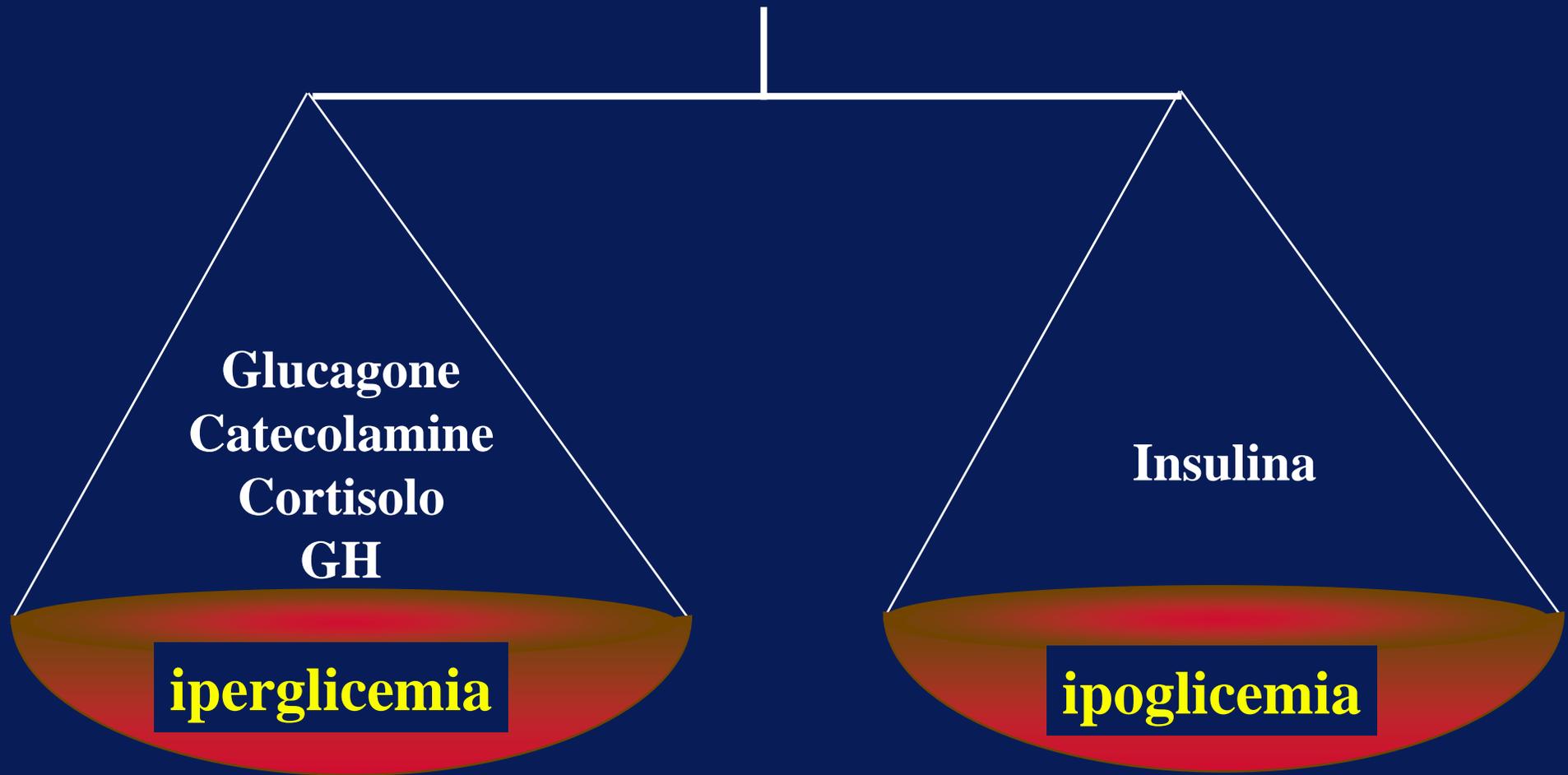


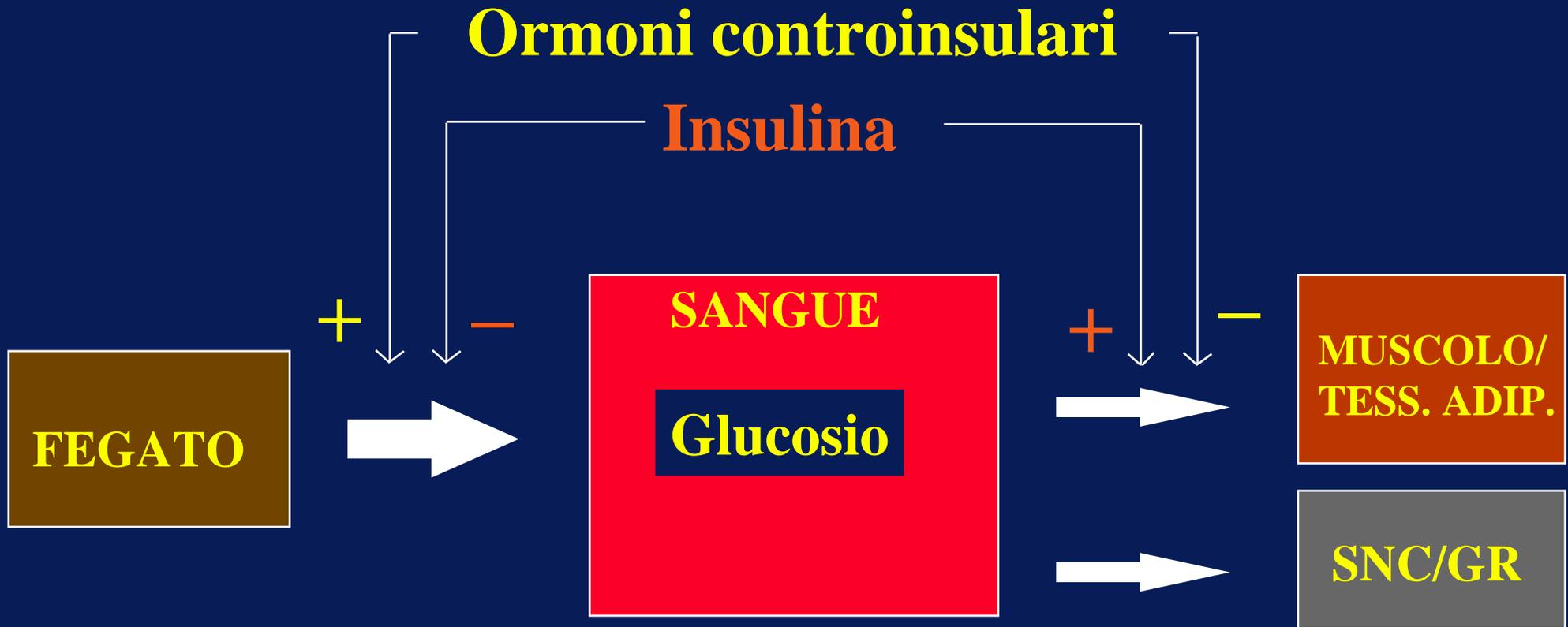
Principali ormoni coinvolti nell'omeostasi glicemica



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

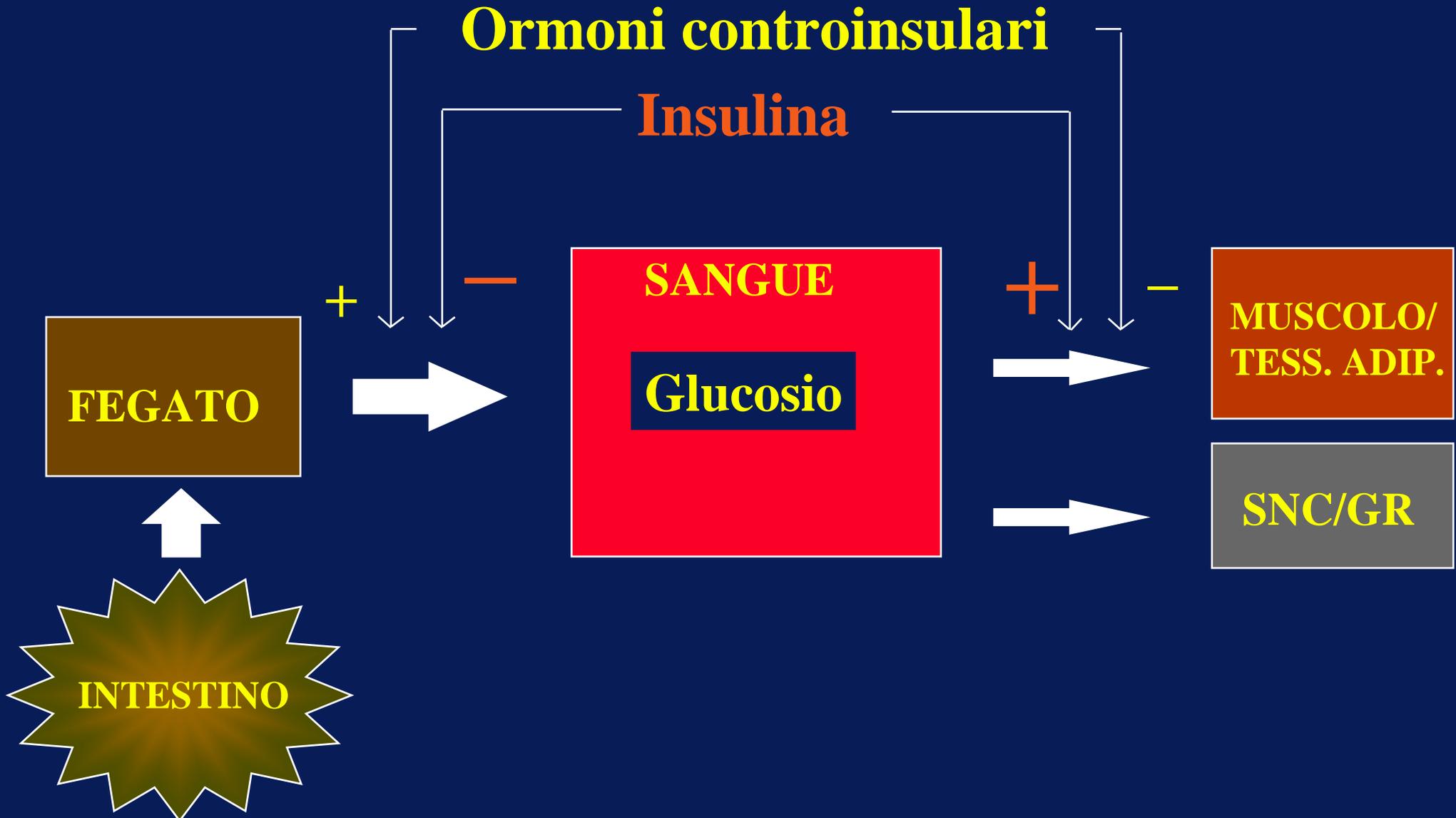
REGOLAZIONE ENDOCRINA DELL'OMEOSTASI GLUCIDICA



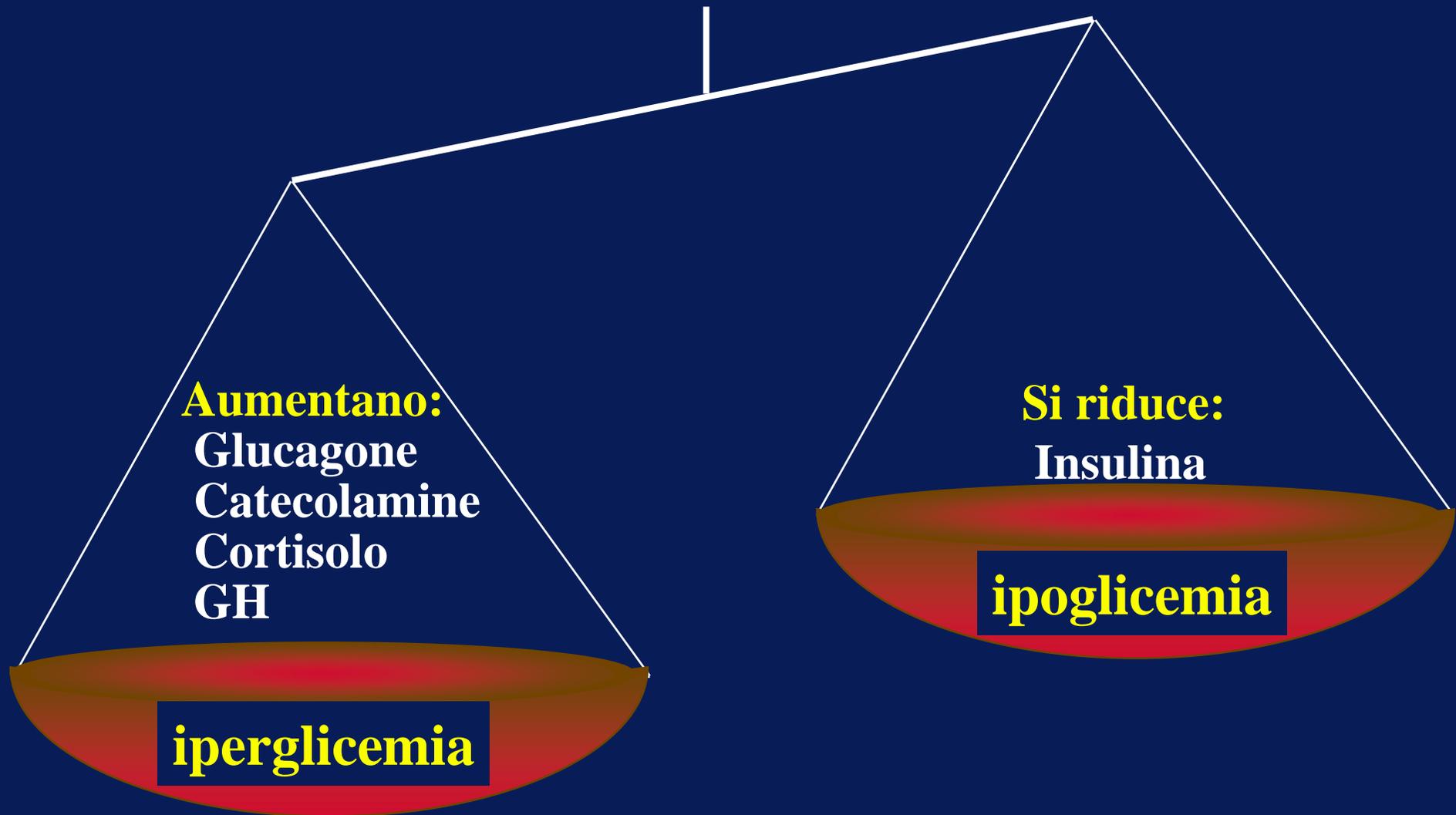
REGOLAZIONE ENDOCRINA DELL'OMEOSTASI GLUCIDICA

Ormoni controinsulari

Insulina



Principali risposte ormonali all'esercizio fisico



REGOLAZIONE ENDOCRINA DELL'OMEOSTASI GLUCIDICA DURANTE ESERCIZIO FISICO

Ormoni controinsulari

Insulina

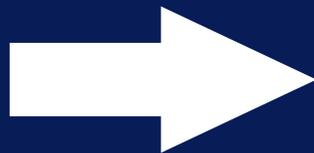
+

-

+

-

FEGATO



SANGUE
Glucosio



TESSUTI
INSULINODIP.

MUSCOLO
CHE LAVORA

SNC/GR



FATTORI CHE AUMENTANO LA CAPTAZIONE MUSCOLARE DI GLUCOSIO DURANTE ESERCIZIO

- Aumento del flusso sanguigno ai muscoli in attività
- Apertura dei capillari con aumento del letto vascolare
- Reclutamento di trasportatori del glucosio (GLUT-4)

EFFETTI DELLA CONTRAZIONE SUL TRASPORTO DEL GLUCOSIO NEL MUSCOLO

Aumentato
rapporto
AMP/ATP

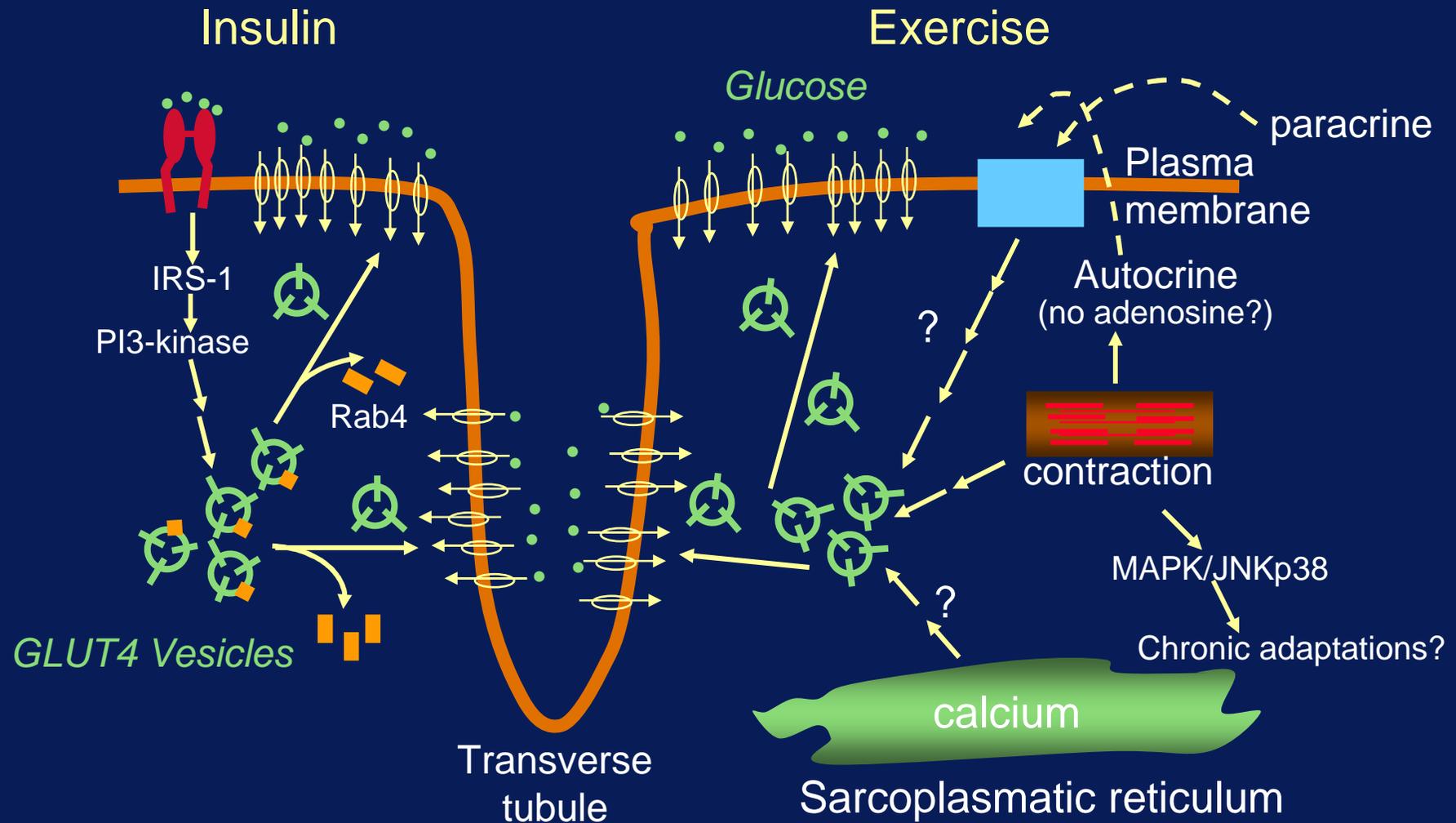


Attivazione
Kinasi AMP-
dipendente

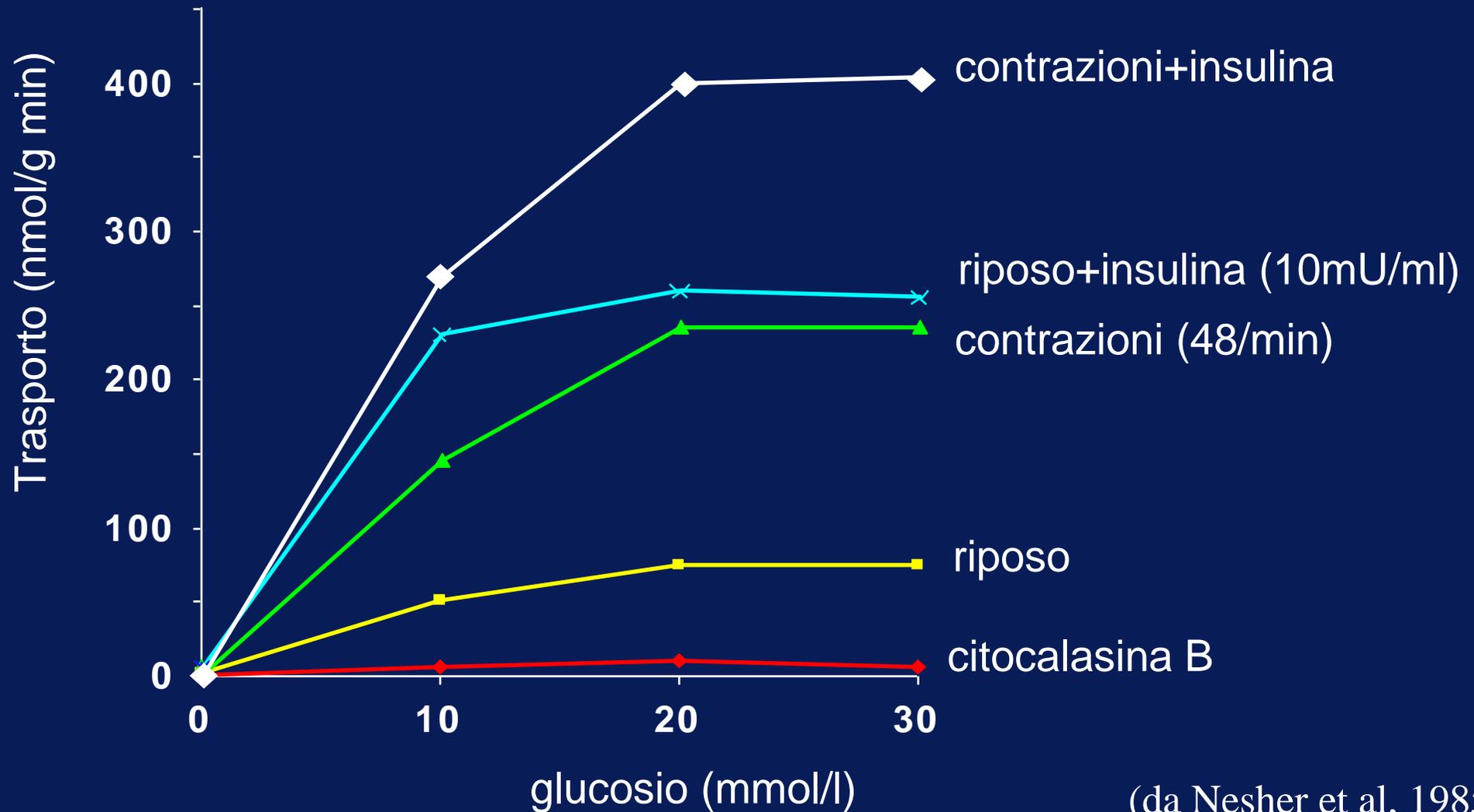


Traslocazione
GLUT4

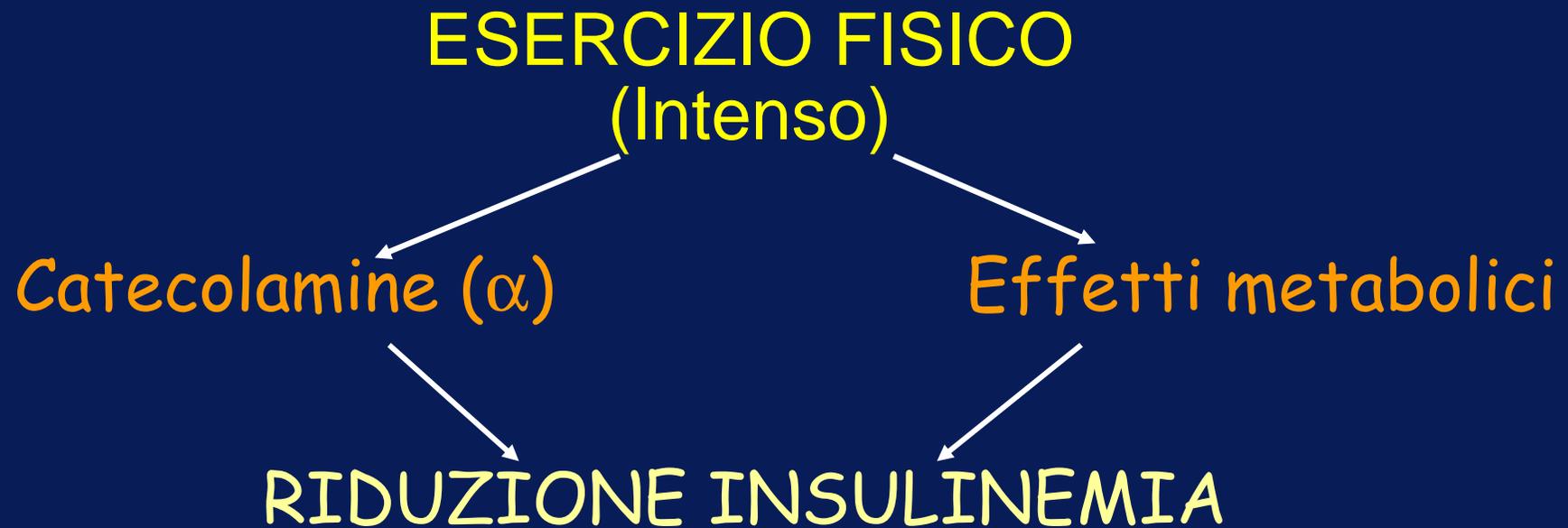
Insulina e contrazione muscolare inducono la traslocazione alla superficie cellulare dei GLUT-4 con meccanismi diversi



Effetti di insulina e/o contrazione muscolare sulle curve dose-risposta fra concentrazione di glucosio e trasporto del glucosio nel muscolo in vitro



(da Nesher et al, 1985)



- aumento produzione epatica di glucosio
- aumento lipolisi
- aumento rilascio tissutale aminoacidi
- conservato effetto su utilizzazione del glucosio nel muscolo in attività

Ruolo degli ormoni controinsulari nell'adattamento all'esercizio fisico

Effetti emodinamici

- aumento gettata cardiaca
- redistribuzione del flusso sanguigno

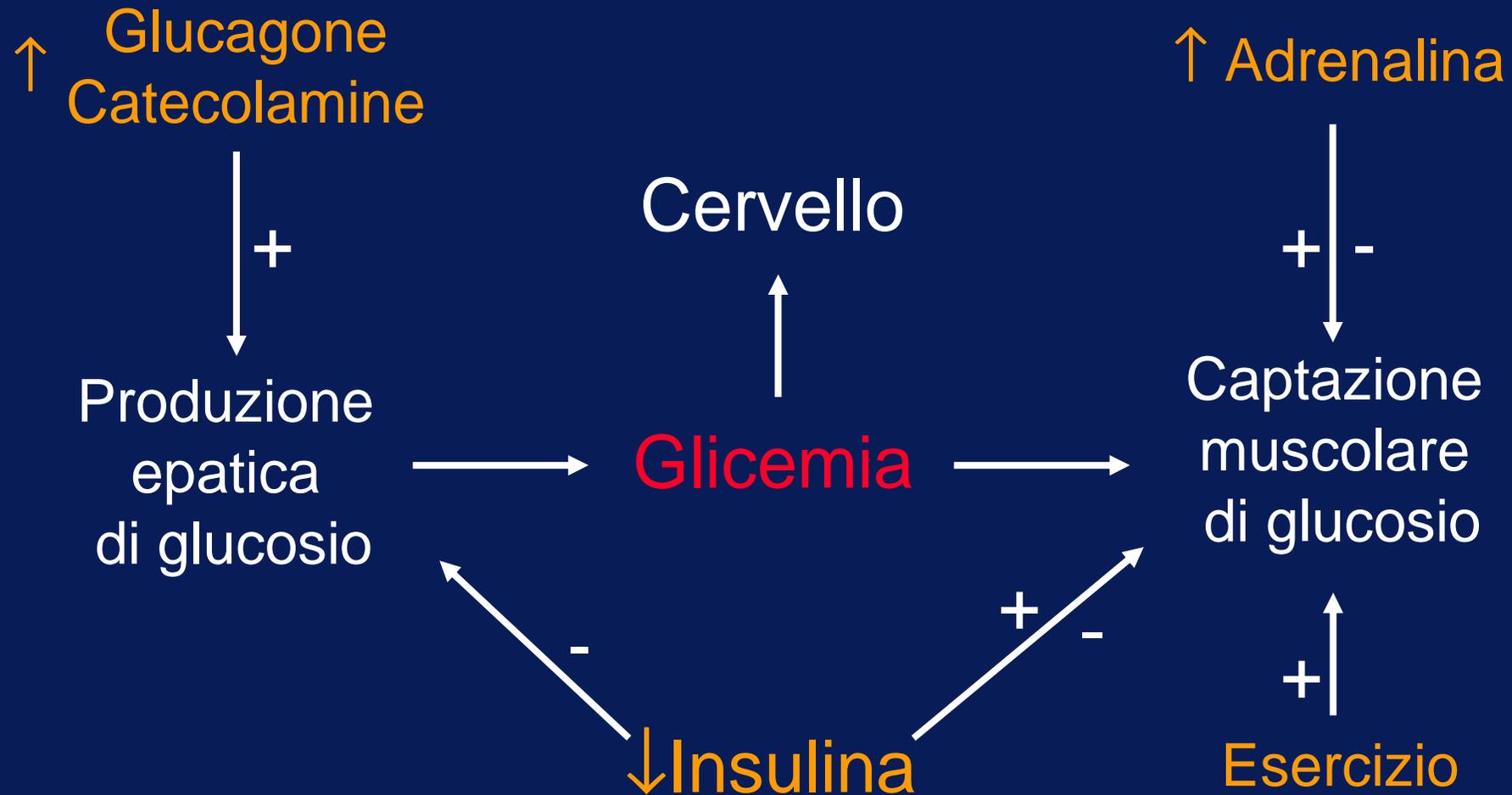
Effetti metabolici

- aumento glicogenolisi muscolare
- aumento produzione epatica di glucosio
- aumento lipolisi e chetogenesi
- riduzione utilizzazione del glucosio

Effetti ventilatori

- broncodilatazione
- aumento frequenza respiratoria

Regolazione ormonale del flusso di glucosio durante esercizio fisico



Effetti acuti dell'esercizio fisico sulla produzione e utilizzazione di glucosio

- Aumento utilizzazione muscolare di glucosio, malgrado la riduzione dei livelli di insulina (aumento sensibilità periferica all'insulina)
- Aumento produzione epatica di glucosio (glicogenolisi + neoglucogenesi), a bilanciare l'aumentato consumo e garantire l'apporto del substrato per muscolo e SNC
- Graduale sostituzione del glucosio con gli acidi grassi come substrato energetico muscolare
- Nell'esercizio protratto riduzione progressiva della glicemia

DIABETE MELLITO

Tipo 1 :

carezza assoluta di insulina

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

Tipo 2 :

carezza relativa + inefficacia dell'insulina (insulinoresistenza)

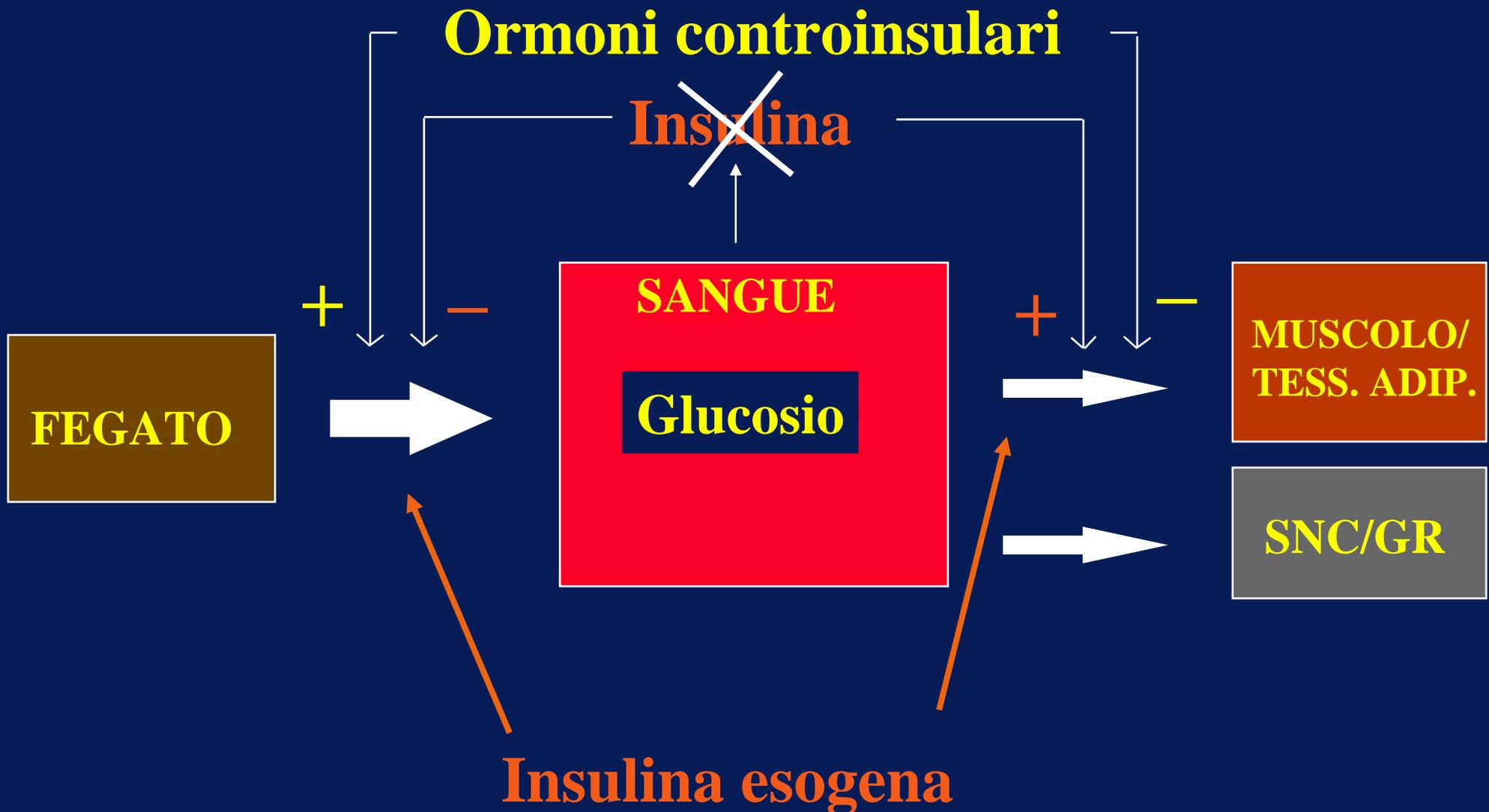
- esordio in genere in età adulta/senile
- spesso associato a obesità

Mortalità a 7 anni in pazienti diabetici di tipo 1 (n=548) suddivisi in quintili di attività fisica



(Moy et al, 1993)

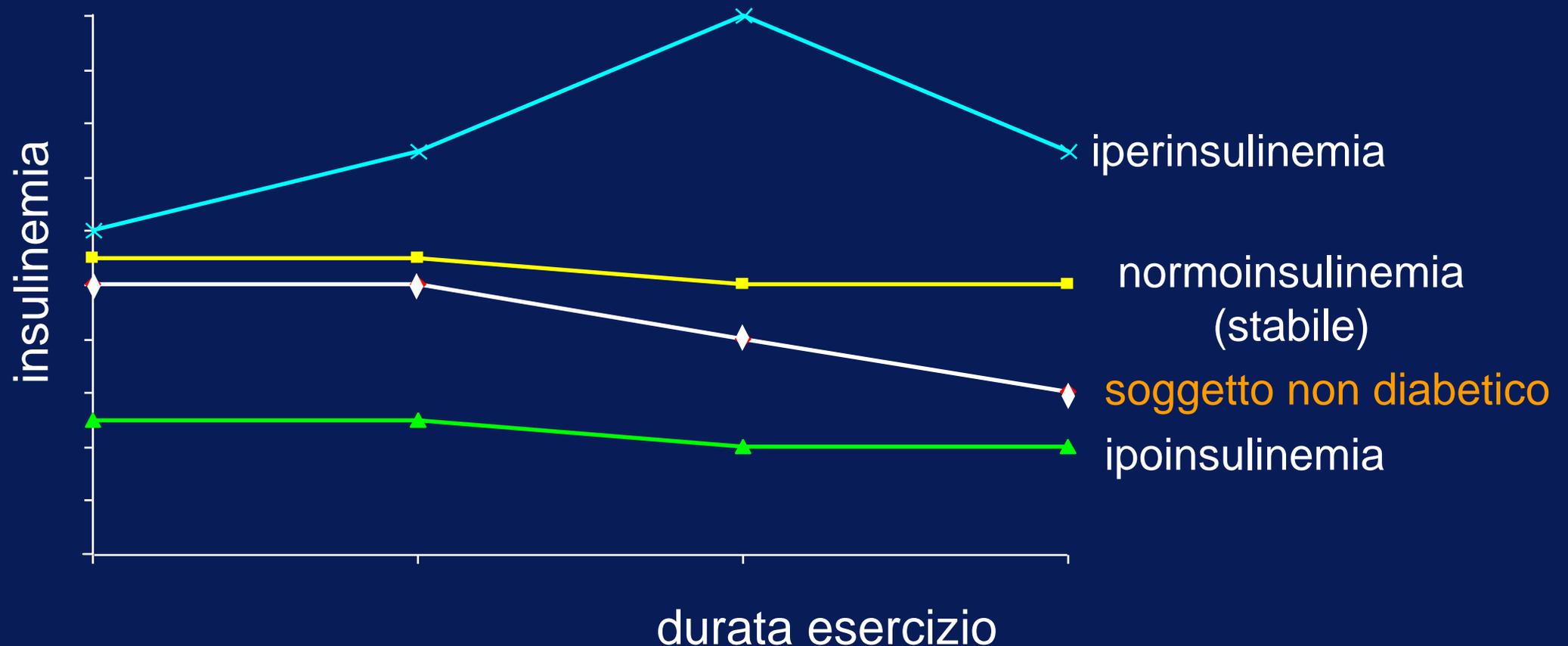
REGOLAZIONE ENDOCRINA DELL'OMEOSTASI GLUCIDICA



Fattori che influenzano la risposta glicemica all'esercizio nel diabete tipo 1

- terapia insulinica
 - tipo di insulina e dose
 - distanza di tempo dalla somministrazione
 - sito di iniezione (evitare arto esercitato)
- controllo metabolico del momento
- alimentazione prima e durante l'esercizio
- intensità e durata esercizio
- temperatura esterna

Andamento dell'insulinemia durante esercizio nel diabete insulino-trattato



Inconvenienti di un eccesso di insulina durante esercizio fisico

- aumento captazione di glucosio indotto dalla attività muscolare, con rischio di ipoglicemia (che persiste anche dopo l'esercizio)
- inibizione mobilizzazione acidi grassi, con ridotta disponibilità di substrati energetici alternativi al glucosio

Inconvenienti di una mancanza di insulina durante esercizio fisico

- ridotta captazione di glucosio nel muscolo che lavora, con scadimento della performance
- mancato bilanciamento effetto iperglicemizzante degli ormoni controinsulari, con aumento della glicemia
- eccessiva mobilizzazione di acidi grassi, con aumentata sintesi chetoacidi e rischio acidosi

Principali fattori determinanti il tipo di risposta della glicemia all'esercizio in pazienti con diabete tipo 1

- **Riduzione della glicemia**
 - iperinsulinemia relativa
 - esercizio protratto (>30-60 min) o intenso
 - distanza dal pasto > 3h/mancanza di spuntini
- **Glicemia stabile**
 - esercizio di breve durata
 - insulinemia e alimentazione adeguate
- **Aumento della glicemia**
 - ipoinsulinemia
 - esercizio estenuante
 - eccesso di carboidrati prima/durante esercizio

Massimo carico di lavoro permesso nei diabetici

Senza complicanze

- Fino alla stanchezza

Con complicanze

- I parametri cardiovascolari e metabolici devono restare negli intervalli di normalità

Esercizio fisico e diabete tipo 1

Principi fondamentali da seguire

- Avere una buona conoscenza della malattia e degli effetti dell'esercizio
- Intensificare l'autocontrollo in occasione dell'esercizio per prevenire effetti metabolici sfavorevoli e per saggiare la risposta individuale allo sforzo e ai provvedimenti adottati
- Assumere supplementi di carboidrati nel corso dell'esercizio in caso di sforzo protratto o sintomi di ipoglicemia
- Sottoporsi a controlli medici regolari
- Rendere nota la malattia ad un compagno/allenatore
- Evitare sport particolari (roccia, immersione subacquea)

Attività fisica nel diabete insulino-trattato

- automonitoraggio -

- controllare le urine prima (chetonuria)
- controllare la glicemia prima (se possibile durante) e dopo

Attenzione all'ipoglicemia, durante ma anche dopo l'attività fisica

Attività fisica e diabete tipo 1

Norme pratiche generali

- controllare la glicemia e la chetonuria prima di iniziare l'esercizio fisico
 - con chetonuria: NO ESERCIZIO FISICO
 - con glicemia non elevata: INGERIRE CARBOIDRATI
- al primo segno di malessere assumere bevande zuccherate o caramelle

Attività fisica e diabete

Adattamento della terapia

- Ridurre la dose di insulina (precedente ed eventualmente successiva all'esercizio fisico) con criteri vari a seconda dello schema di terapia e della glicemia
- Se si somministra la dose abituale di insulina, durante l'esercizio fisico sostenuto la glicemia può diminuire di 2-4 mg/dl min. Considerare l'opportunità di ingerire carboidrati
- Sperimentare le reazioni individuali all'esercizio fisico e verificare la risposta ai vari aggiustamenti adottati

Esercizio fisico programmato nel diabete insulino-trattato

1. Ridurre del 20-40% la dose di insulina ad azione rapida precedente
2. Iniziare l'attività fisica 1-2 ore dopo il pasto
3. Iniettare l'insulina in zone non interessate dall'attività fisica
4. Nelle ore successive assumere un supplemento di carboidrati, se necessario (misurare glicemia)

Esercizio fisico non programmato nel diabete insulino-trattato

1. Controllare chetonuria e glicemia
2. Se vi è chetonuria non effettuare l'esercizio
3. Se la glicemia è <140 mg/dl, ingerire 10-20 g di carboidrati (CHO) subito e quindi ogni 20-30 minuti
4. Se la glicemia è >140 mg/dl, iniziare l'esercizio e assumere CHO dopo 20-30 minuti
5. Se l'esercizio fisico è intenso e protratto, ridurre del 30% la dose insulinica successiva e/o aumentare l'apporto di CHO

DIABETE MELLITO

Tipo 1 :

carezza assoluta di insulina

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

Tipo 2 :

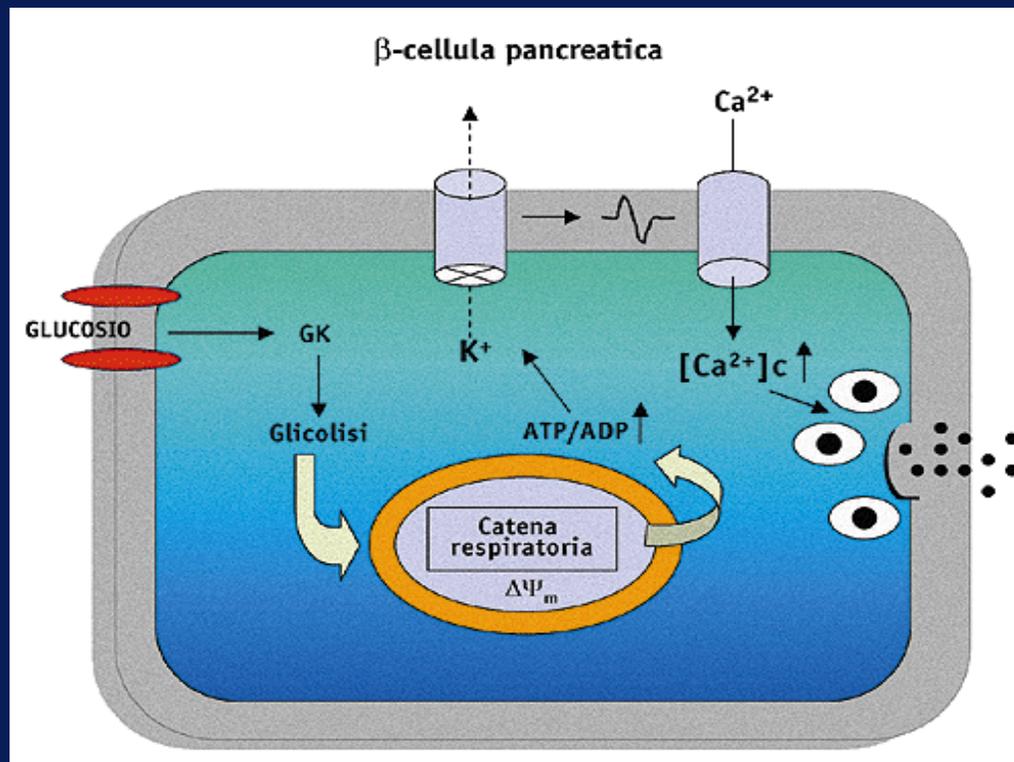
carezza relativa + inefficacia
dell'insulina (insulinoresistenza)

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

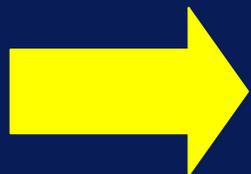
INSULINORESISTENZA

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

Mitocondri e secrezione insulinica



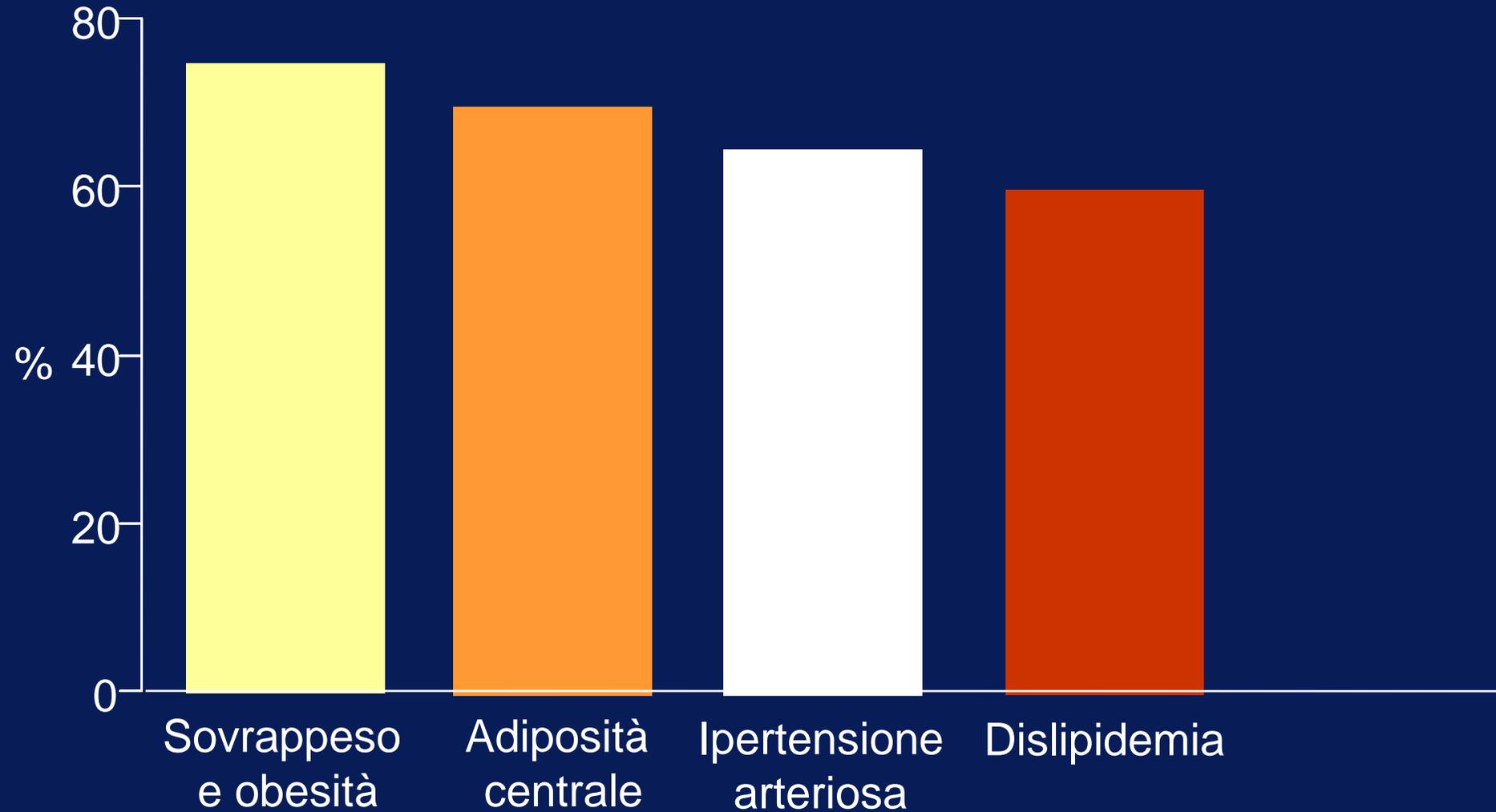
- \uparrow ATP/ADP conseguente a ingresso e utilizzo glucosio determina la chiusura dei canali del K^+ ATP-sensibili.
- depolarizzazione della membrana
- Apertura canali del Ca^{2+} voltaggio-dipendenti
- $\uparrow [Ca^{2+}]$
- esocitosi granuli insulina



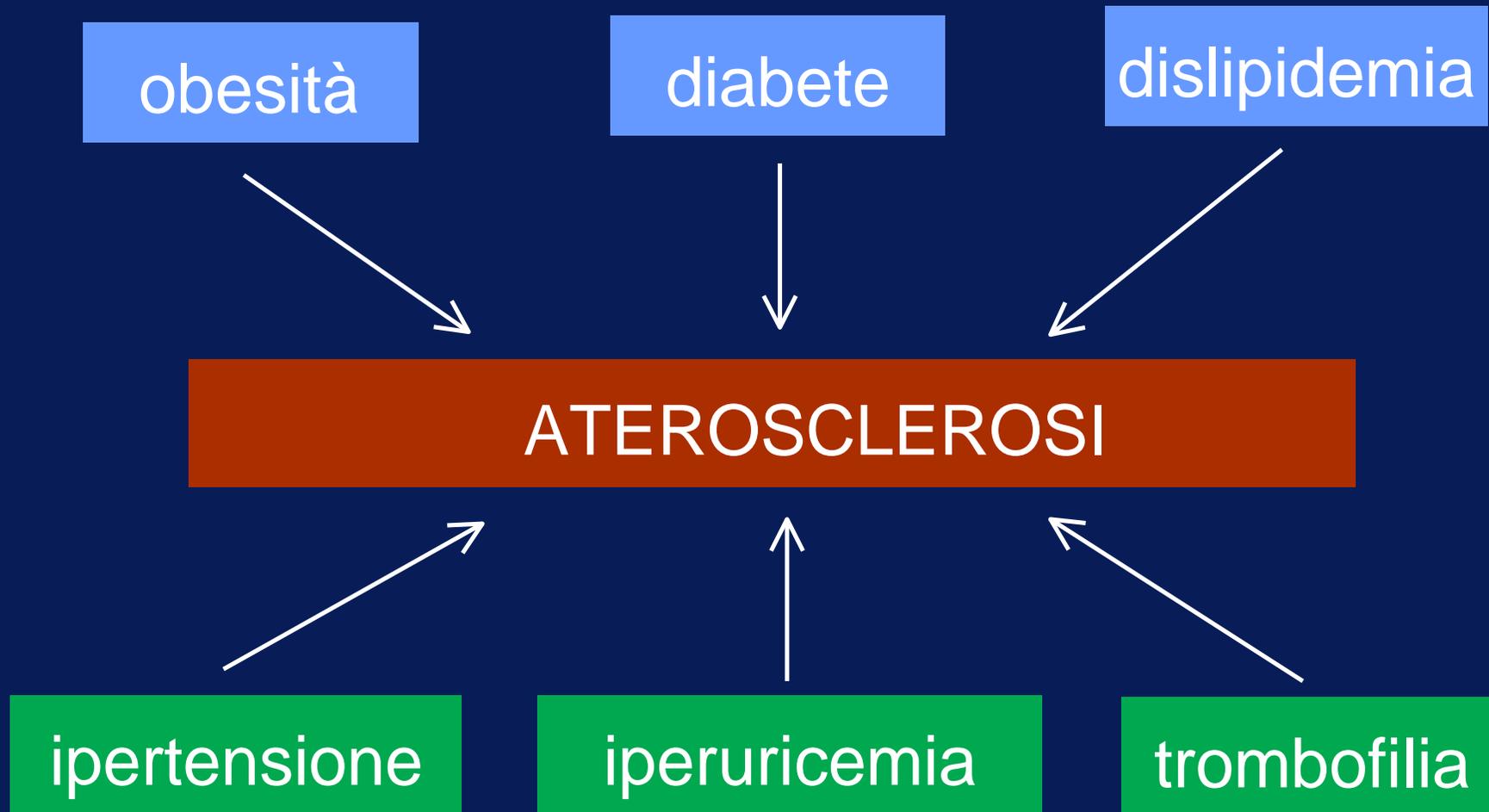
**L'ATP PRODOTTO DAI MITOCONDRI MODULA
LA SECREZIONE INSULINA**

PREVALENZA DI DISORDINI METABOLICI NEL DIABETE TIPO 2

(Verona NIDDM Complications Study, n=1780)



ATEROSCLEROSI E SINDROME METABOLICA



Effetti favorevoli dell'esercizio fisico sui fattori di rischio cardiovascolare nel diabete tipo 2

- Riduzione glicemia
- Aumento sensibilità insulinica
- Riduzione colesterolo LDL e trigliceridi
- Aumento colesterolo HDL
- Riduzione tessuto adiposo, specie viscerale
- Riduzione fattori trombofilici
- Controllo dell'ipertensione (lieve)



Riduzione mortalità cardiovascolare

Effetti del training sul metabolismo energetico

- Aumento dell'ossidazione dei lipidi
- Diminuzione relativa dell'utilizzazione del glucosio
- Minore produzione di acido lattico

Peculiarità del diabete tipo 2 in relazione all'esercizio fisico

- L'esercizio ha effetti benefici sui meccanismi patogenetici della malattia e sui fattori di rischio cardiovascolare associati al diabete: è uno strumento di cura.
- Non vi è ipoinsulinemia assoluta: difficilmente l'esercizio può precipitare uno scompenso metabolico.
- L'eventuale iperinsulinemia è in genere conseguenza dell'insulinoresistenza e si riduce con il miglioramento della sensibilità insulinica (non è così se farmaco-indotta)

Attività fisica nella cura del diabete tipo 2

Norme generali

L'attività fisica intensa non è necessaria; anche le passeggiate comportano vantaggi metabolici

L'attività fisica va consigliata e valutata singolarmente

Rischi connessi con l'esercizio fisico nel diabete tipo 2

Aggravamento complicanze croniche
severe (retinopatia, piede diabetico)

Evento cardiovascolare acuto

- cardiopatia ischemica silente
- neuropatia autonoma

Esercizio fisico e diabete tipo 2

Precauzioni da adottare

- Preferire attività aerobiche, se possibile intorno almeno al 50-60% della $\dot{V}O_2$ max. A queste possono essere associate attività di forza
- Sottoporsi a visita medica preliminare
- Effettuare autocontrollo glicemico in caso di terapia farmacologica con insulina o farmaci che stimolano il rilascio di insulina

Attività fisica nella cura del diabete tipo 2

Indagini preliminari

Valutare la presenza e la gravità di:

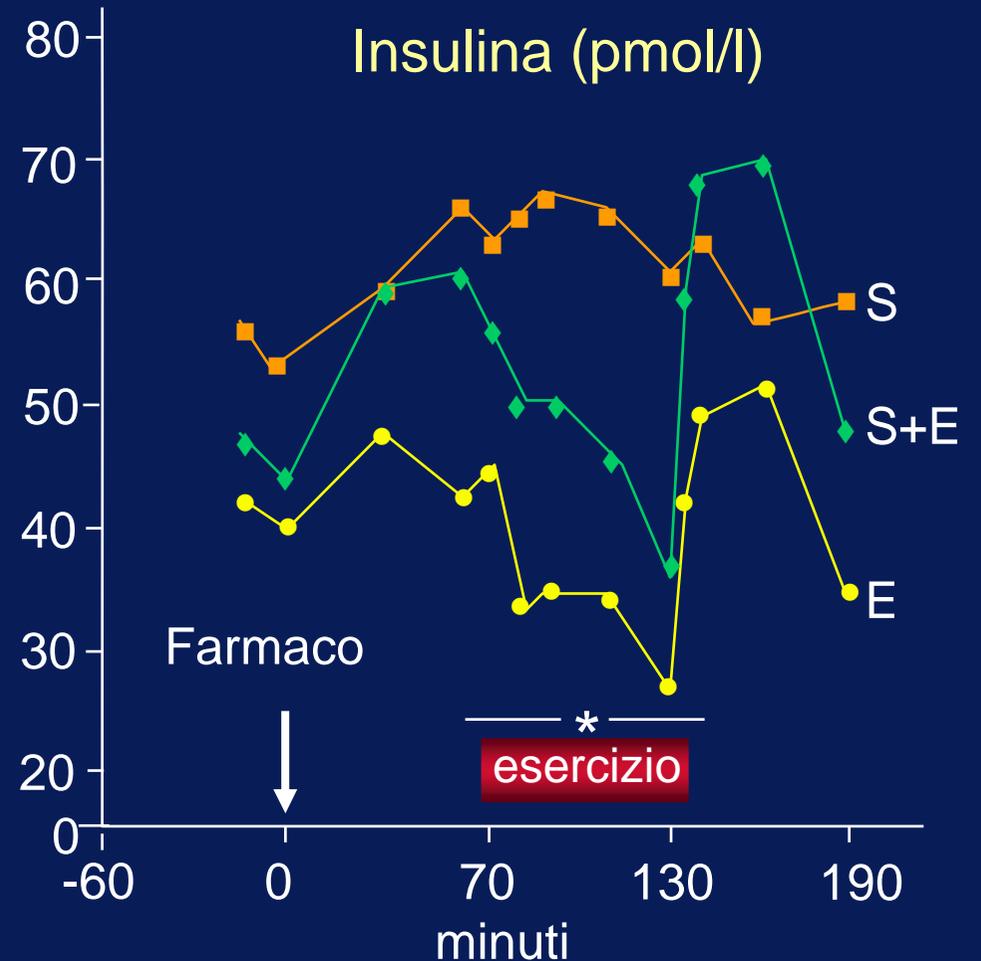
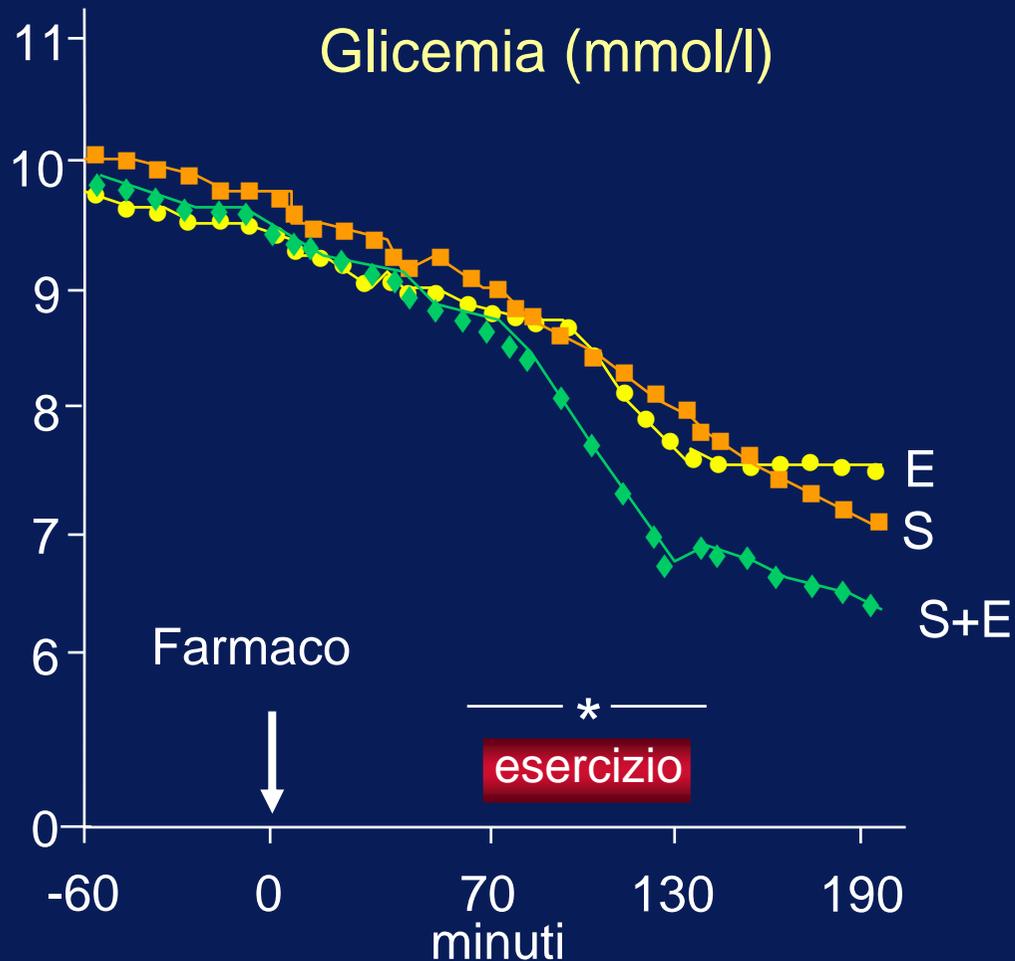
1. Retinopatia
2. Nefropatia
3. Coronaropatia (forme silenti!) e macroangiopatia
4. Neuropatia somatica
5. Neuropatia autonoma

Interazione fra sulfoniluree (farmaci che stimolano la secrezione di insulina) ed esercizio sull'omeostasi glucidica nel diabete

Dopo farmaco (S)

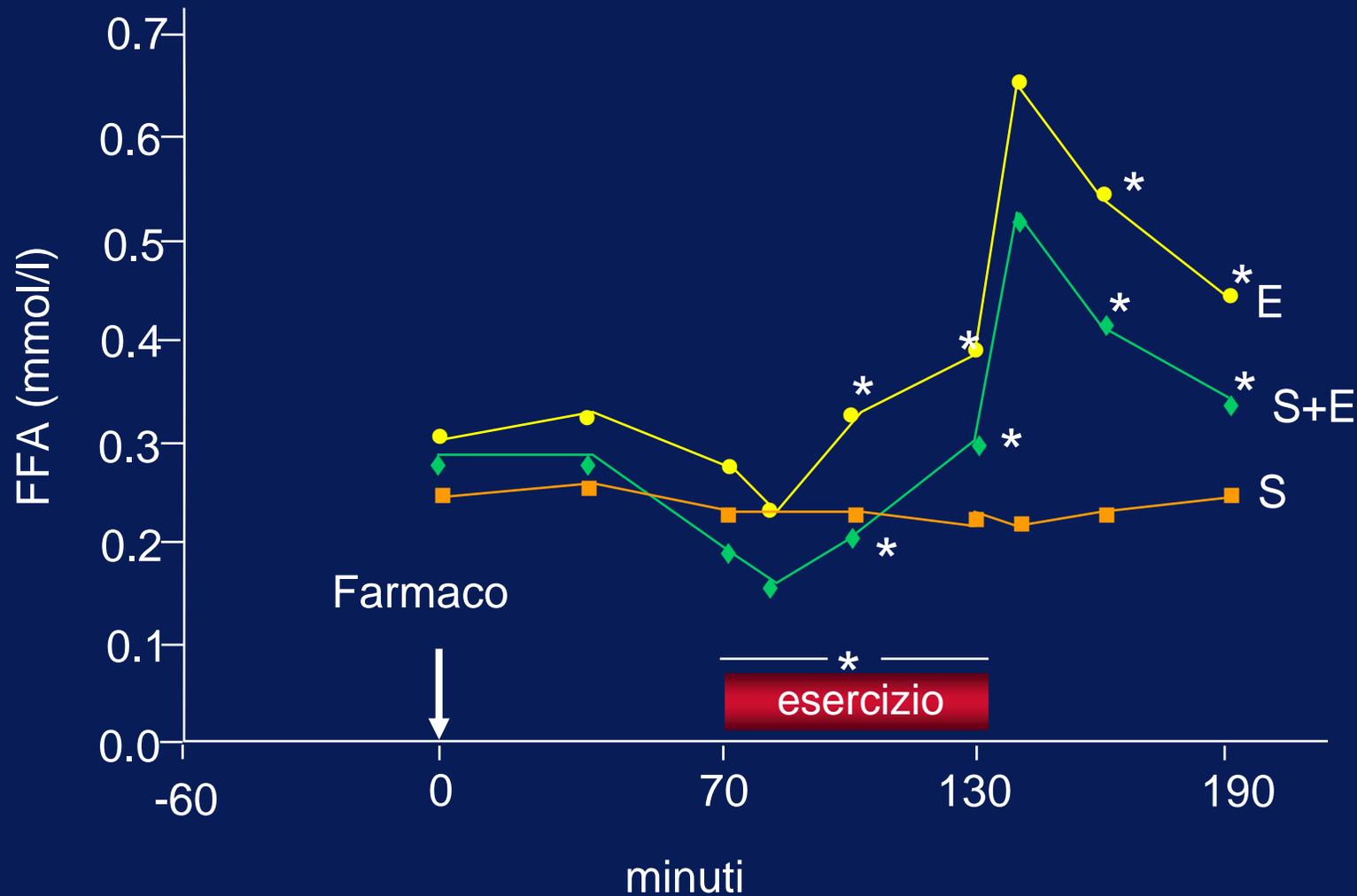
Dopo 60' di cicloergometro (E)

Dopo esercizio + farmaco (S+E)



(Larsen et al, Diabetes Care 1999)

Concentrazioni plasmatiche di FFA in 8 pazienti studiati in 3 occasioni:
dopo assunzione di una sulfonilurea (S), dopo esercizio fisico (E) e dopo
sulfonilurea combinata con esercizio fisico (S+E)



(Larsen et al, Diabetes Care 1999)

Exercise and Type 2 Diabetes

ACSM & ADA Joint Position Statement

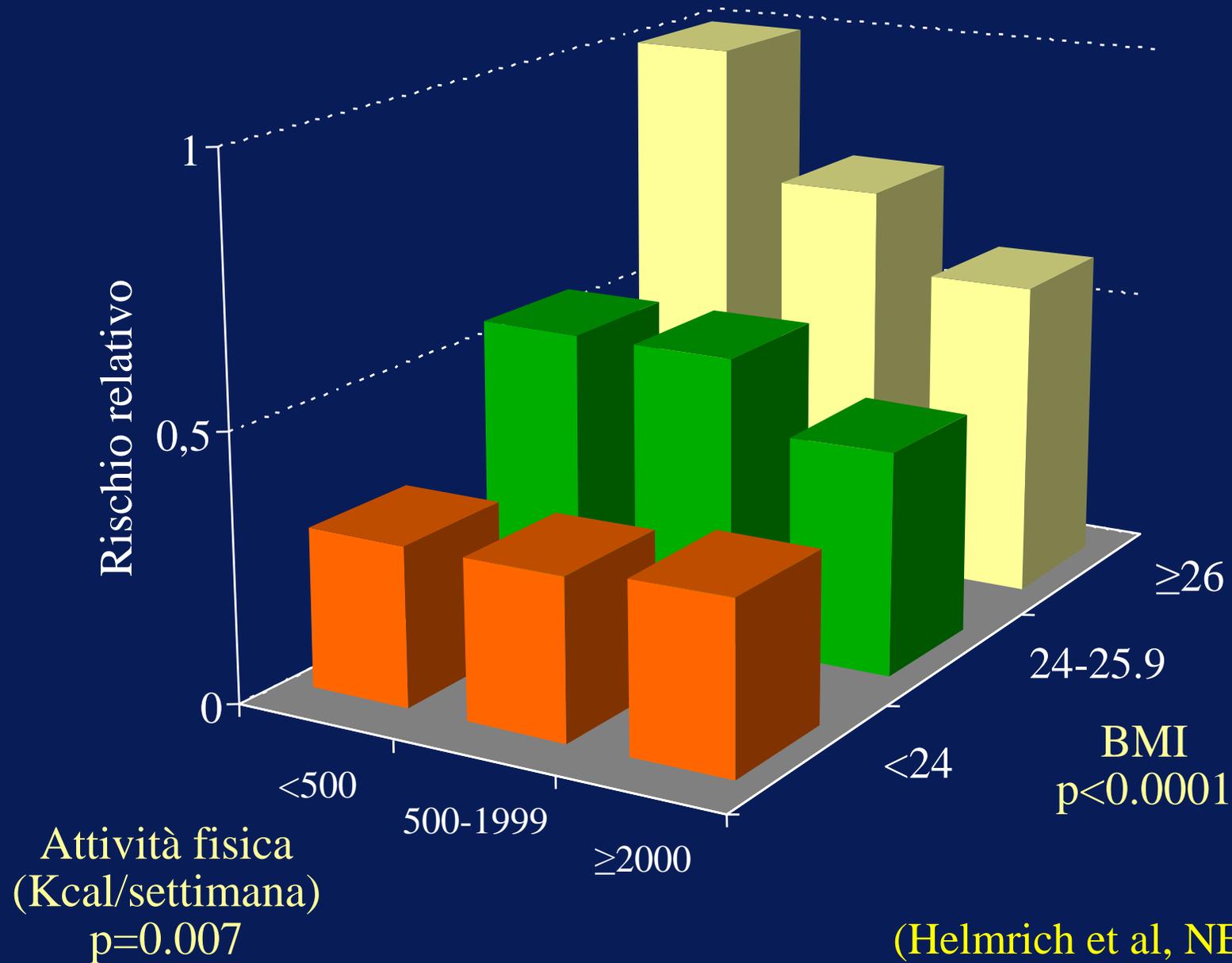
Colberg et al, Diabetes Care, December 2010

- **Attività aerobica:** almeno 3 ma meglio 5 giorni/settimana, per almeno 150 min/settimana (o 60-75 min se vigorosa)
- Se moderata, considerare intensificazione (>60% VO₂ max)
- **Attività di forza:** da associare all'attività aerobica, almeno 2 ma meglio 3 giorni/settimana, per migliorare forza e az. insulinica
- Moderata (50% 1-RM) o vigorosa (75-80% 1-RM)
- Se autogestita può essere meno efficace per controllo metabolico, adeguata per massa muscolare e forza
- Lenta progressione fino a 1-4 serie di 8-10 ripetizioni di 5-10 esercizi, con uso di macchine di resistenza e pesi liberi, a carico dei principali muscoli di arti superiori, arti inferiori e tronco

Malgrado una robusta evidenza scientifica che l'attività fisica è molto benefica per le persone con diabete tipo 2 è difficile trasferire questi principi nella pratica

- Pazienti in genere anziani e sedentari (abitudini inveterate, bassa potenza aerobica, complicanze, comorbidità)
- Scarsa cultura dell'esercizio in Italia (scarso valore percepito, nessuna formazione medica)
- Problemi logistici (struttura urbana, scarsità di strutture e di personale formato)
- Non incentivazione da parte del SSN (costo)

Rischio relativo di diabete tipo 2 in 5990 maschi in base all'attività fisica e al BMI



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
(IGT)

Digiuno < 126 e 2-h OGTT 140-199

Alterata glicemia a digiuno
(IFG)

Digiuno 100-125

(OGTT non necessario)

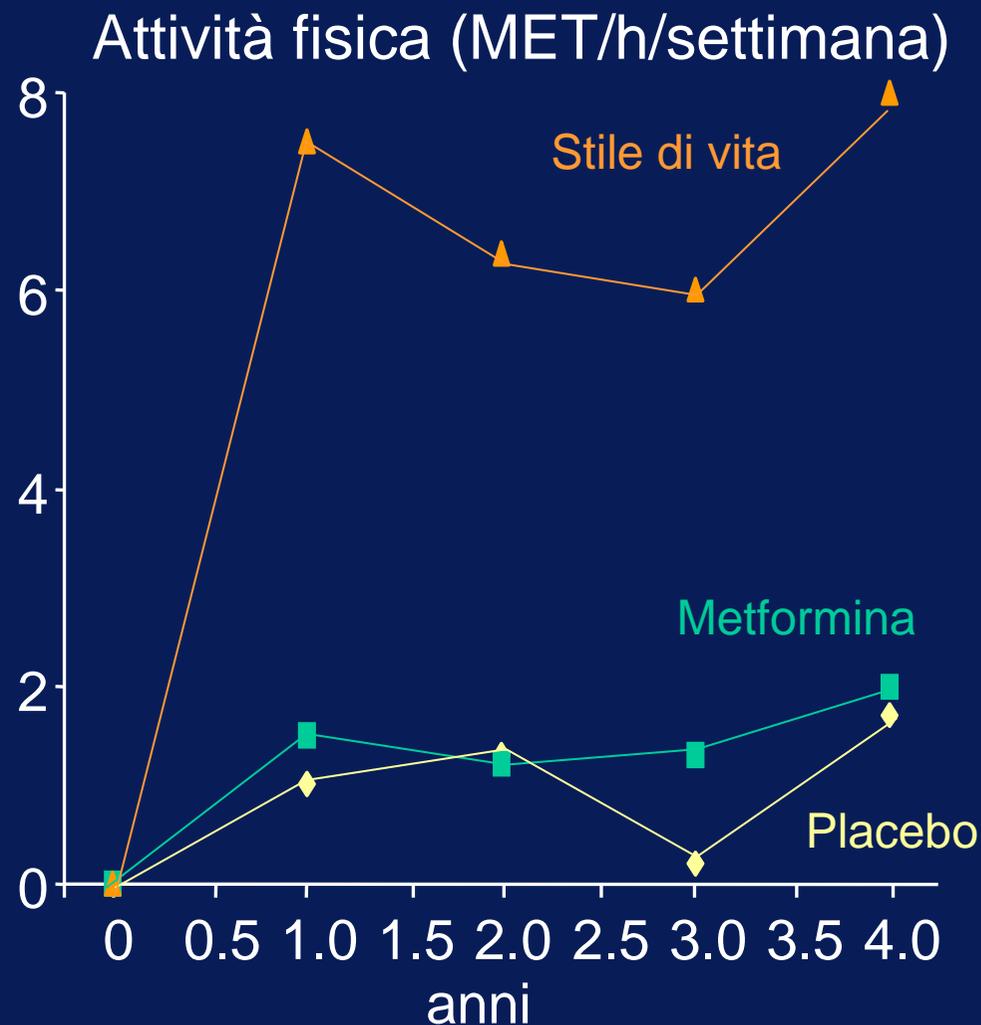
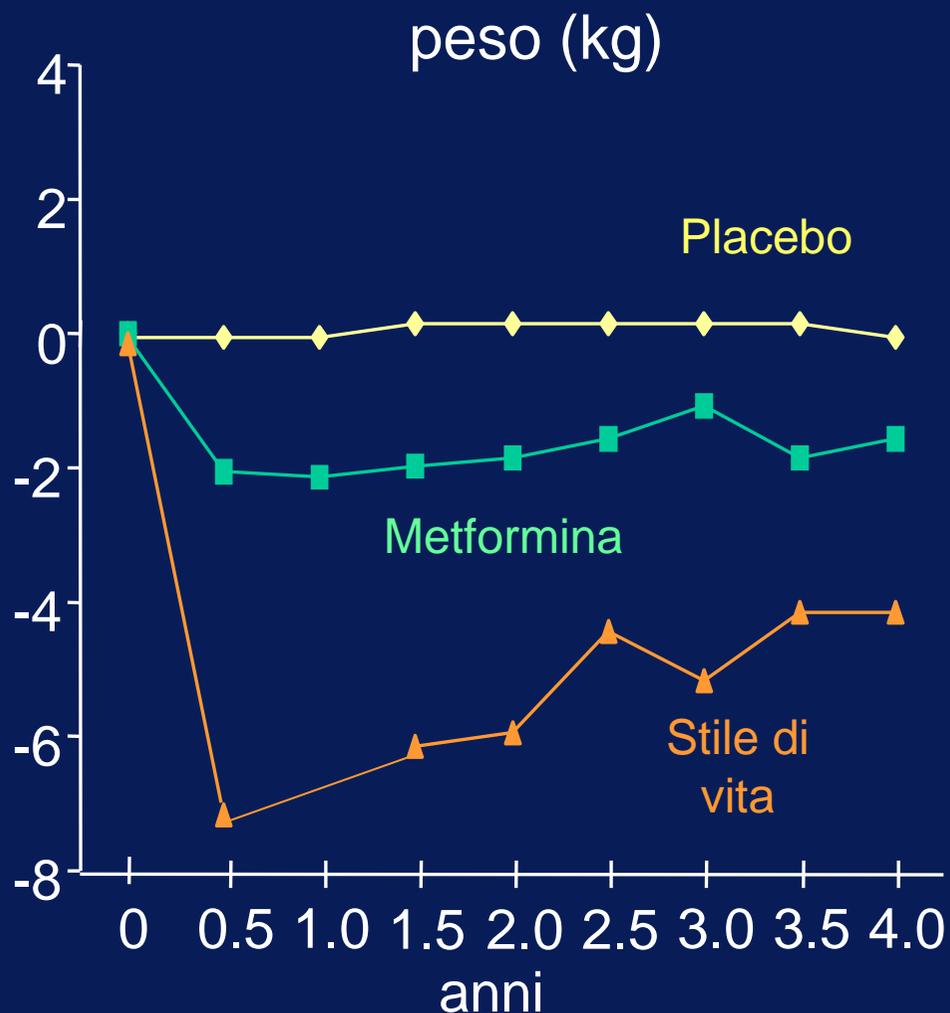
Normalità

Digiuno < 100 e 2-h OGTT < 140



glicemia

Cambiamenti nel peso e nell'attività fisica in 3234 soggetti con IGT assegnati a un programma intensivo di modifica dello stile di vita*, metformina o placebo



* dieta ipocalorica ipolipidica (obiettivo: calo ponderale $\geq 7\%$) + attività fisica moderata ≥ 150 min/settimana

Diabetes Prevention Program, NEJM 2002

MET

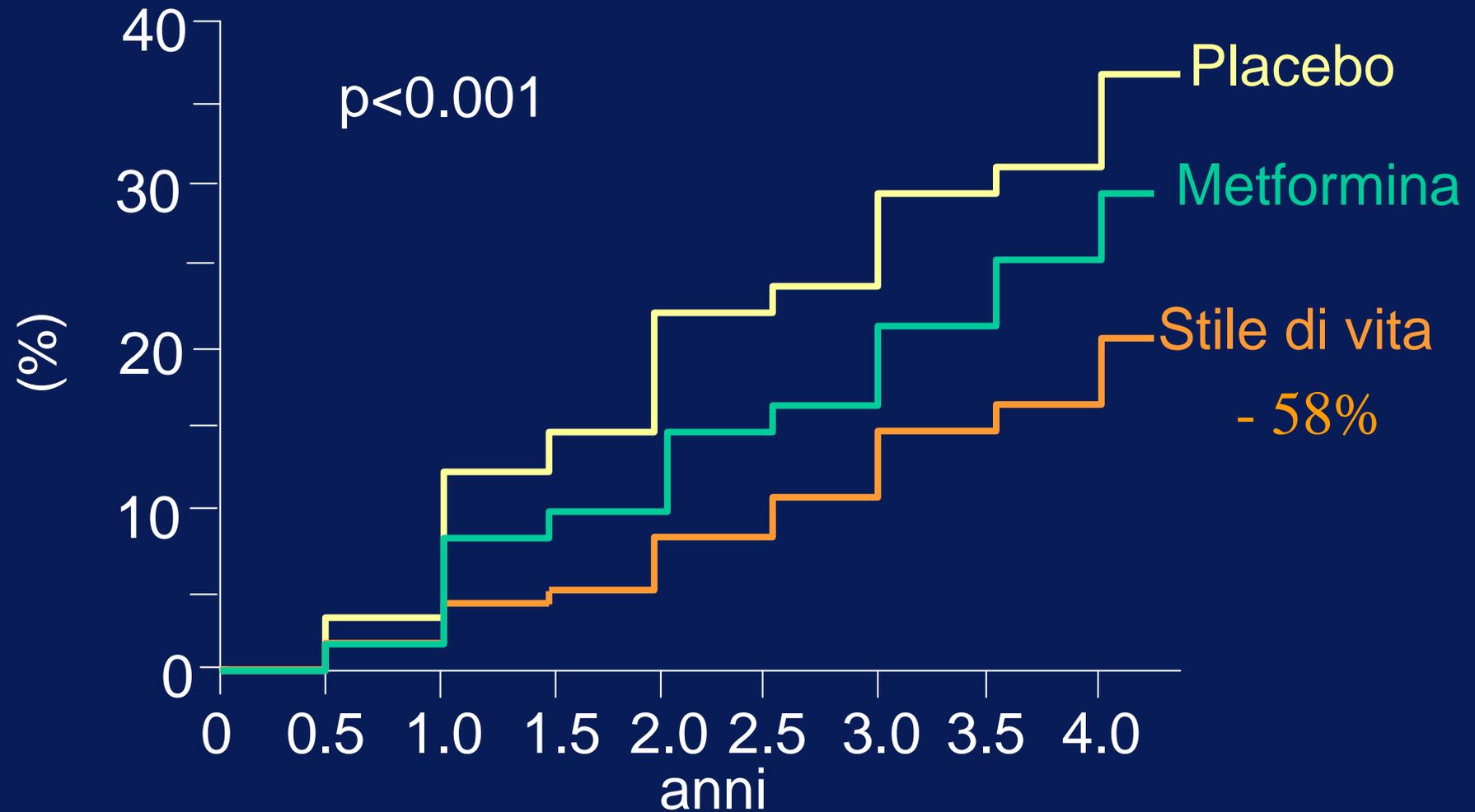
(Metabolic Equivalent)

Unità di spesa energetica pari al consumo
basale di ossigeno

(3.5 ml/kg min; 1 kcal/kg h)

usata per quantificare l'attività fisica svolta

Effetto della modifica dello stile di vita o della terapia con metformina sulla comparsa di diabete tipo 2 in 3234 soggetti con IGT



Diabetes Prevention Program, NEJM 2002

Chi può beneficiare maggiormente dell'esercizio fisico nella prevenzione del diabete tipo 2?

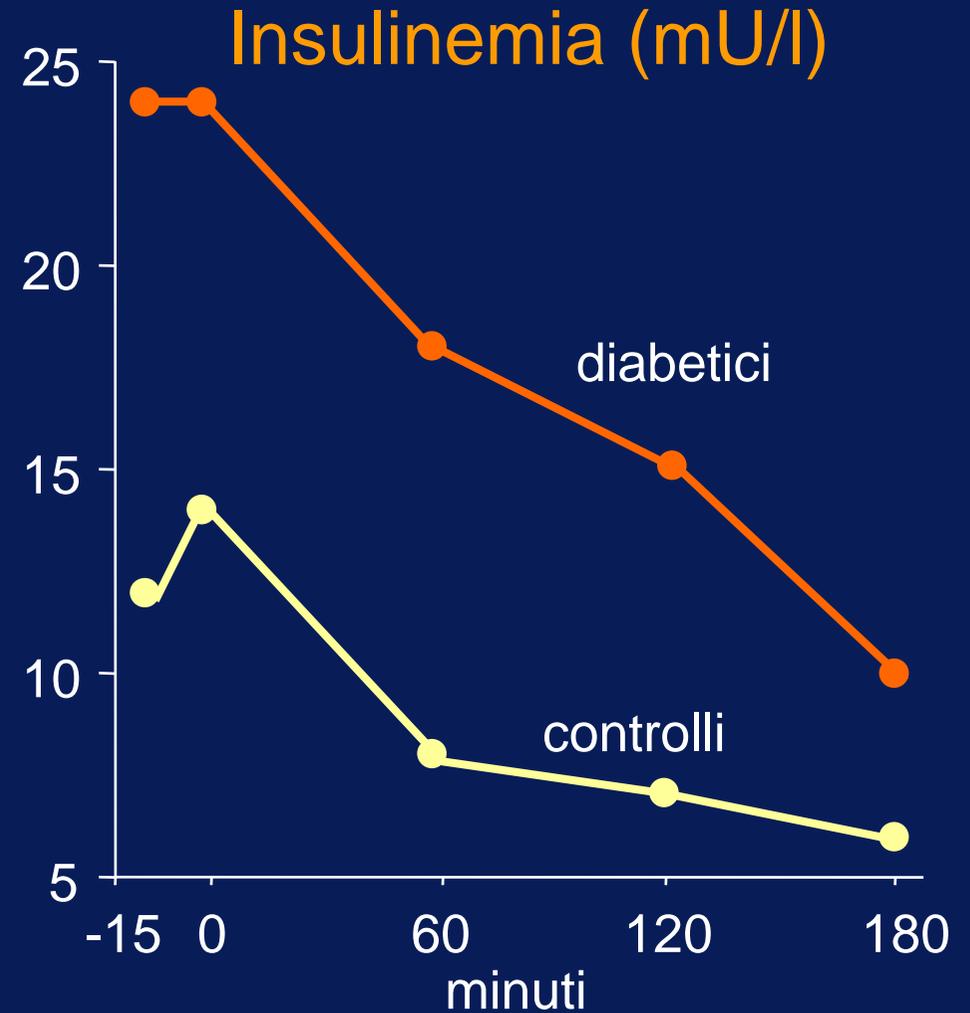
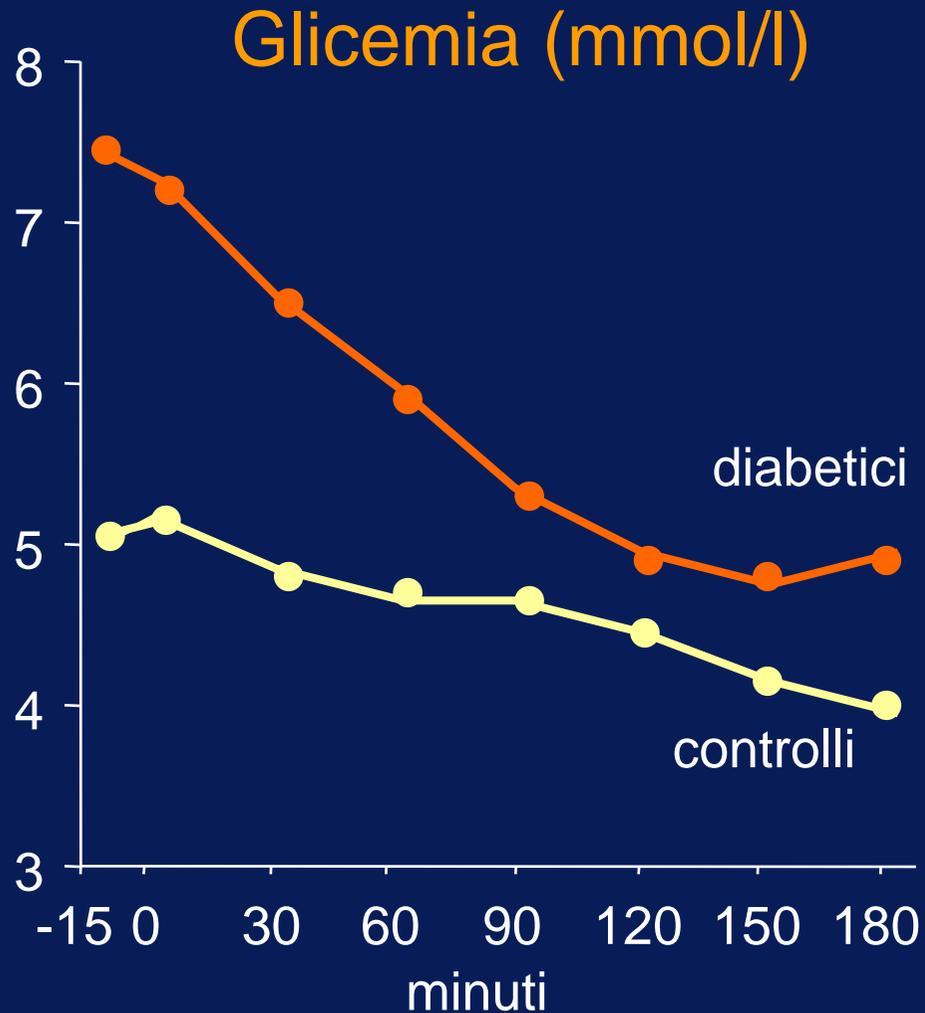
- Soggetti con ridotta tolleranza glucidica
- Soggetti con pregressa alterata tolleranza glucidica, attualmente normali
- Gemelli omozigoti di diabetici tipo 2
- Fratelli, figli di diabetici tipo 2
- Soggetti obesi
- Madri di figli con macrosomia
- Soggetti di gruppi etnici con aumentata prevalenza di diabete tipo 2

Effetti di una singola seduta di esercizio sulla omeostasi glucidica

- Aumento marcato dell'utilizzazione del glucosio
- Aumentata sensibilità all'insulina per la captazione del glucosio

Gli effetti possono persistere per diverse ore dopo la cessazione dell'esercizio

Modificazioni della glicemia e dell'insulinemia durante esercizio fisico prolungato in pazienti con diabete tipo 2



(Devlin et al, 1987)

Effetti metabolici positivi a lungo termine dell'esercizio fisico aerobico

- **Aumento della sensibilità insulinica**
 - aumento massa magra
 - aumento capillarizzazione muscolare
 - aumento trasportatori di glucosio nel muscolo
 - aumento attività glicogeno-sintasi
- **Modificazioni anti-aterogene del profilo lipidico**
 - aumento colesterolo HDL
 - riduzione colesterolo LDL
 - riduzione trigliceridi