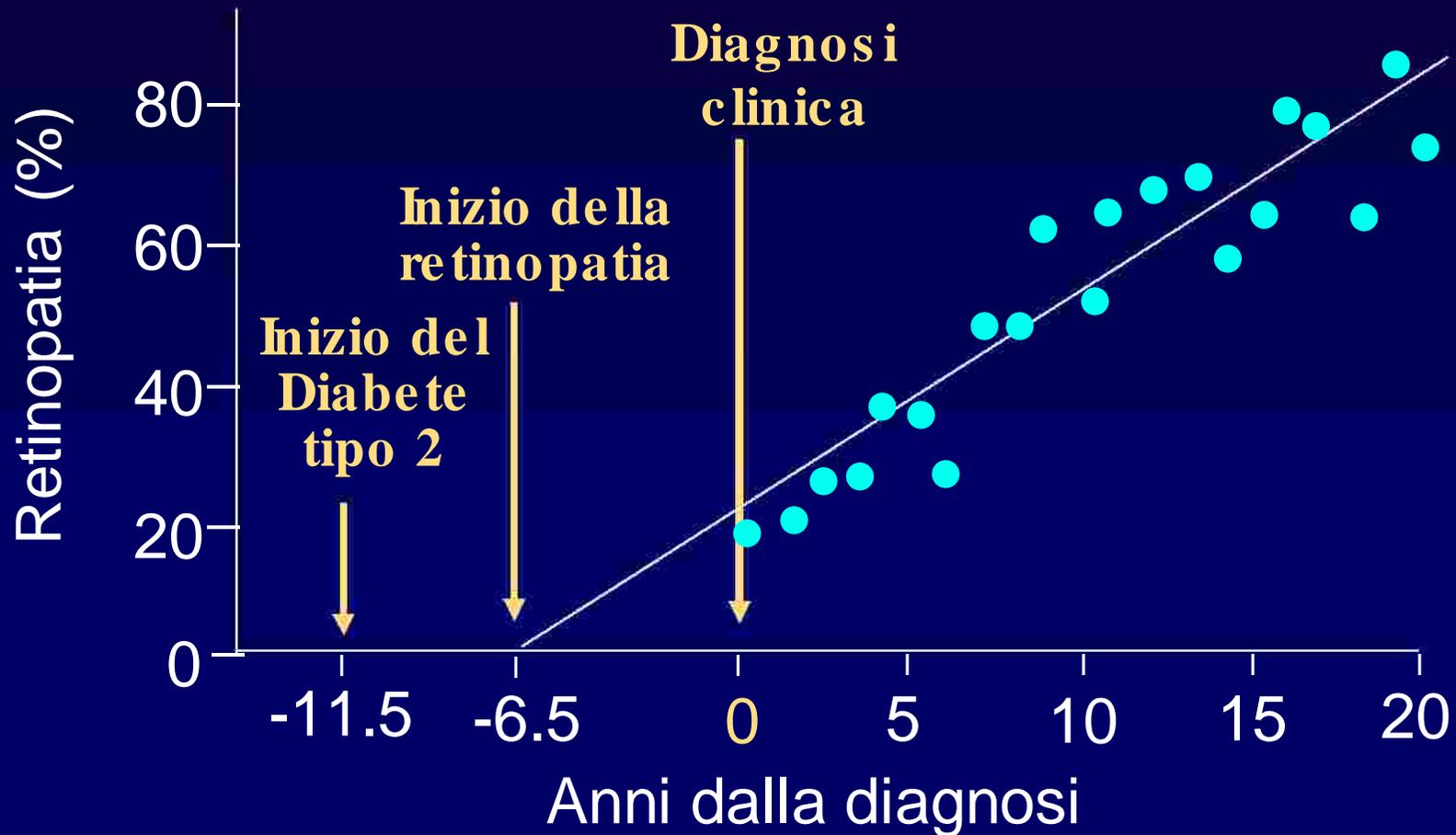
Glicemia, mmol/l; Insulina, $\mu\text{U/ml}$

SINTOMI E SEGNI DEL DIABETE TIPO 2

Insorgenza dei sintomi subdola e progressiva

- spesso, a lungo, nessun sintomo
- 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)



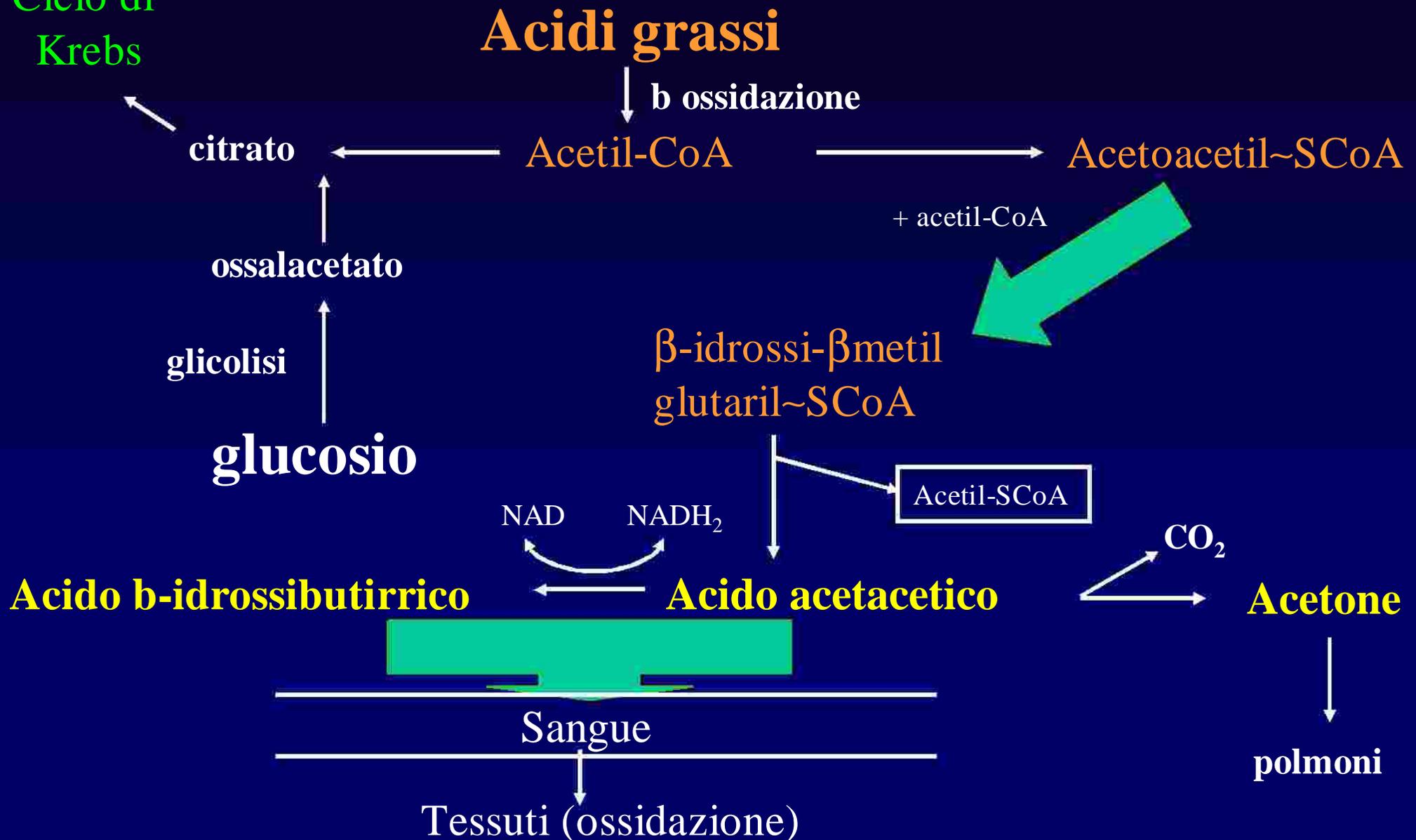
Le complicanze croniche del diabete si manifestano dopo almeno 5 anni di malattia nel diabete tipo 1, mentre possono essere già presenti al momento della diagnosi nel diabete tipo 2 (che rimane spesso a lungo non diagnosticato)

COMPLICANZE ACUTE DEL DIABETE

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

SINTESI E METABOLISMO DEI CORPI CHETONICI

Ciclo di Krebs



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^+)
- Disidratazione

SINDROME IPEROSMOLARE NON CHETOSICA

Definizione

Grave scompenso metabolico con:

- iperglicemia (>600 mg/dl)
- mancanza di chetoacidosi
- iperosmolarità plasmatica (>350 mOsm/L)
- disidratazione

COMPLICANZE CRONICHE DEL DIABETE

Microangiopatia

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

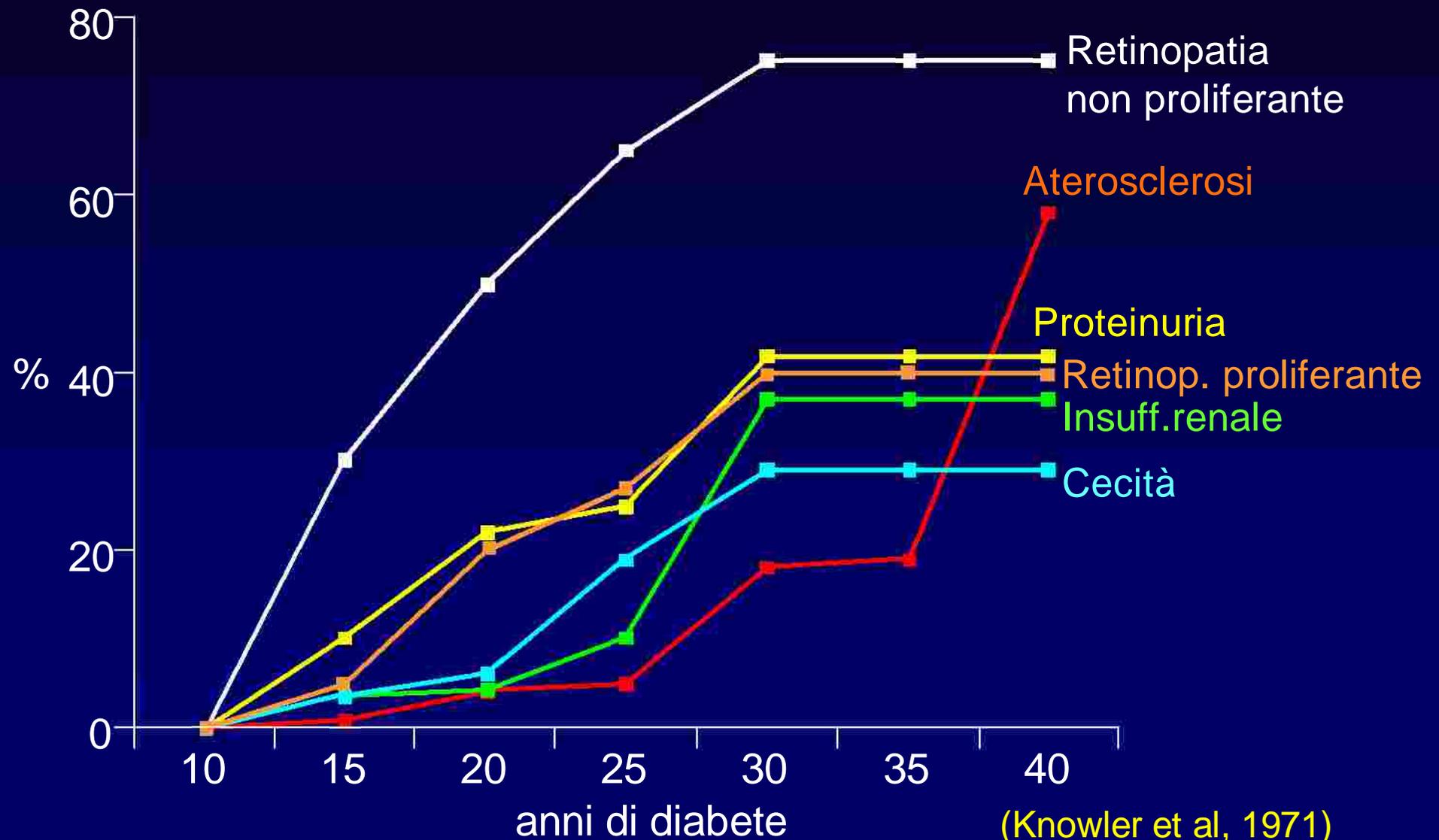
Neuropatia

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

Macroangiopatia

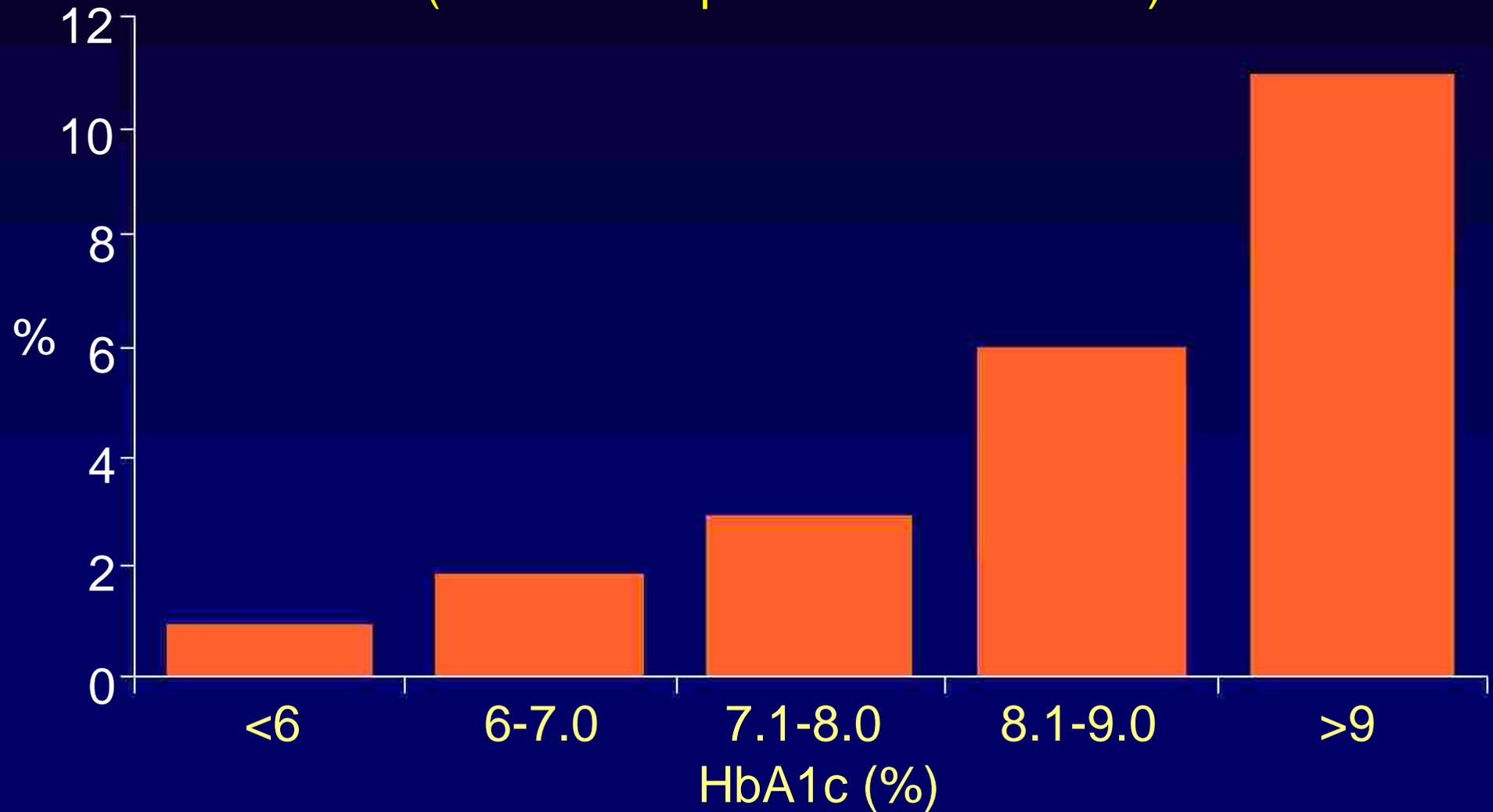
- infarto, ictus, vasculopatia arti inferiori e carotidi, gangrena e amputazioni, etc.

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 TIPO 1 (Studio Prospettico DCCT - USA)



COMPLICANZE CRONICHE DEL DIABETE MELLITO

RETINOPATIA

Ipertensione
Fumo

NEFROPATIA

Ipertensione
Fumo

Diabete

Ipertensione
Fumo

NEUROPATIA

Ipertensione
Dislipidemia
Trombofilia
Fumo

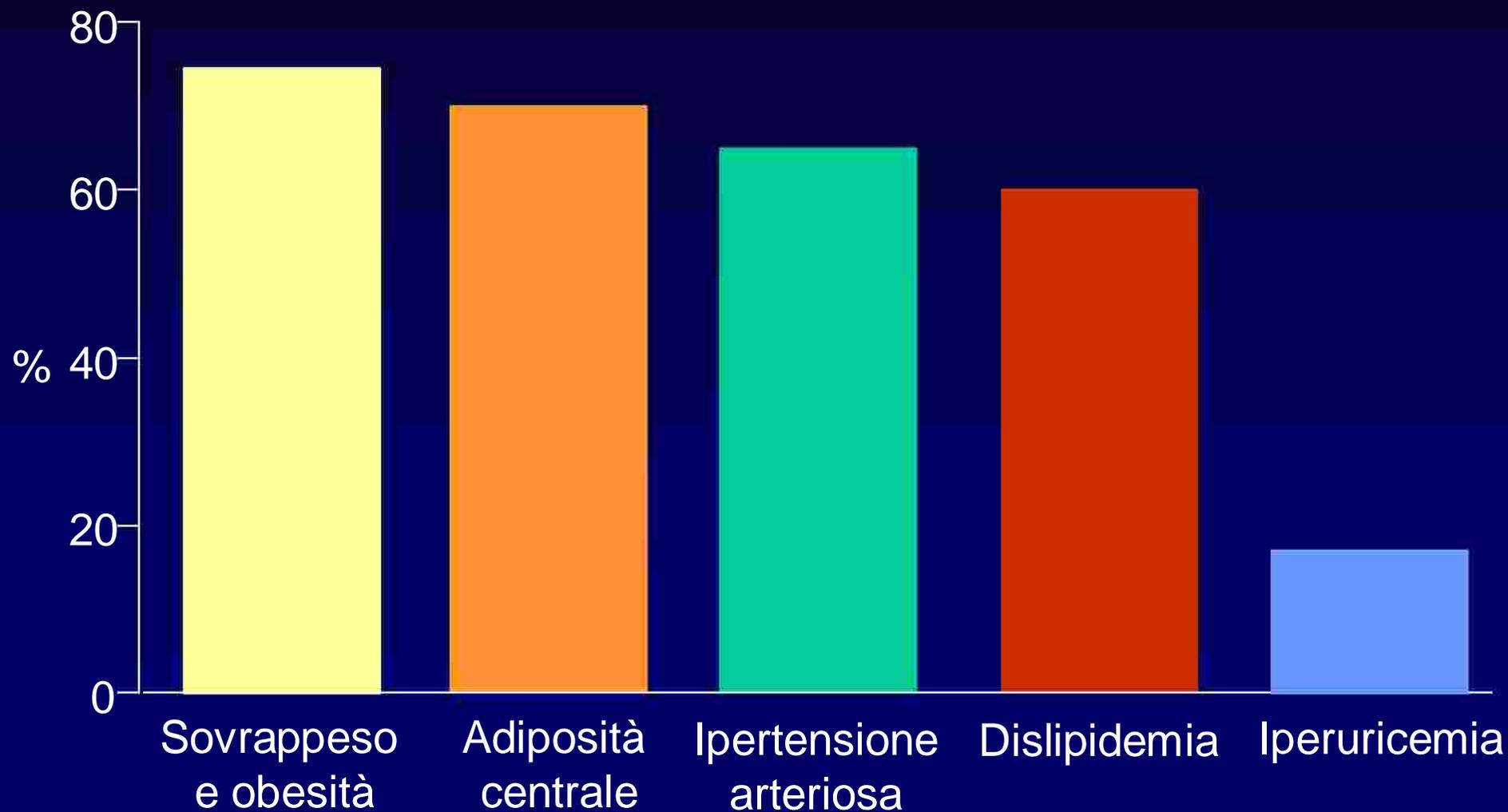
MALATTIE
CARDIOVASCOLARI

RISCHIO DELLA MACROANGIOPATIA NEL DIABETE

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

PREVALENZA DI DISORDINI METABOLICI NEL DIABETE TIPO 2

(Verona NIDDM Complications Study, n=1780)

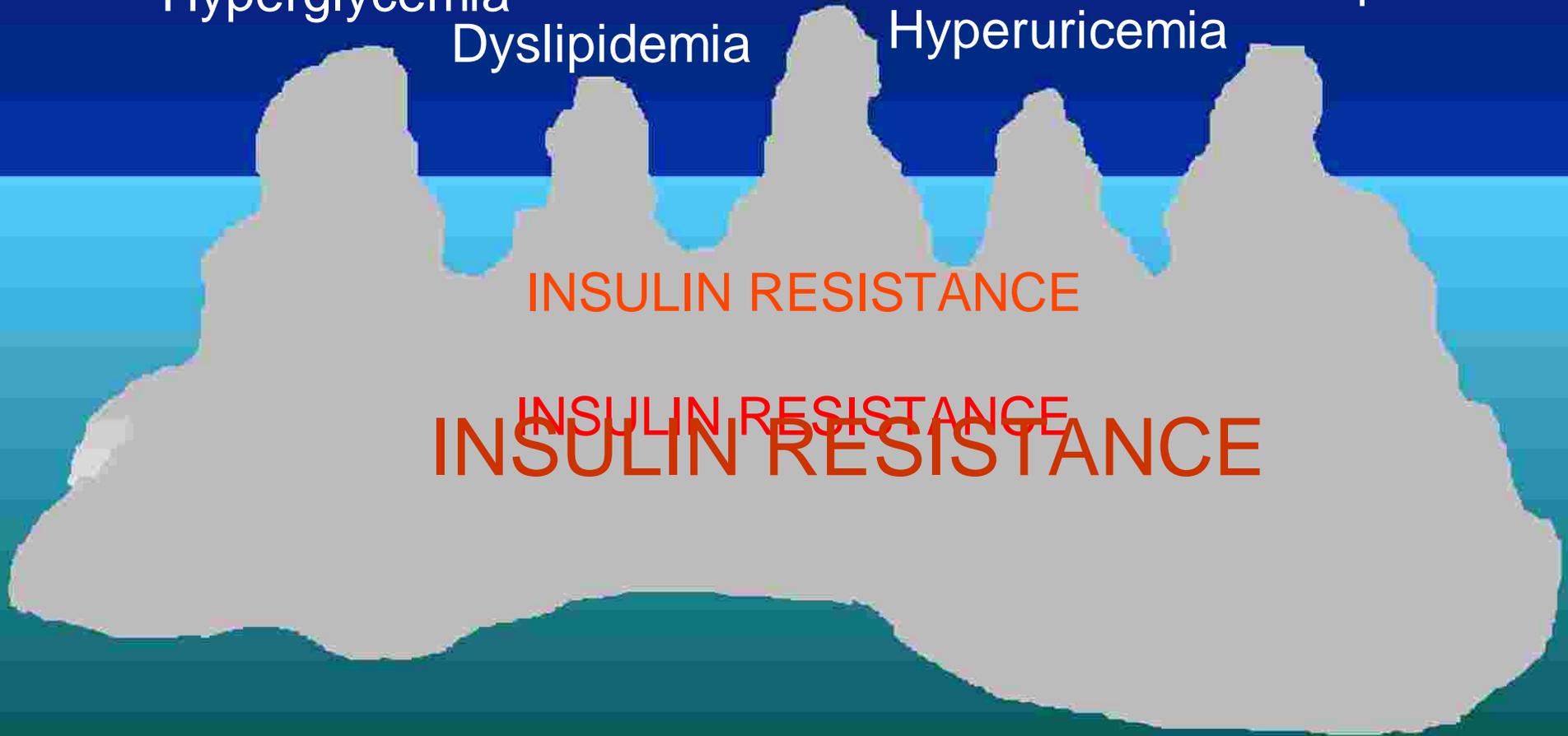


INSULIN RESISTANCE: THE ORIGIN OF SEVERAL ABNORMALITIES IN TYPE 2 DIABETES AND THE METABOLIC SYNDROME

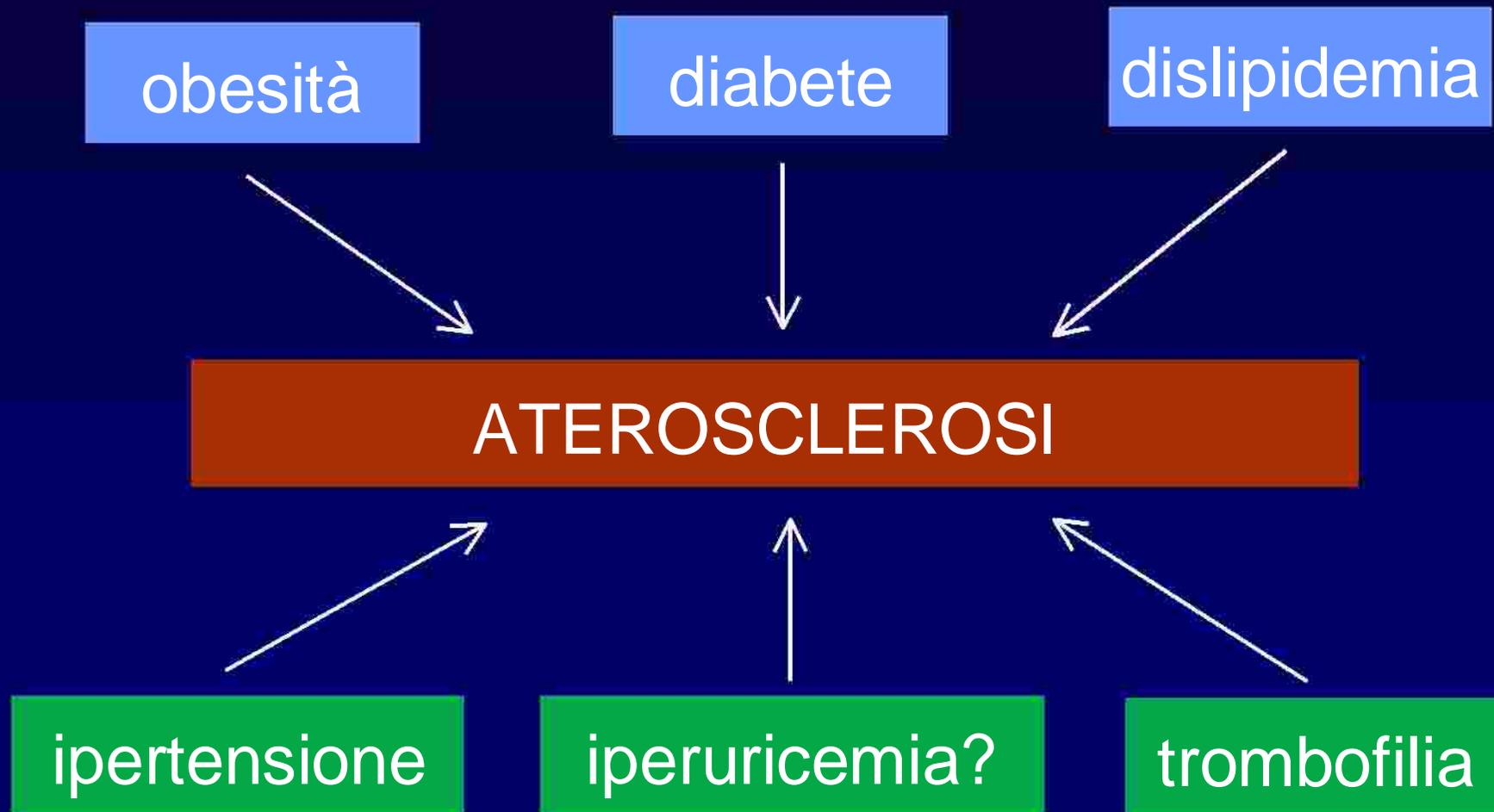
Hyperglycemia Hypertension Thrombophilia
Dyslipidemia Hyperuricemia

INSULIN RESISTANCE

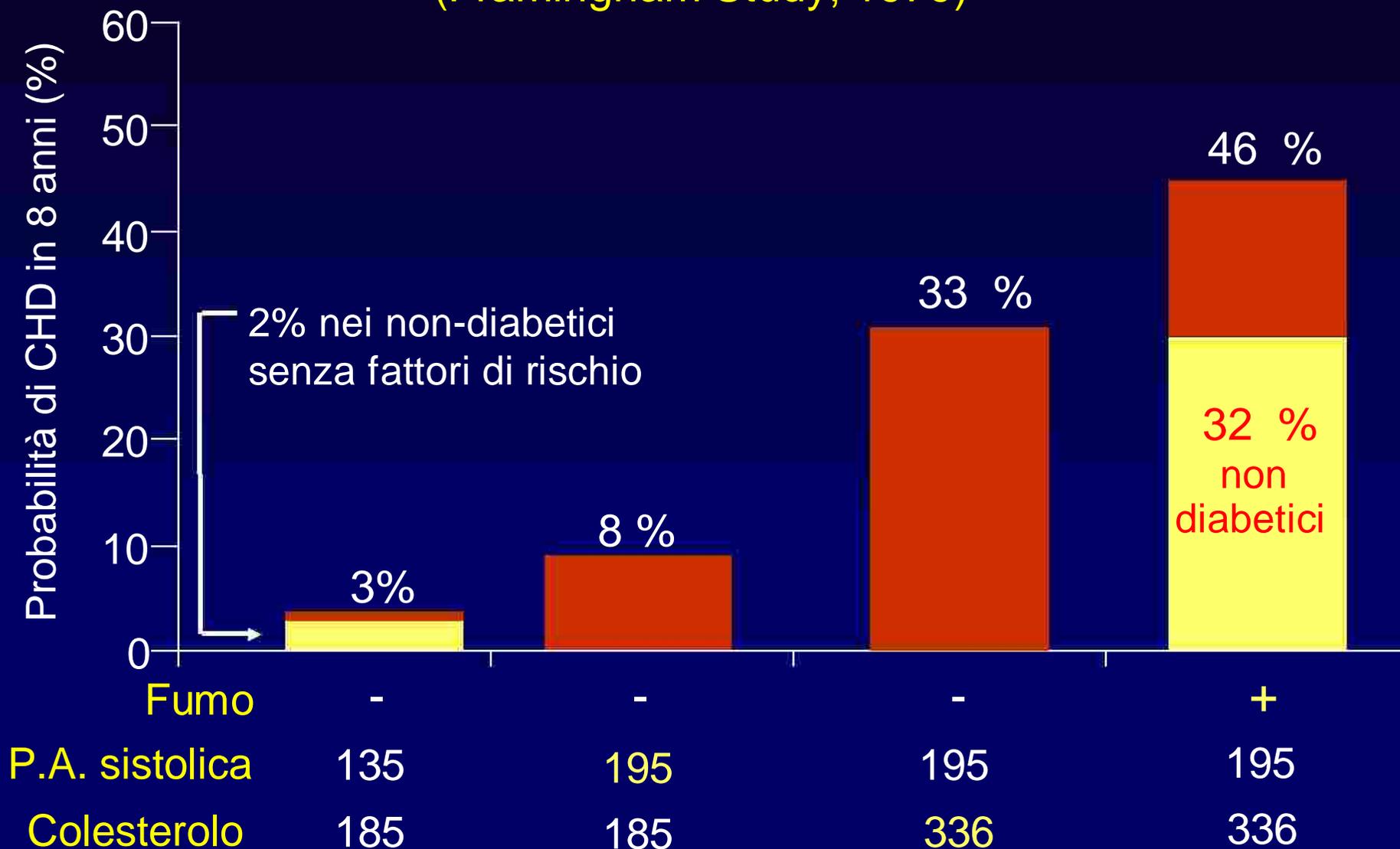
INSULIN RESISTANCE
INSULIN RESISTANCE



ATEROSCLEROSI E SINDROME METABOLICA



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



Criteria Diagnostici della Sindrome Metabolica

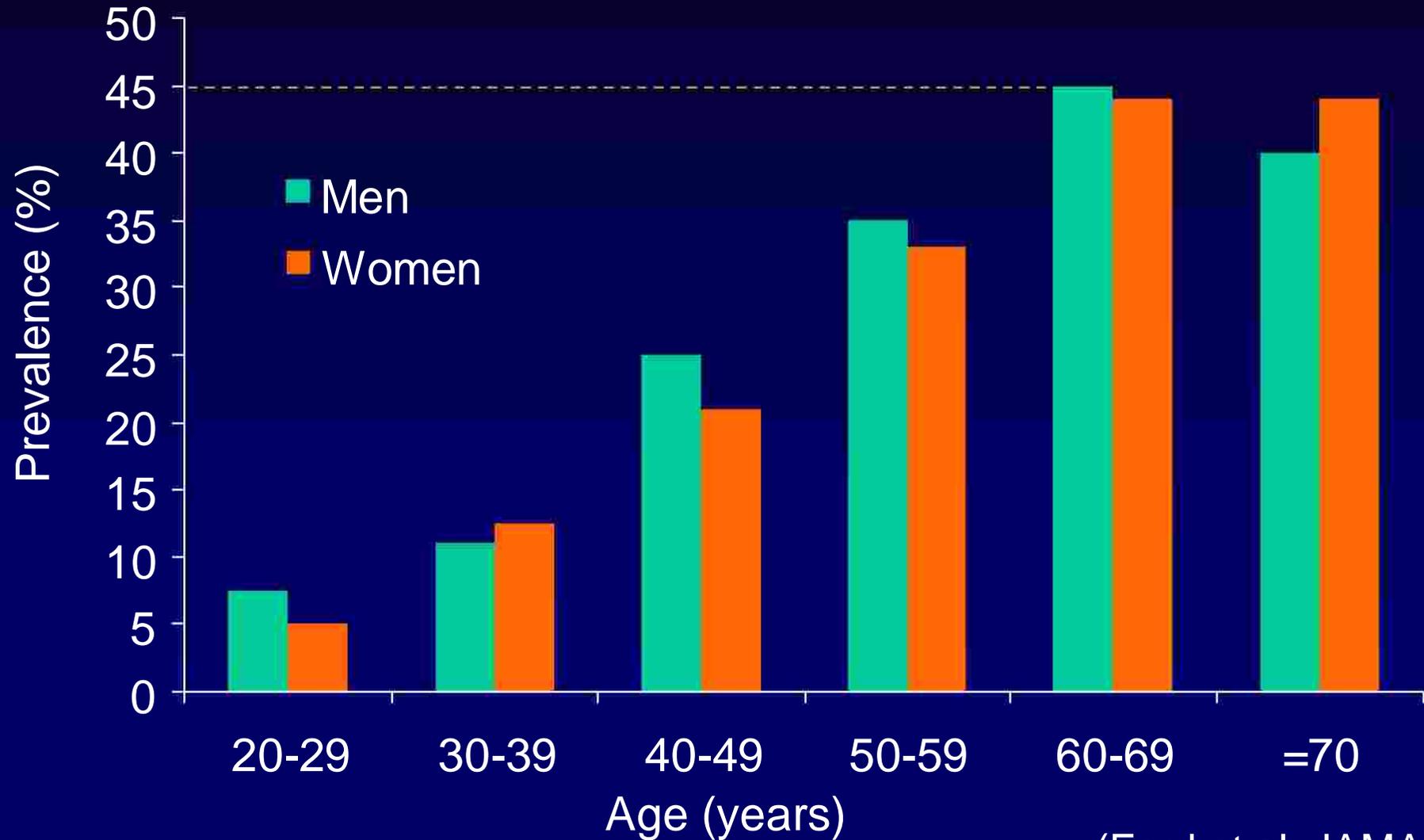
Revisione IDF 2009 criteri ATP III 2001

Almeno tre alterazioni fra le seguenti:

- Glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dl
- Trigliceridi ≥ 150 mg/dl
- HDL <40 mg/dl Maschio, <50 mg/dl Femmina
- Ipertensione arteriosa ($\geq 130/85$ mmHg)
- Circonferenza vita >94 cm Maschio, >80 cm Femmina

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

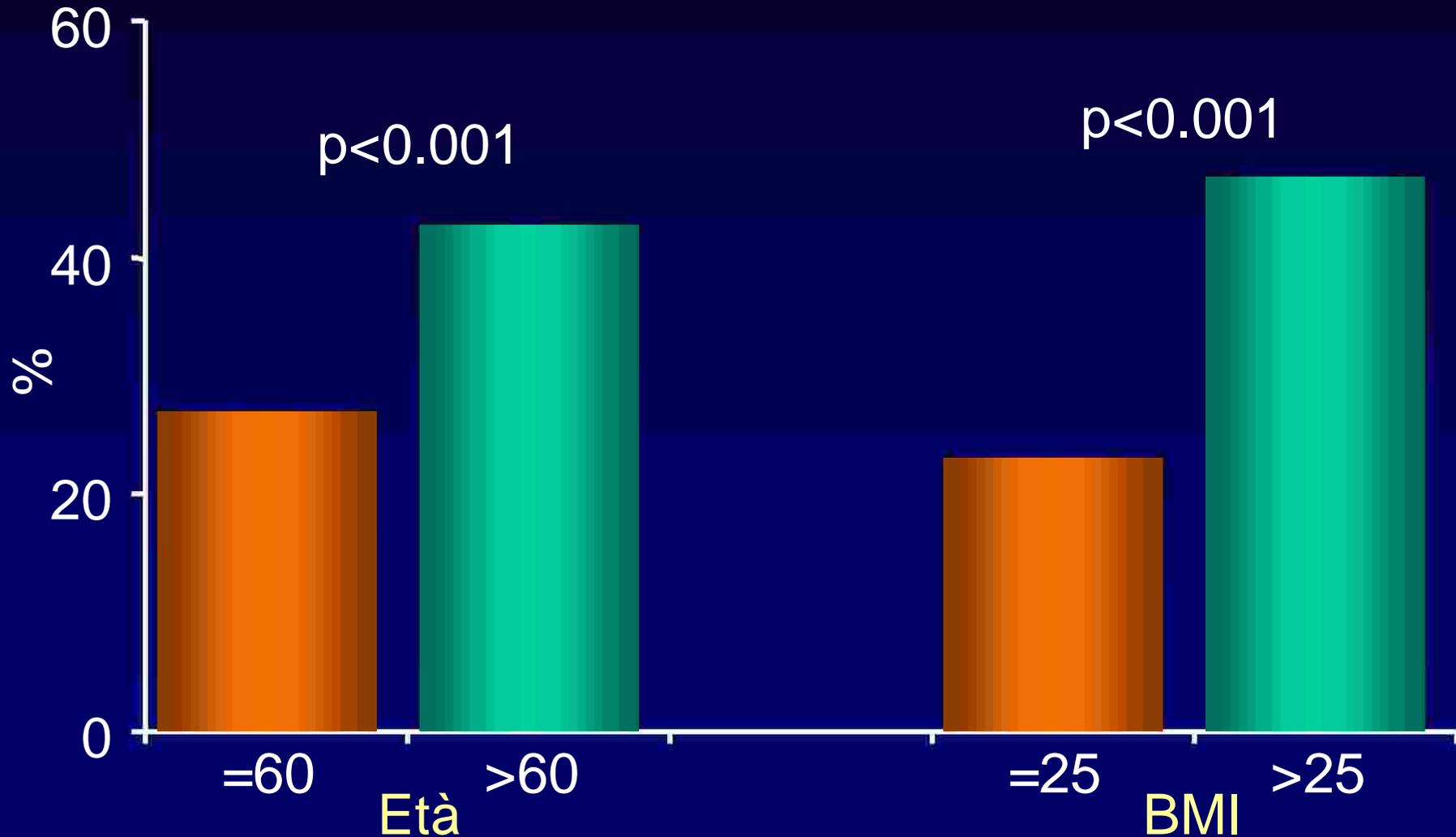
- National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-94 -
(ATP III report criteria)



(Ford et al, JAMA 2002)

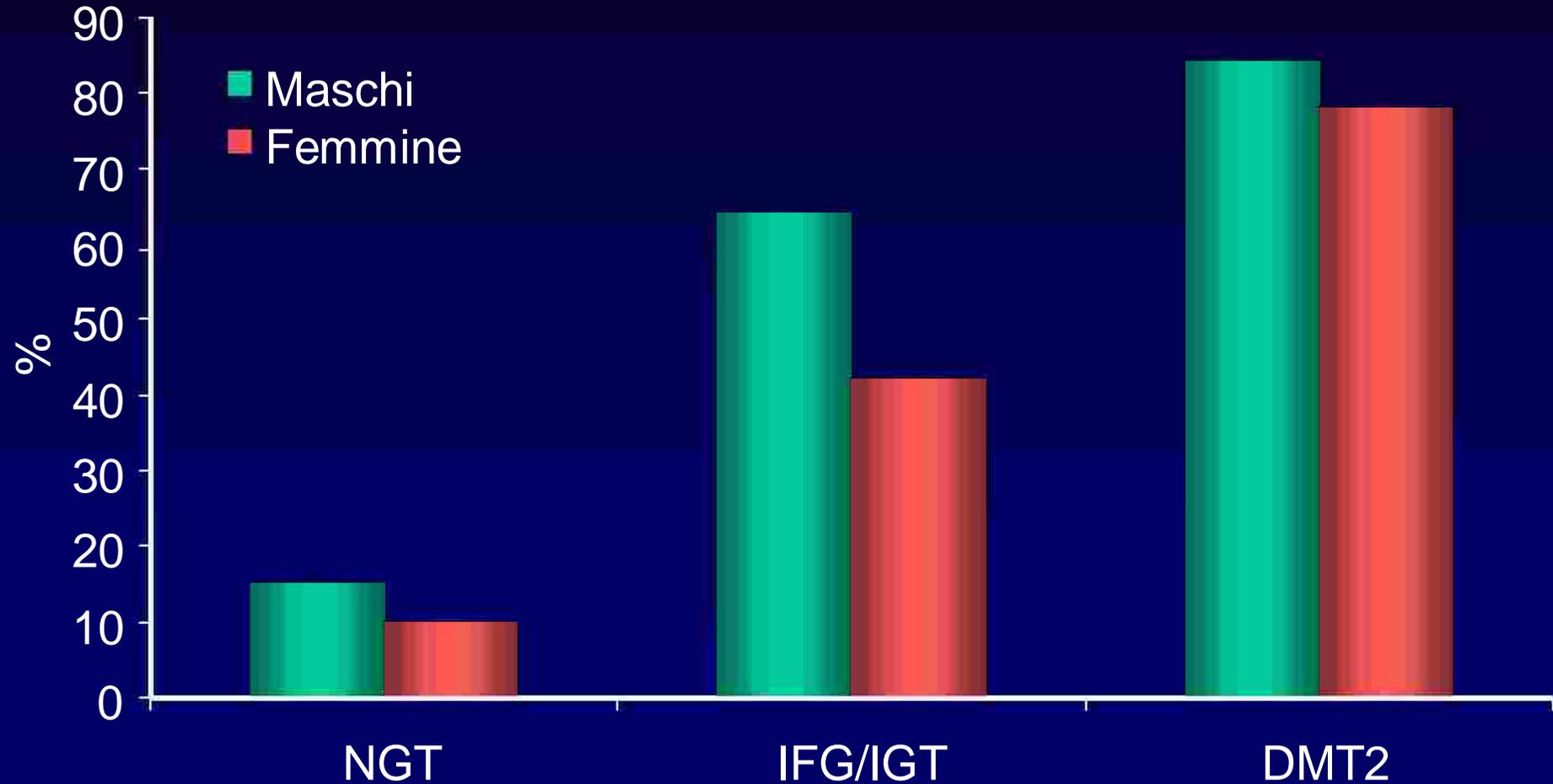
PREVALENZA DELLA SINDROME METABOLICA IN RELAZIONE ALL'ETA' E AL BMI

(Studio di Brunico, 1990)



PREVALENZA DELLA SINDROME METABOLICA IN RELAZIONE ALLA TOLLERANZA GLUCIDICA

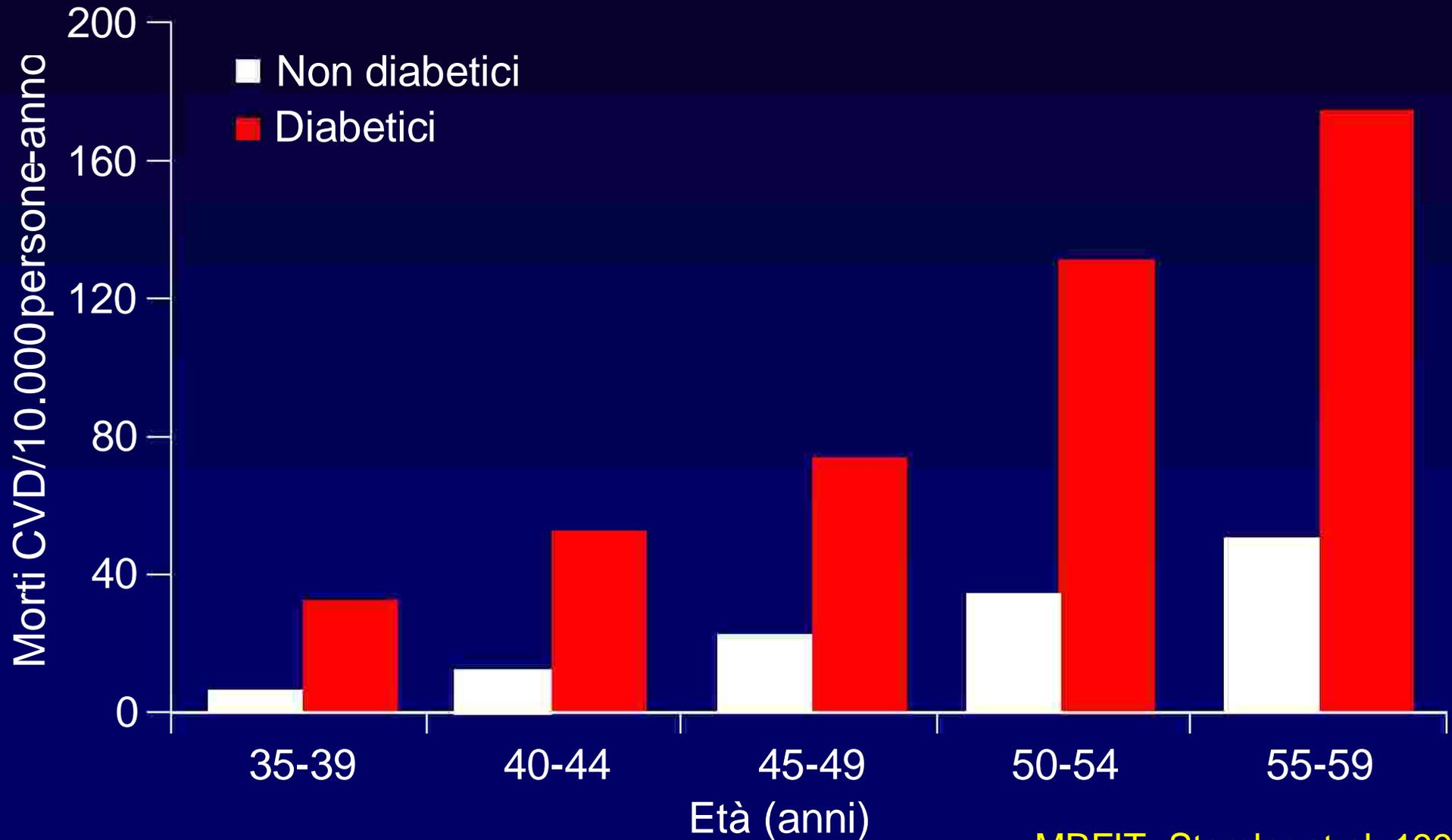
(Isomaa et al, Diabetes Care 24:683, 2001)



Modified WHO criteria, n=4483, età 35-70 anni, not population-based

La SM e i suoi singoli componenti
predicono il diabete tipo 2 e le malattie
cardiovascolari

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



MRFIT- Stamler et al, 1993

NEUROPATIA DIABETICA AUTONOMICA SEGNI E SINTOMI CARDIOVASCOLARI

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

NEUROPATIA DIABETICA AUTONOMICA TURBE DELLA CONTROREGOLAZIONE

- Ipoglicemie inavvertite
- Ipoglicemie protratte

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: =300 mg/die
- Alcool: è consentito un uso moderato ai pasti (vino o birra)

TERAPIA FARMACOLOGICA DEL DIABETE

- Insulina*
- Altri farmaci antidiabetici
 - stimolanti la secrezione insulinica*
 - sensibilizzanti all'azione insulinica
 - rallentanti l'assorbimento intestinale dei carboidrati

*: possono causare ipoglicemia