

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

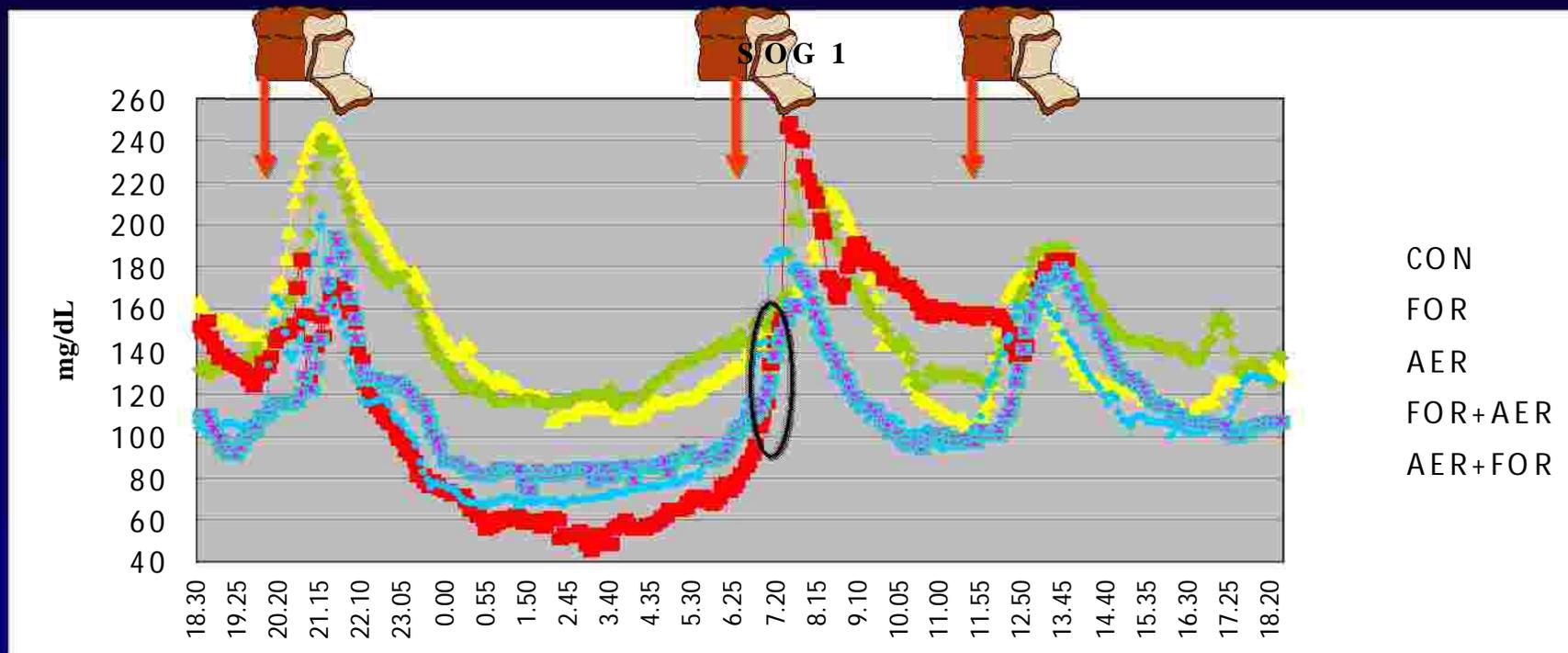
- alterazioni tolleranza ai carboidrati
(spesso misconosciute o trascurate)
- disfunzioni tiroidee

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

Andamento della glicemia nel corso delle 24 ore in pazienti diabetici tipo 2 non insulino-trattati (misura con CGMS)



cena

colazione pranzo

Glucosio



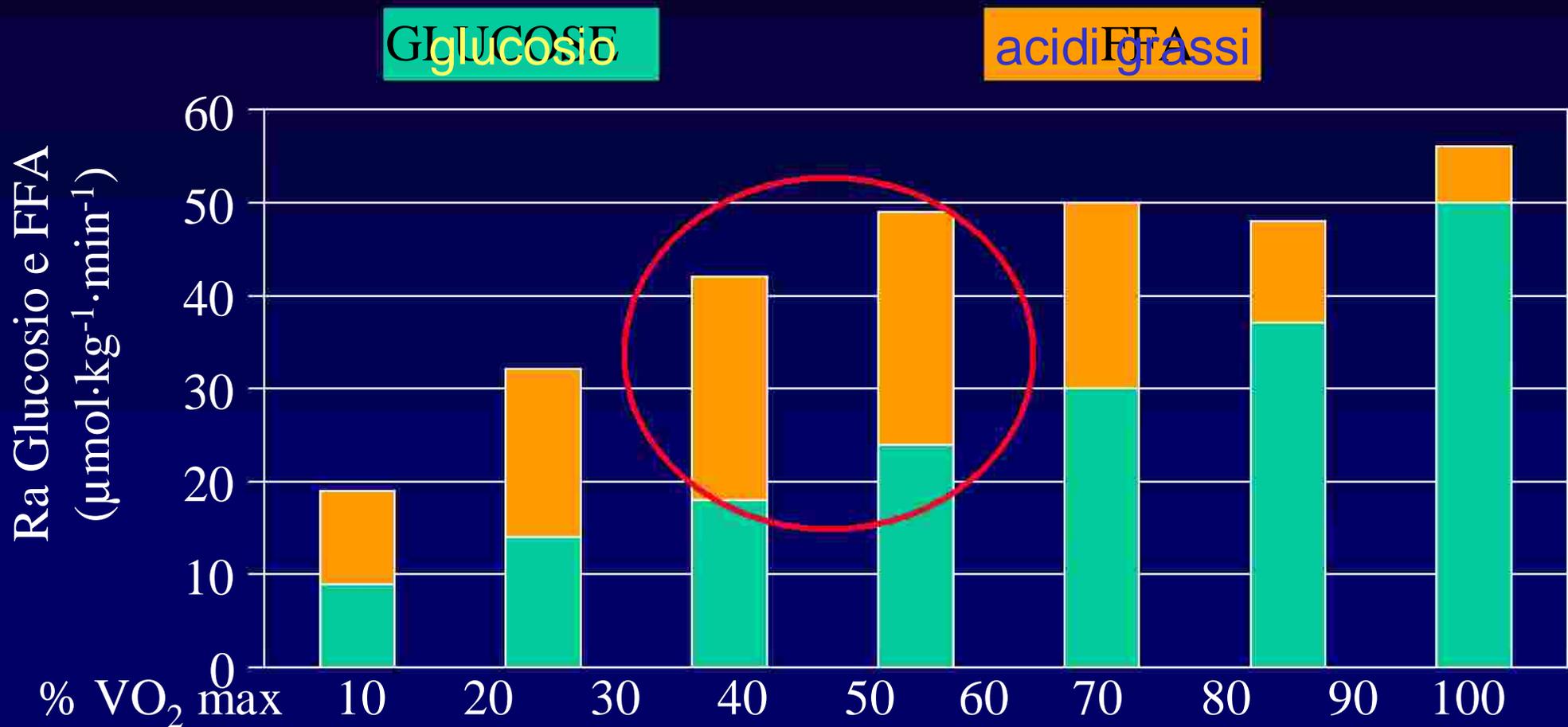
Trasporto transmembrana del glucosio nel SNC:

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

Lattato

Corpi chetonici

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)

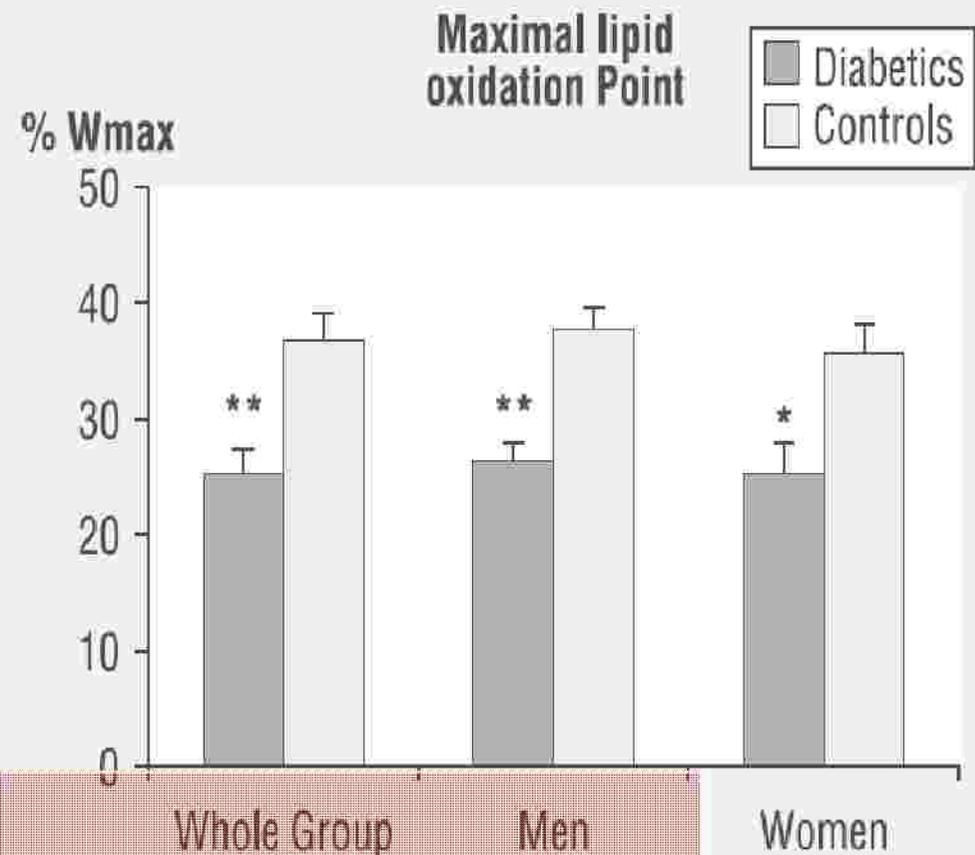
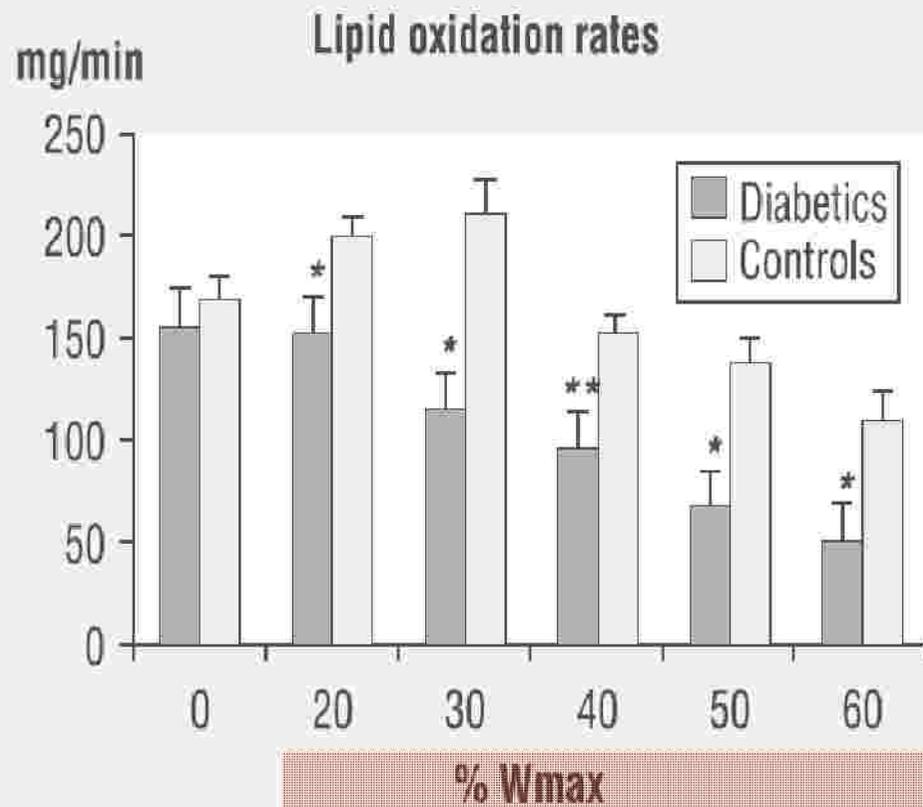


Table 2. Rates of glucose and lipid metabolic parameters during clamp studies and insulin sensitivity indices for Si_{RD} and Si_{GS}

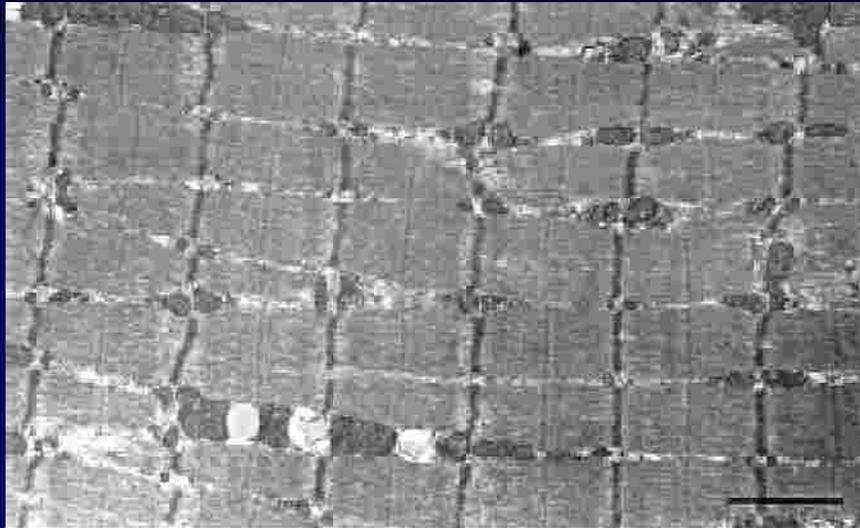
	Basal	Insulin	Basal	Insulin
Glucose infusion (GINF)		3.12 (2.21–4.42)		8.43 (7.06–10.1) ^d
Total glucose disposal (Rd)	3.78 ± 0.24	4.96 ± 0.49 ^a	3.58 ± 0.15	10.35 ± 0.89 ^{b, d}
Hepatic glucose output	3.66 ± 0.24	1.51 ± 0.31 ^a	3.44 ± 0.16	1.70 ± 0.27 ^b
Glucose oxidation	2.23 ± 0.21	2.41 ± 0.21	2.41 ± 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 $pmol/l$

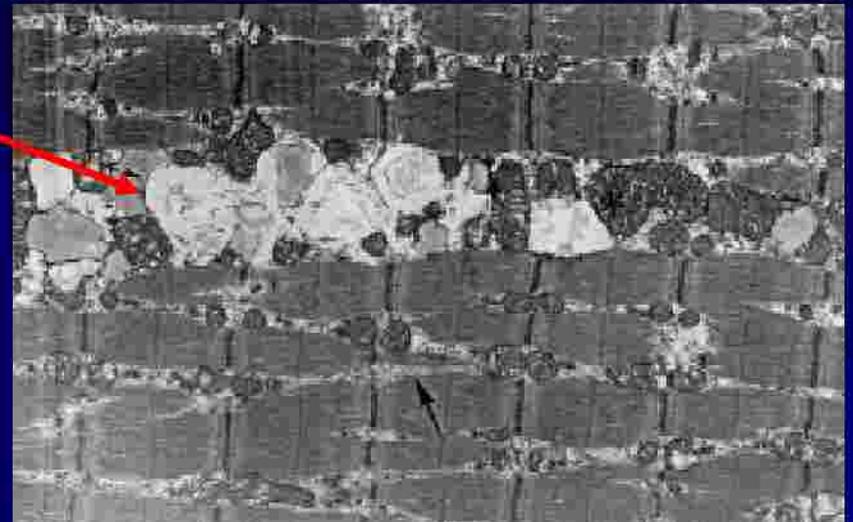
^a $p < 0.05$ vs basal values, ^b $p < 0.001$ vs basal values, ^c $p < 0.05$ vs diabetic subjects, ^d $p < 0.001$ vs diabetic subjects

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



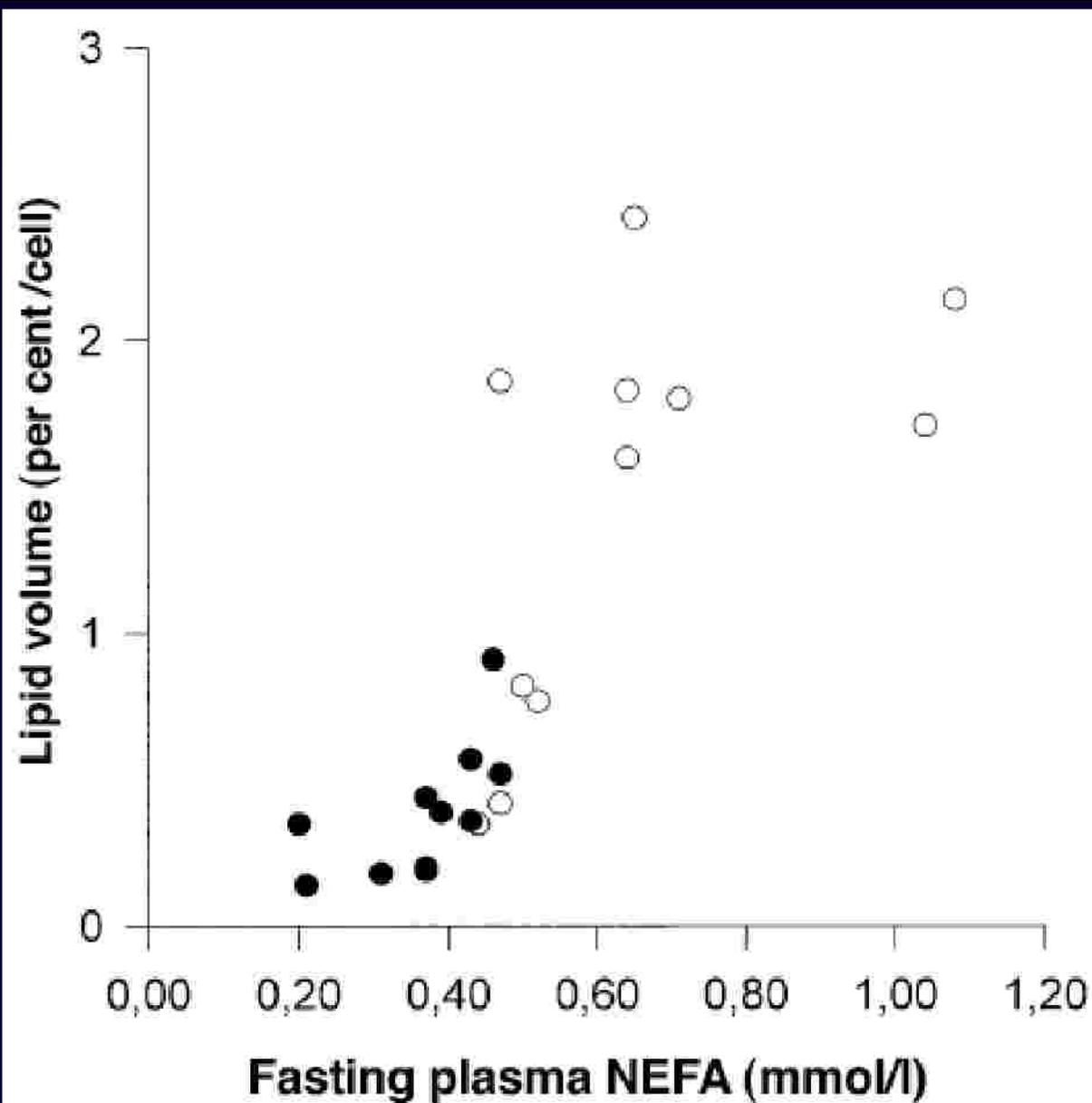
normale

grasso

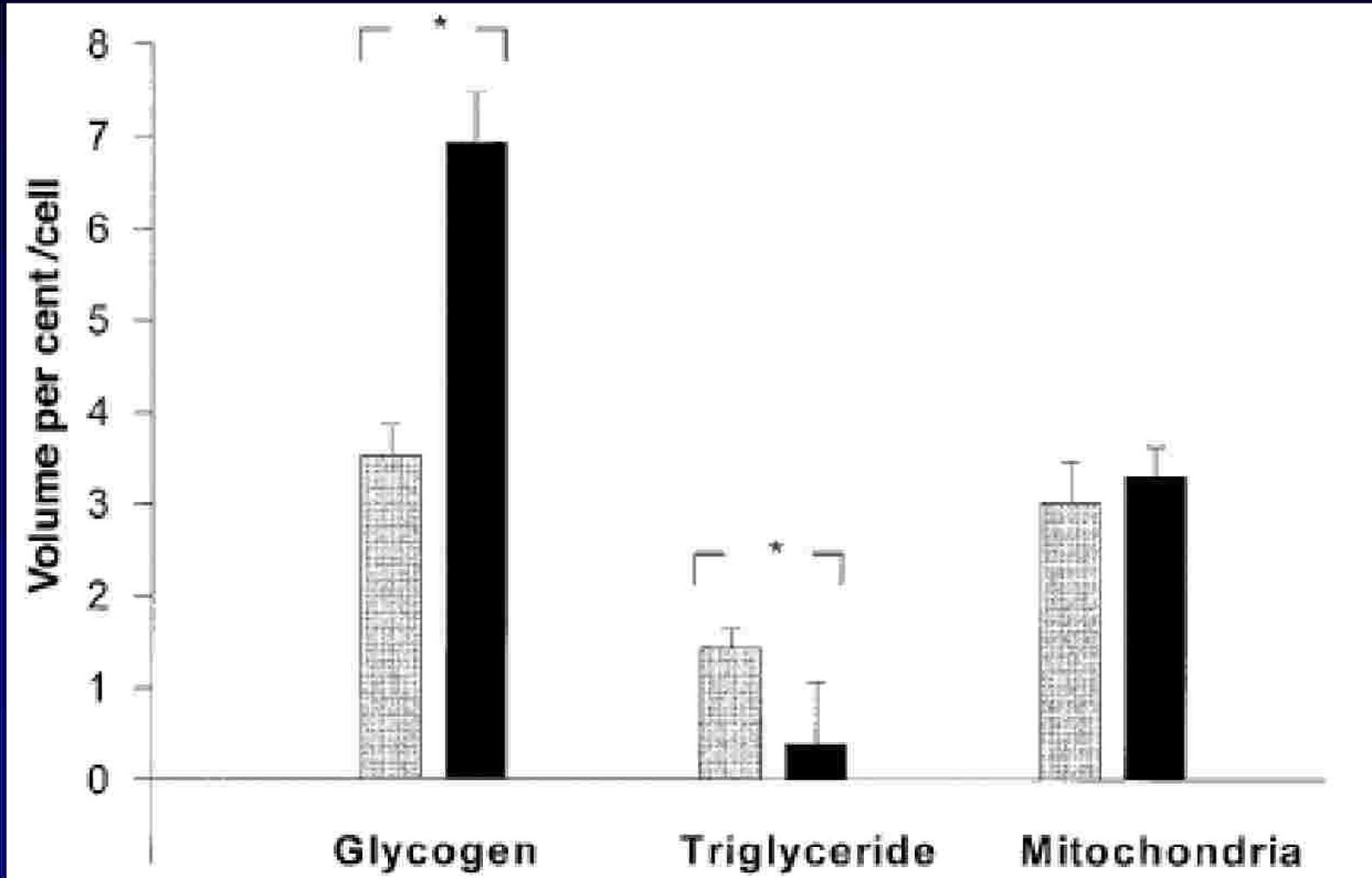


diabete

Fig. 4. Relation between fractional intramyocellular lipid volume and the fasting level of NEFA: Diabetic cohort (○), normoglycaemic obese cohort (●)

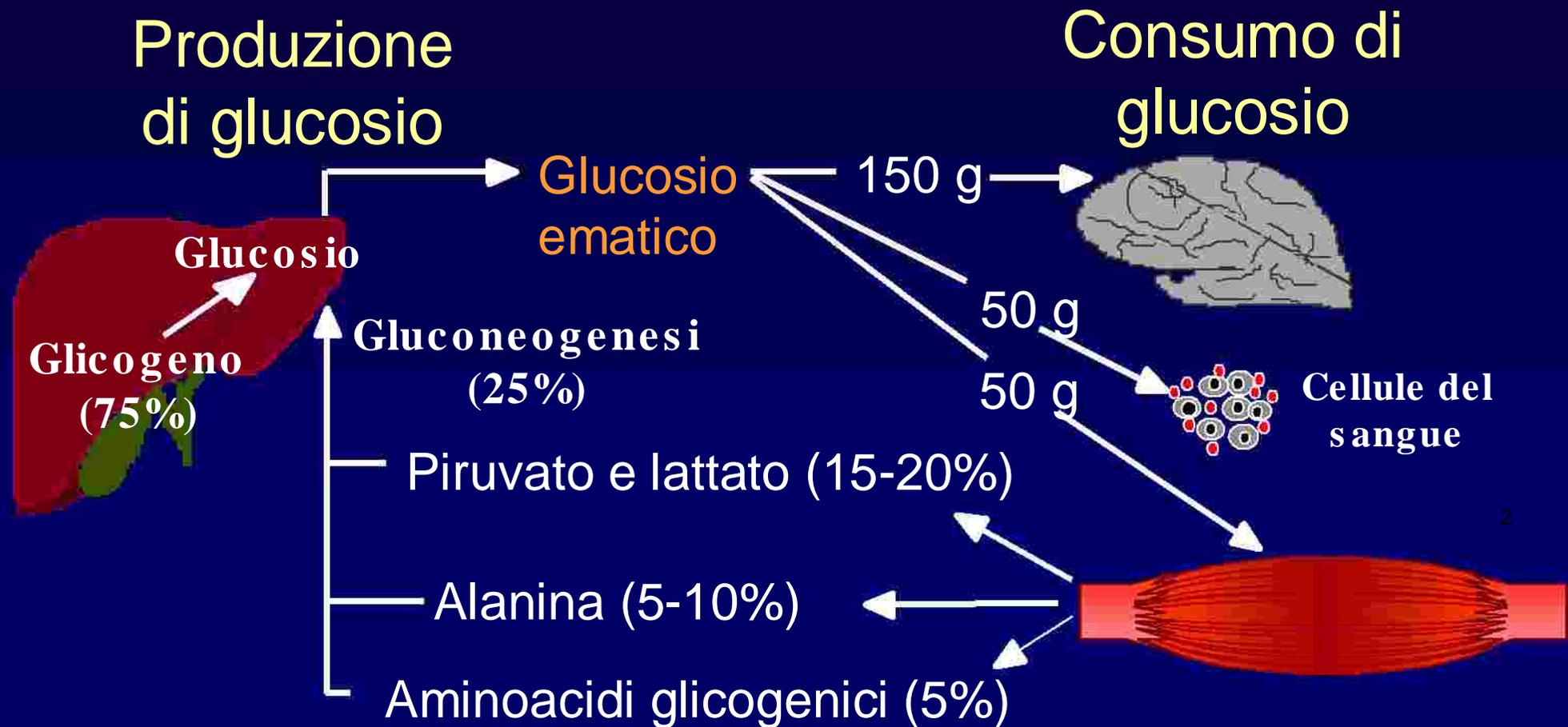


Variazioni del contenuto di glicogeno, trigliceridi e mitocondri nel muscolo striato dei soggetti con diabete tipo 2



■ diabetici
■ controllati

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)

CLASSIFICAZIONE DEL DIABETE MELLITO

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

DIABETE TIPO 1

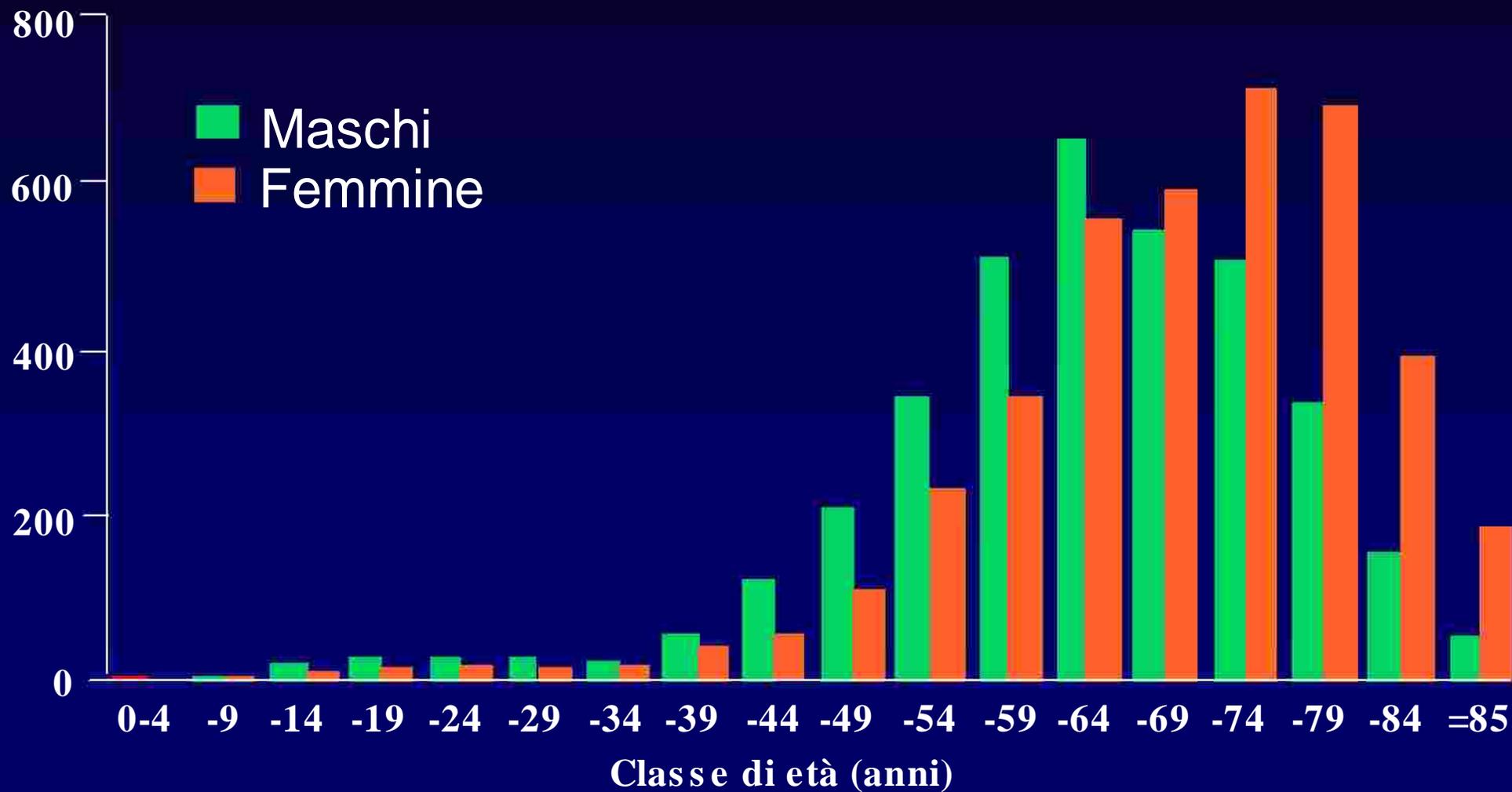
- carenza di insulina endogena
- necessario apporto di insulina esogena
- tendenza alla chetosi (eccessiva formazione di corpi chetonici) in condizioni di vita normale
- esordio prevalente in gioventù, ma possibile ad ogni età
- presenza di anticorpi anti-insula (all'esordio)
associazione con caratteri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

DIABETE TIPO 2

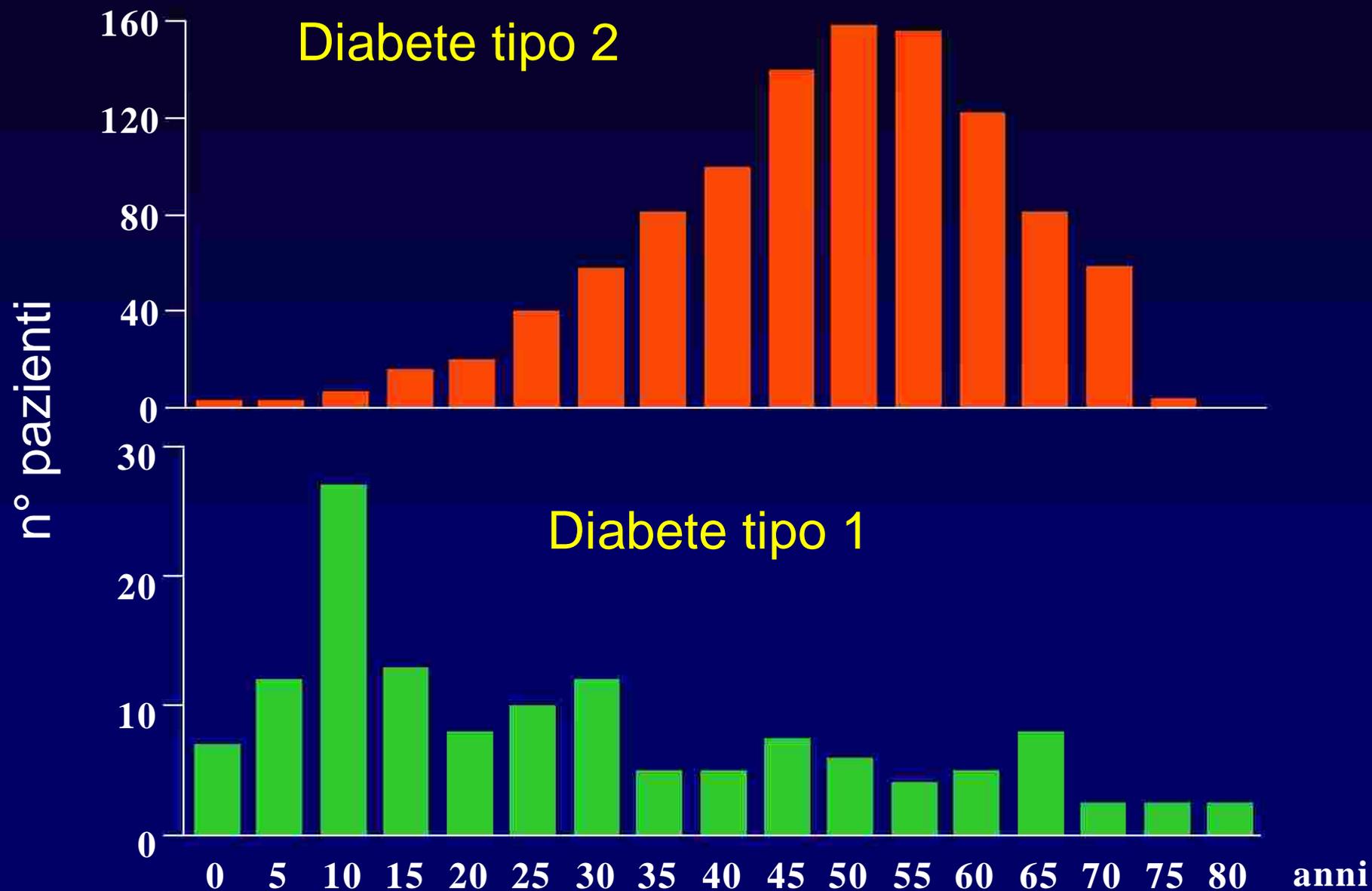
- frequente associazione con sovrappeso-obesità
- non chetosi in condizione di vita normale
- esordio prevalente dopo i 40 anni, ma possibile ad ogni età
- la terapia insulinica può essere necessaria in alcuni casi per il controllo dei sintomi e della iperglicemia
- frequente aggregazione familiare

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

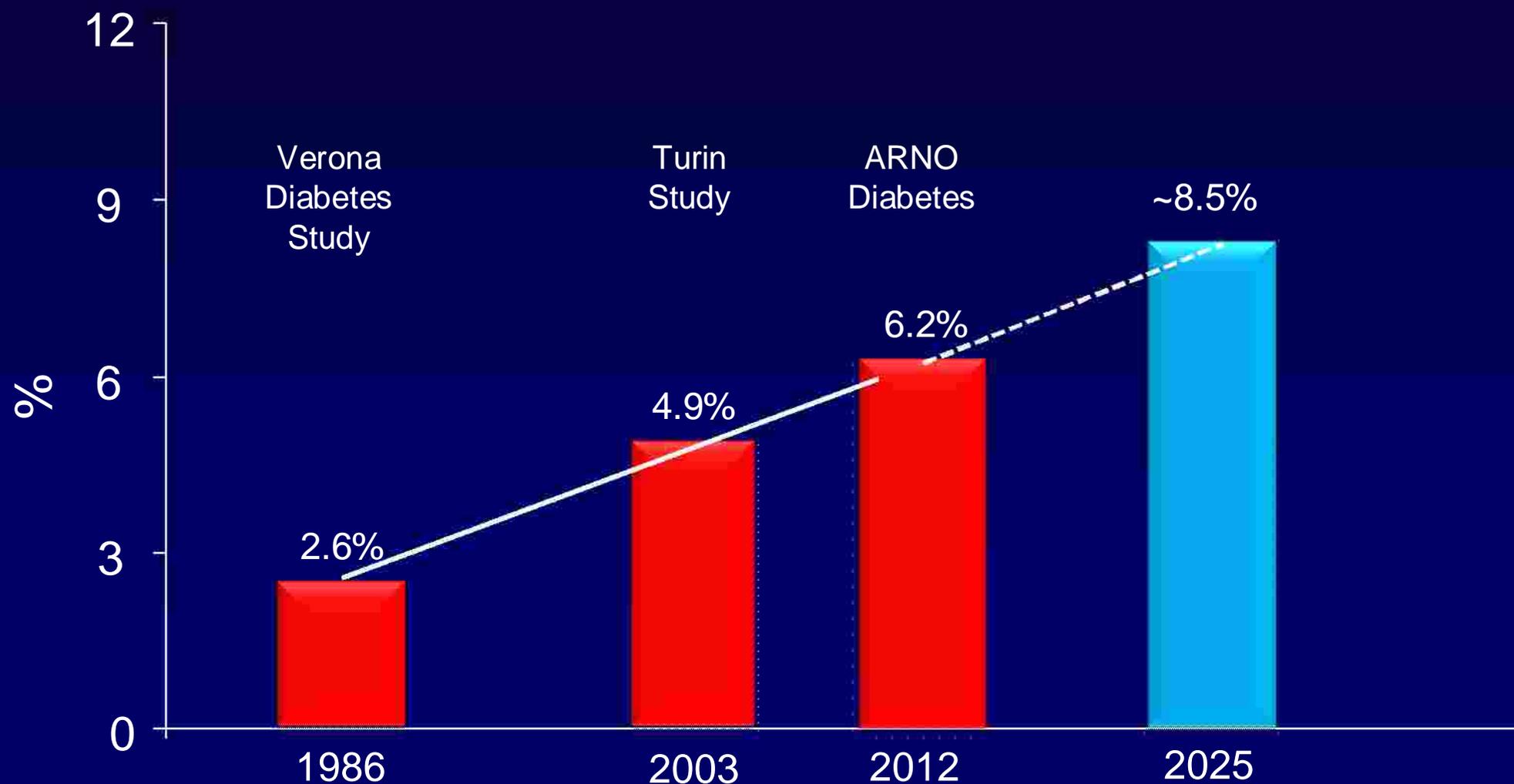


CLASSIFICAZIONE DEL DIABETE MELLITO

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)

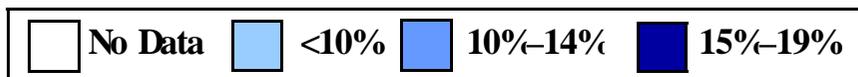
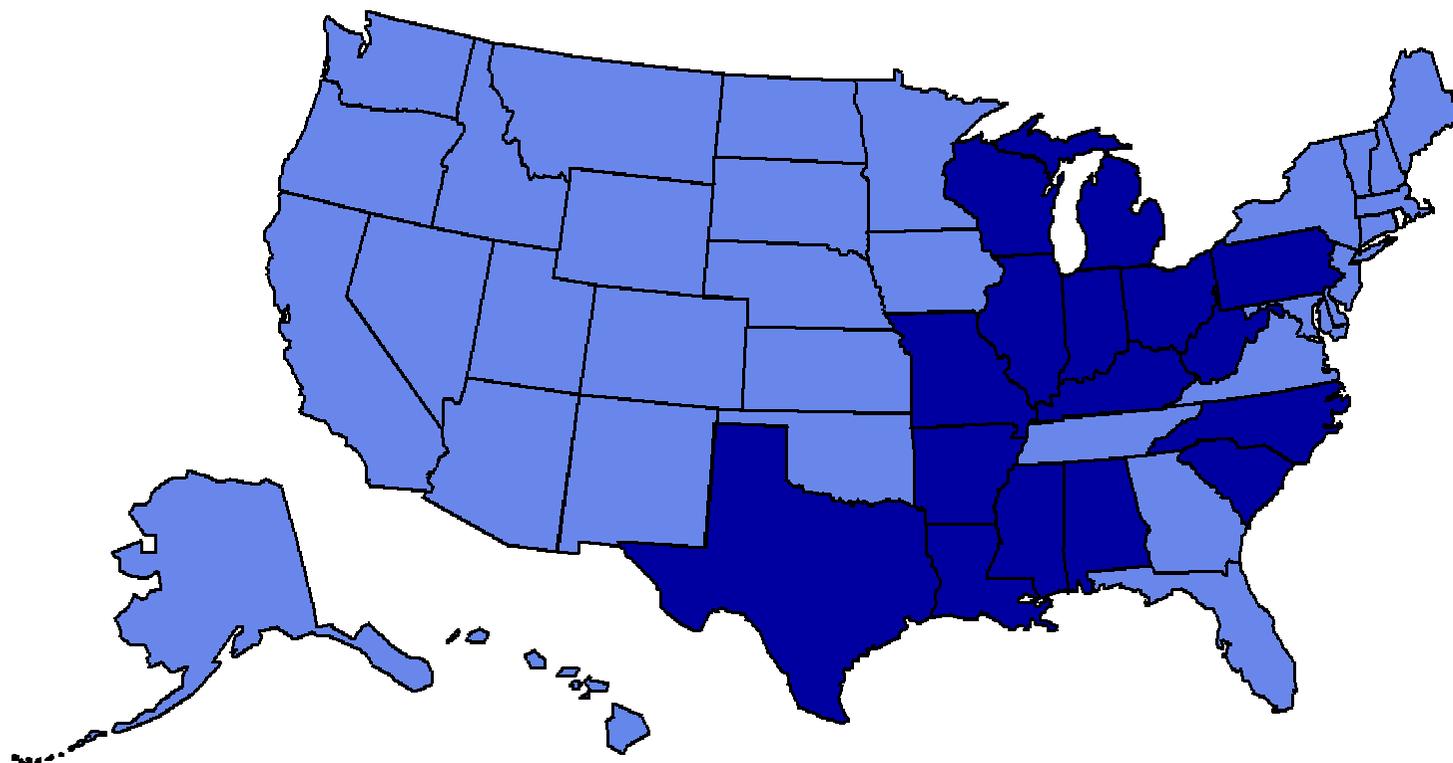
Prevalenza di diabete noto in Italia sulla base dei dati degli studi osservazionali



Obesity Trends* Among U.S. Adults

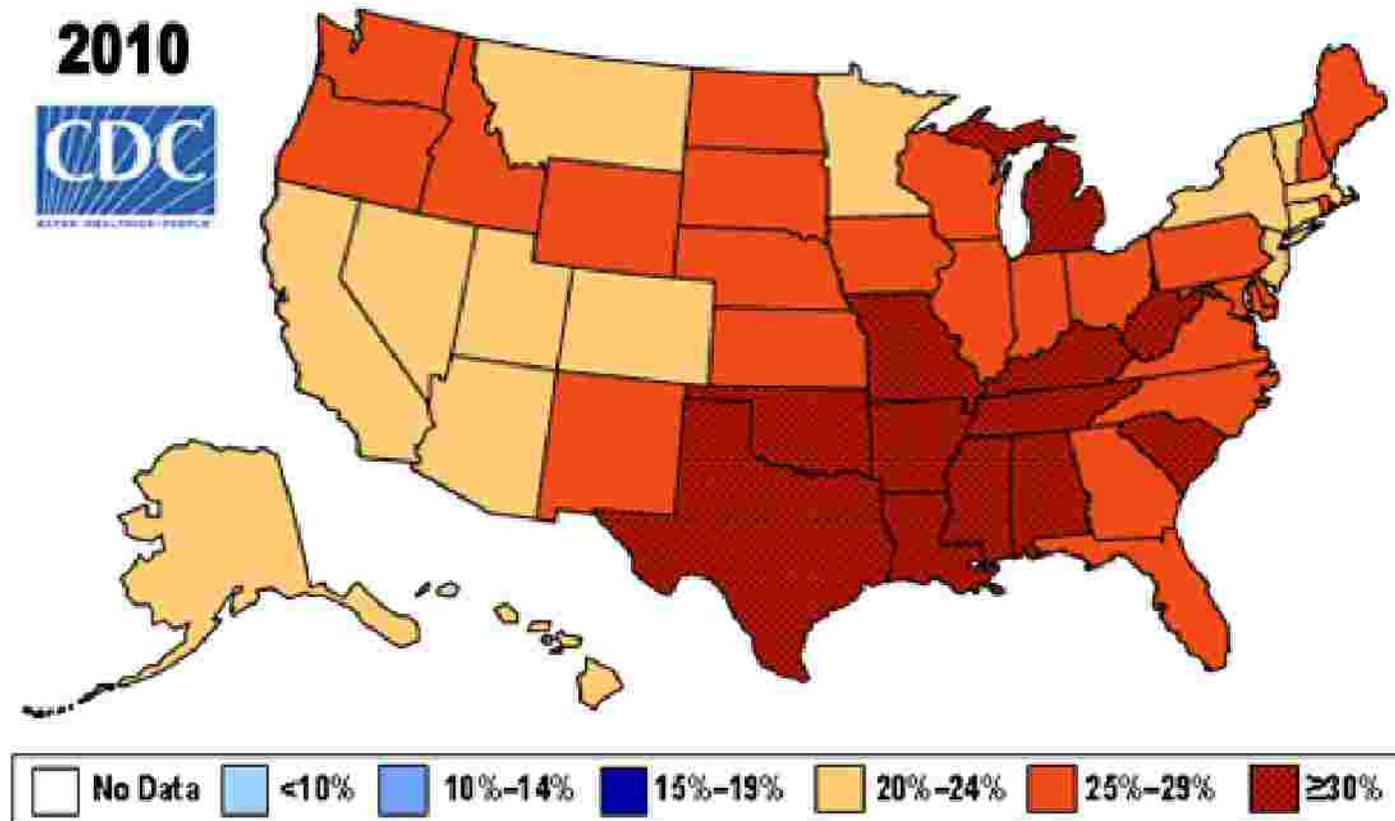
BRFSS, 1994

(* 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.

RAPPORTO
DIABETE NOTO/DIABETE IGNOTO
IN ITALIA
(Studi con OGTT)

Circa 1 caso ignoto ogni 2 noti



Residenti
~ 475.000

Diabete noto	~ 25.000
Diabete ignoto	~ 12.500
Totale	~ 37.500

>1000 nuove diagnosi ogni anno*

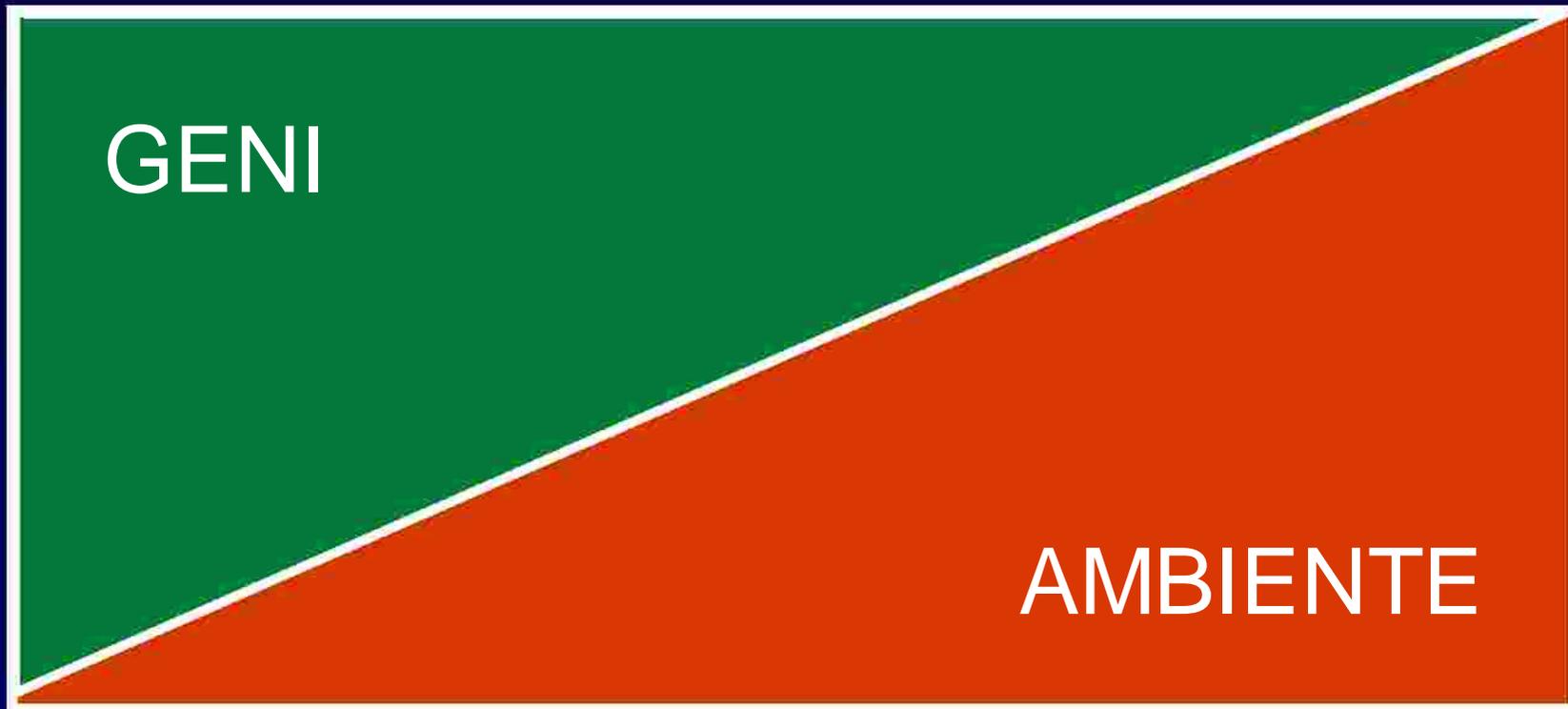
* Estrapolazione dai dati dello studio di Brunico relativi ai soli casi di diabete noto

PREVALENZA DEL DIABETE IN RAPPORTO ALL'ETA'

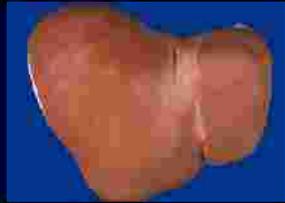
- La prevalenza del diabete nella popolazione italiana generale è oggi intorno al 6%
- Supera il 10% nei soggetti con oltre 65 anni
- Sale fino al 20% se questi soggetti sono sottoposti sistematicamente ad un OGTT

DIABETE TIPO 2

Patogenesi



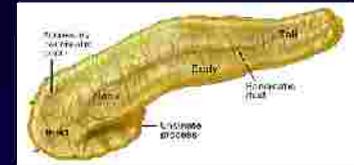
Diabete tipo 2: patogenesi sistemica



Fegato
Aumentata
produzione di
glucosio

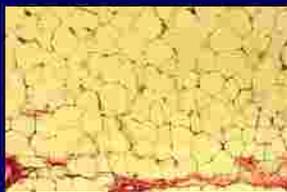


Muscolo scheletrico
Ridotta utilizzazione di glucosio
(trasporto, deposito, ossidazione)



Pancreas endocrino
Ridotta secrezione insulinica
Aumentata secrezione di glucagone

Iperglicemia



Tessuto adiposo
Rilascio di molecole
diabetogene



Intestino
Ridotto effetto incretinico



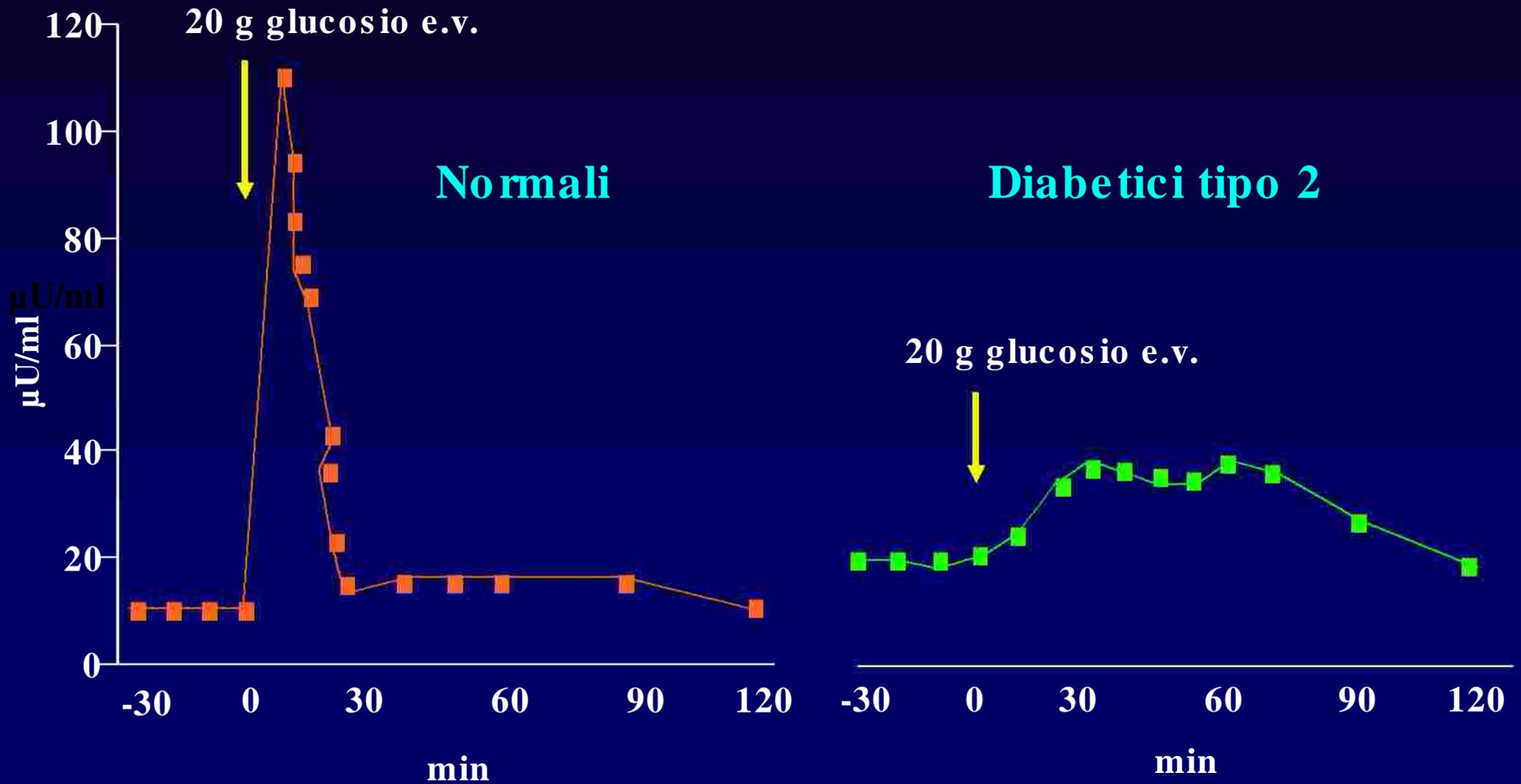
Rene
Aumentato riassorbimento
di glucosio



Cervello
Alterato controllo metabolico

RISPOSTA INSULINEMICA AL GLUCOSIO E.V.

(Pfeiffer et al, 1981)

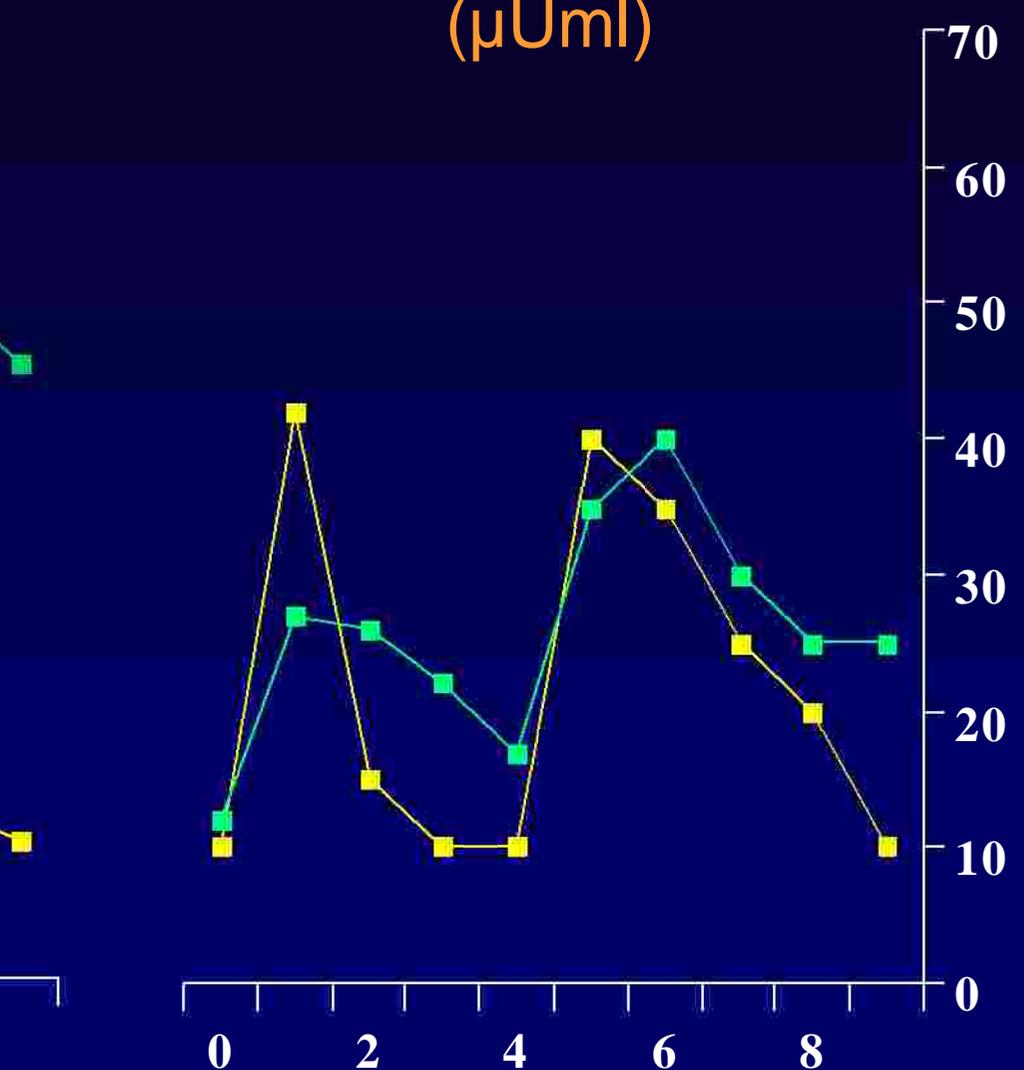
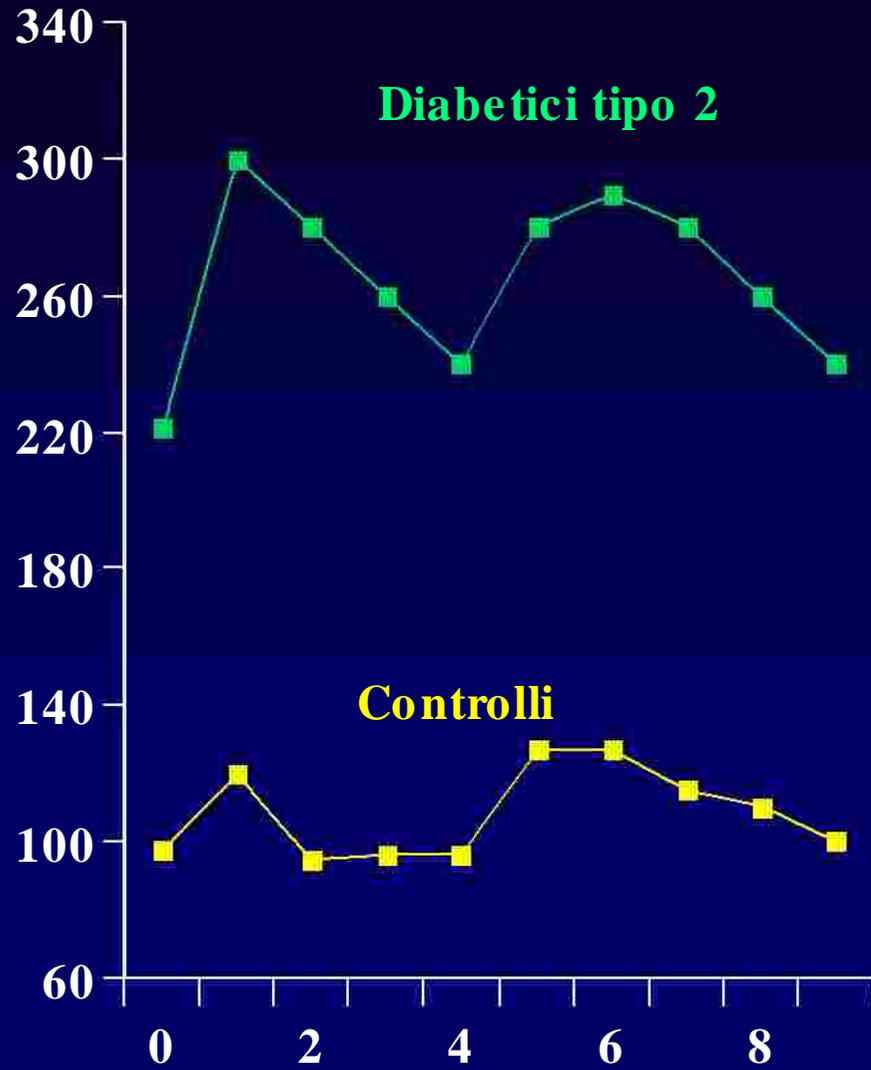


INSULINORESISTENZA

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

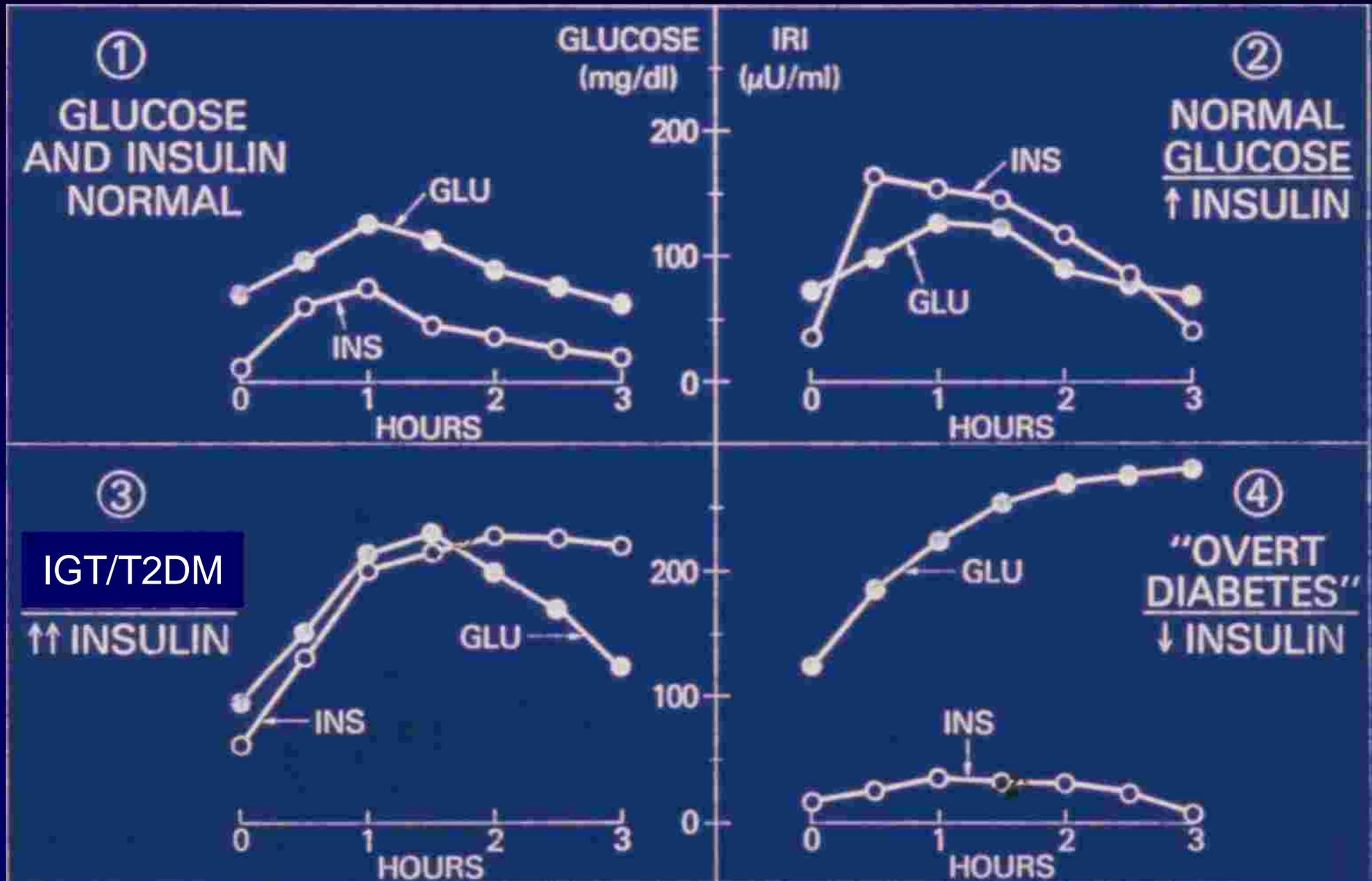
GLICEMIA (mg/dl)

INSULINEMIA (μ U/ml)



tempo (ore)

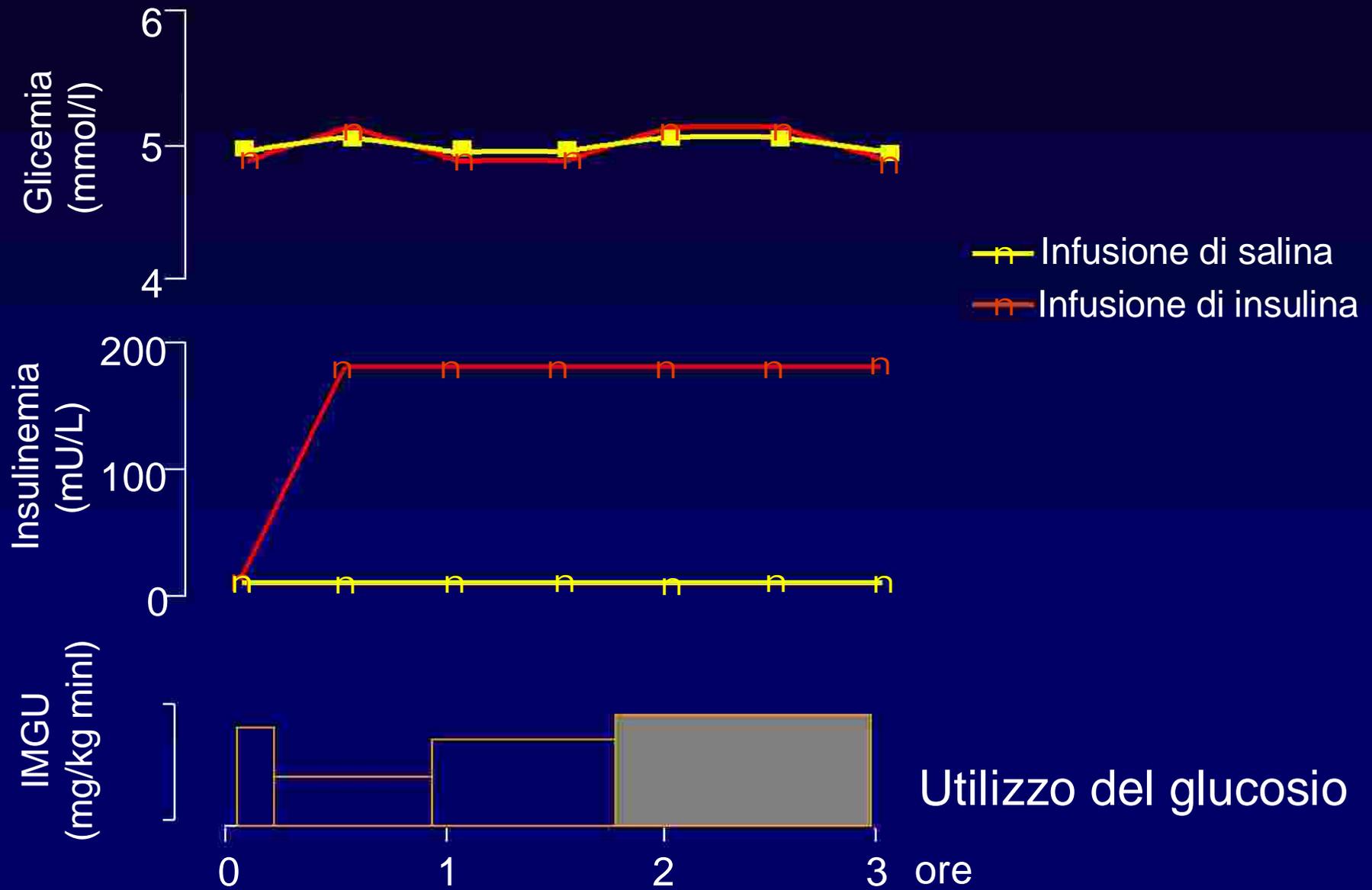
Tolleranza glucidica e insulinoresistenza



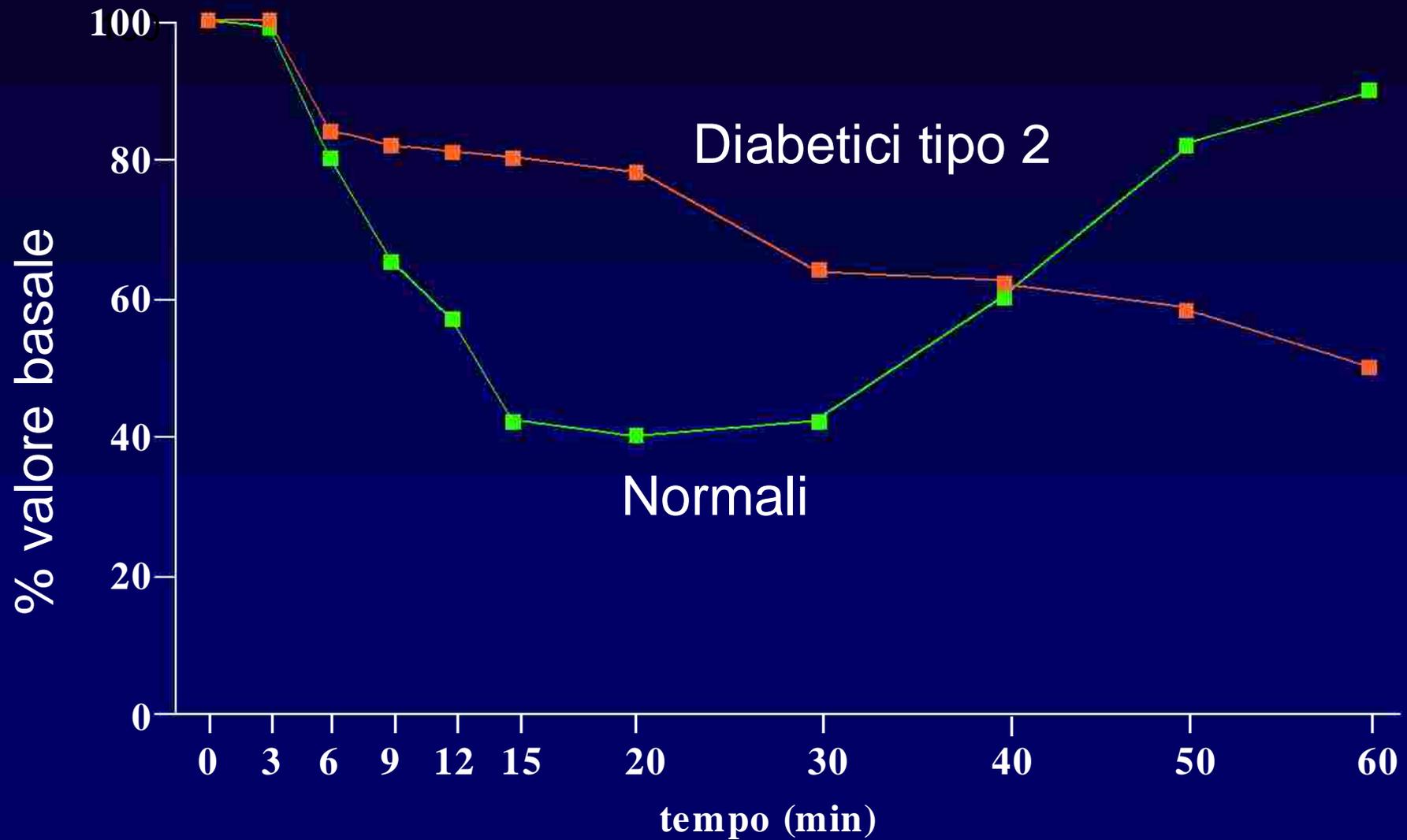
METODI PER MISURARE L'INSULINORESISTENZA

- 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, $\mu\text{U/ml}$

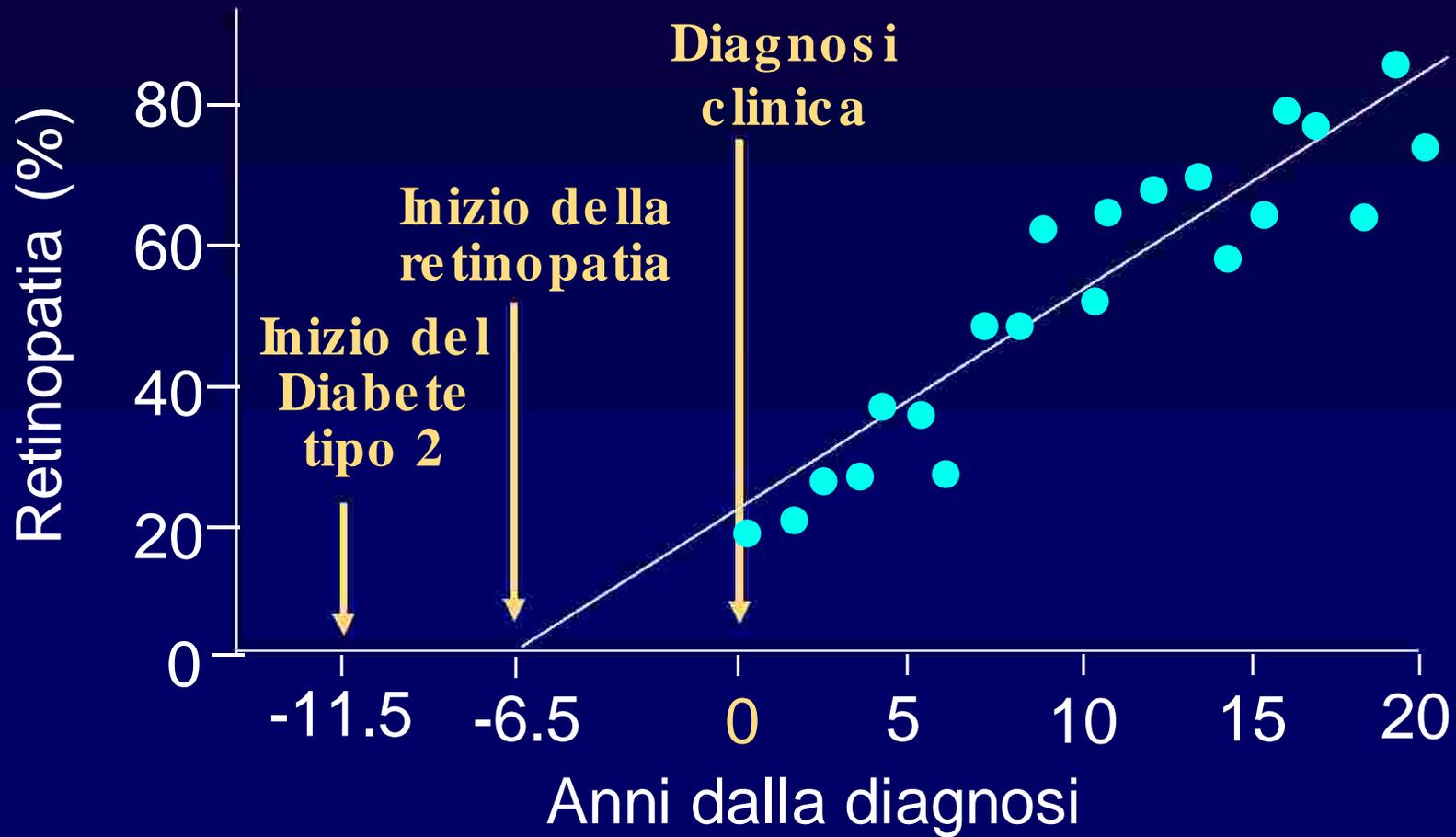
SINTOMI E SEGNI DEL DIABETE TIPO 2

Insorgenza dei sintomi subdola e progressiva

- spesso, a lungo, nessun sintomo
- poliuria
- polidipsia
- polifagia
- astenia
- andamento ponderale variabile
- infezioni cutanee
- infezioni genitali e urinarie
- problemi dentari
- sintomi e segni delle complicanze croniche

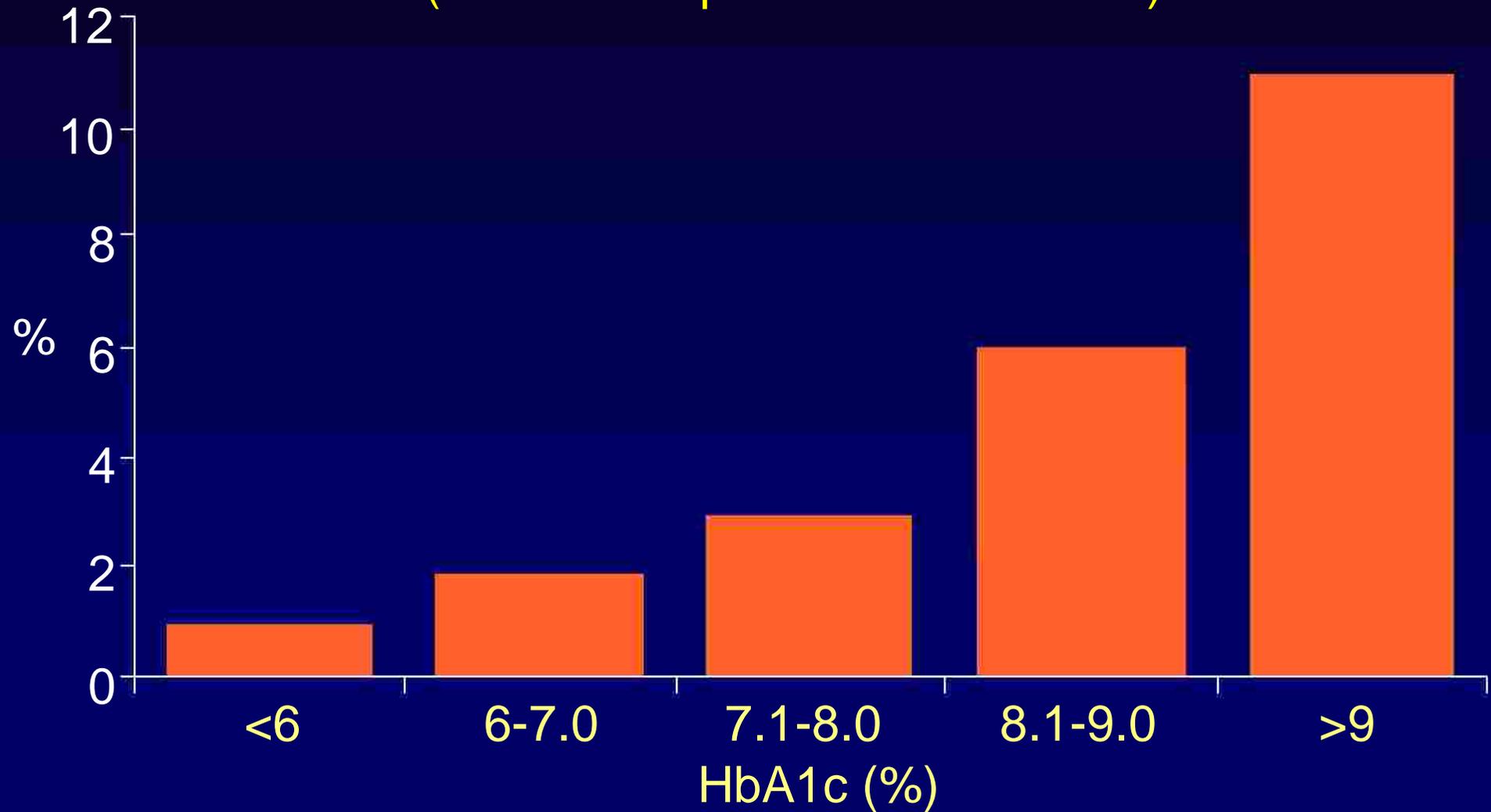
Le complicanze croniche del diabete si manifestano dopo almeno 5 anni di malattia nel diabete tipo 1, mentre possono essere già presenti al momento della diagnosi nel diabete tipo 2 (che rimane spesso a lungo non diagnosticato)

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

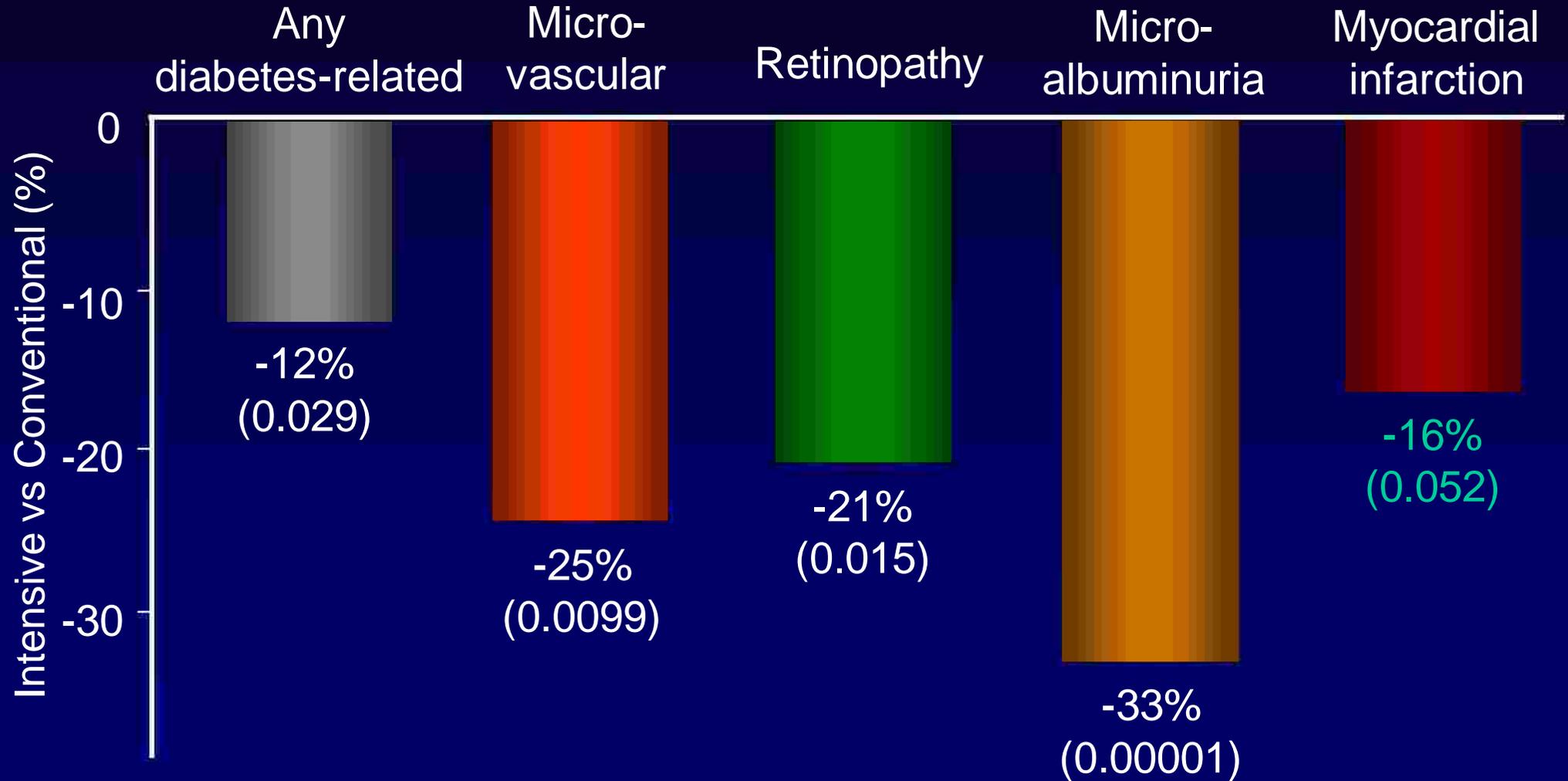


La gravità e la frequenza delle complicanze del diabete sono proporzionali alla gravità dell'alterazione metabolica (iperglicemia)

PREVALENZA DI COMPLICANZE CRONICHE NEL DIABETE TIPO 1 (Studio Prospettico DCCT - USA)



UKPDS - Main Results of the Glucose Control Study



COMPLICANZE CRONICHE DEL DIABETE MELLITO

RETINOPATIA

Ipertensione
Fumo

NEFROPATIA

Ipertensione
Fumo

Diabete

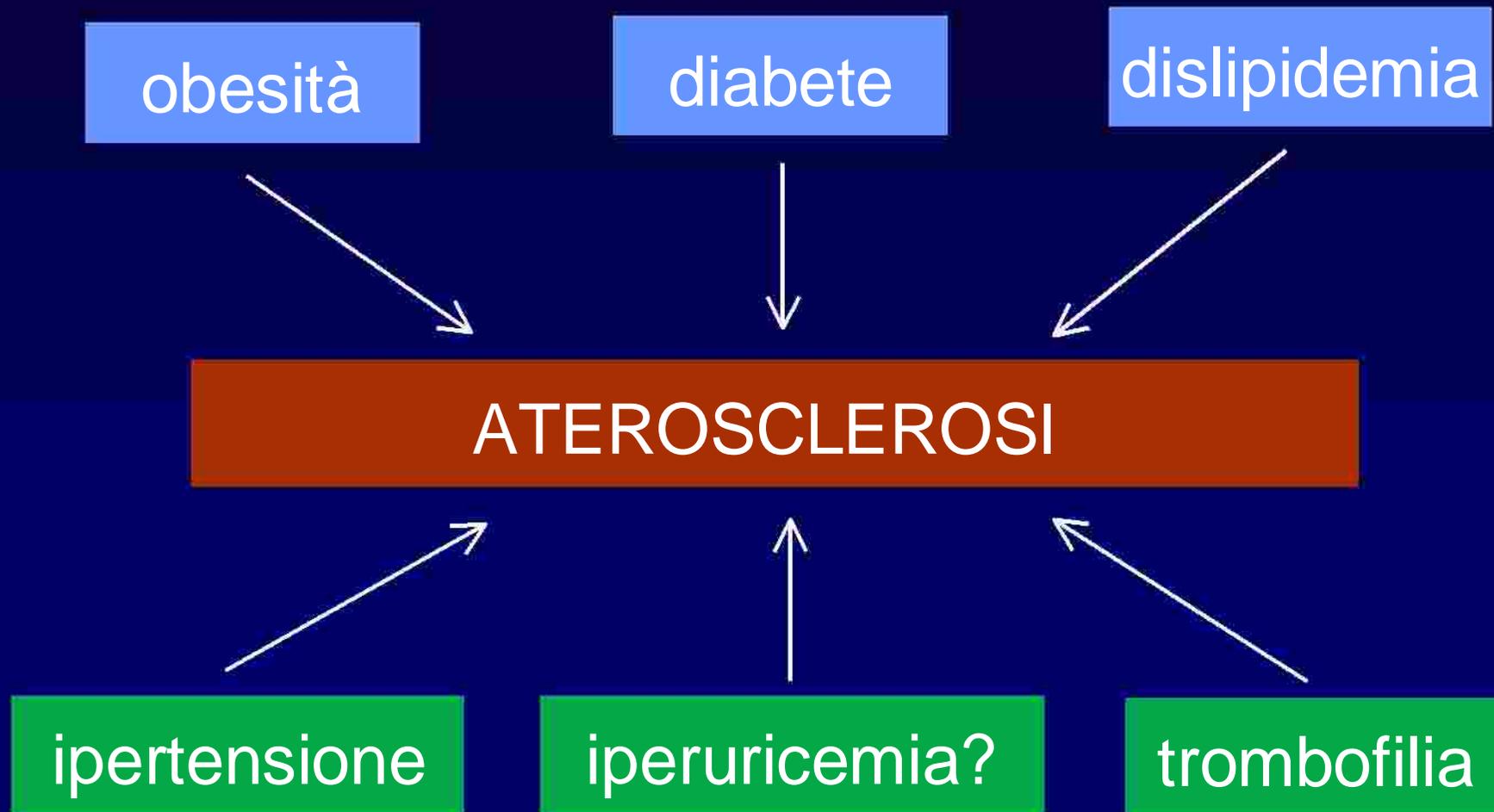
Ipertensione
Fumo

NEUROPATIA

Ipertensione
Dislipidemia
Trombofilia
Fumo

MALATTIE
CARDIOVASCOLARI

ATEROSCLEROSI E SINDROME METABOLICA



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

Hyperglycemia Hypertension Thrombophilia
Dyslipidemia Hyperuricemia

INSULIN RESISTANCE

INSULIN RESISTANCE



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

Insulinoresistenza

**Iperinsulinemia
compensatoria**

inadeguata

adeguata

Diabete tipo 2

fattori
favorenti

**Sindrome
dell'insulinoresistenza**

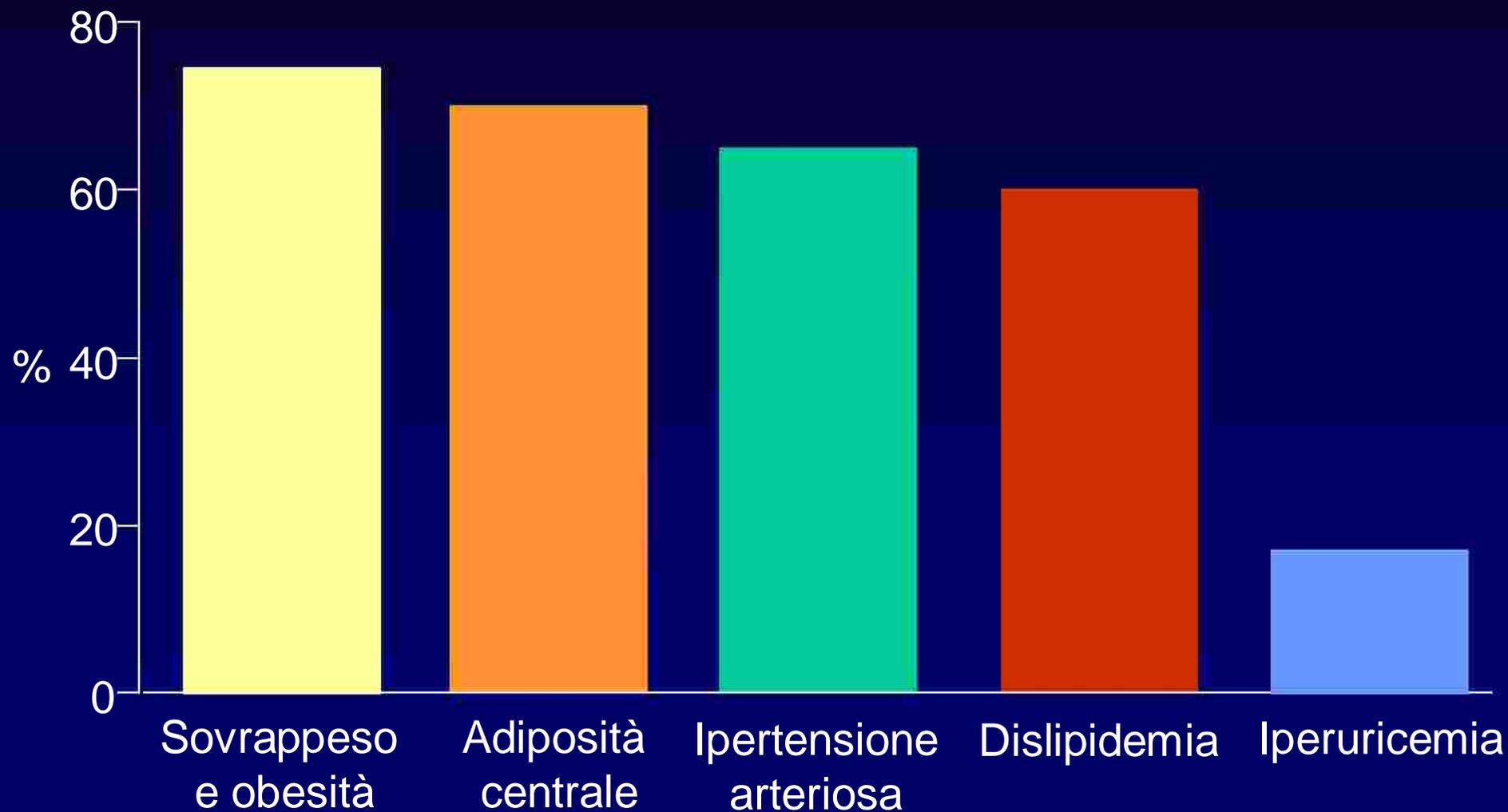
**Rischio
cardiovascolare**

**Complicanze
microangiopatiche**

**Alterazioni
metaboliche**

PREVALENZA DI DISORDINI METABOLICI NEL DIABETE TIPO 2

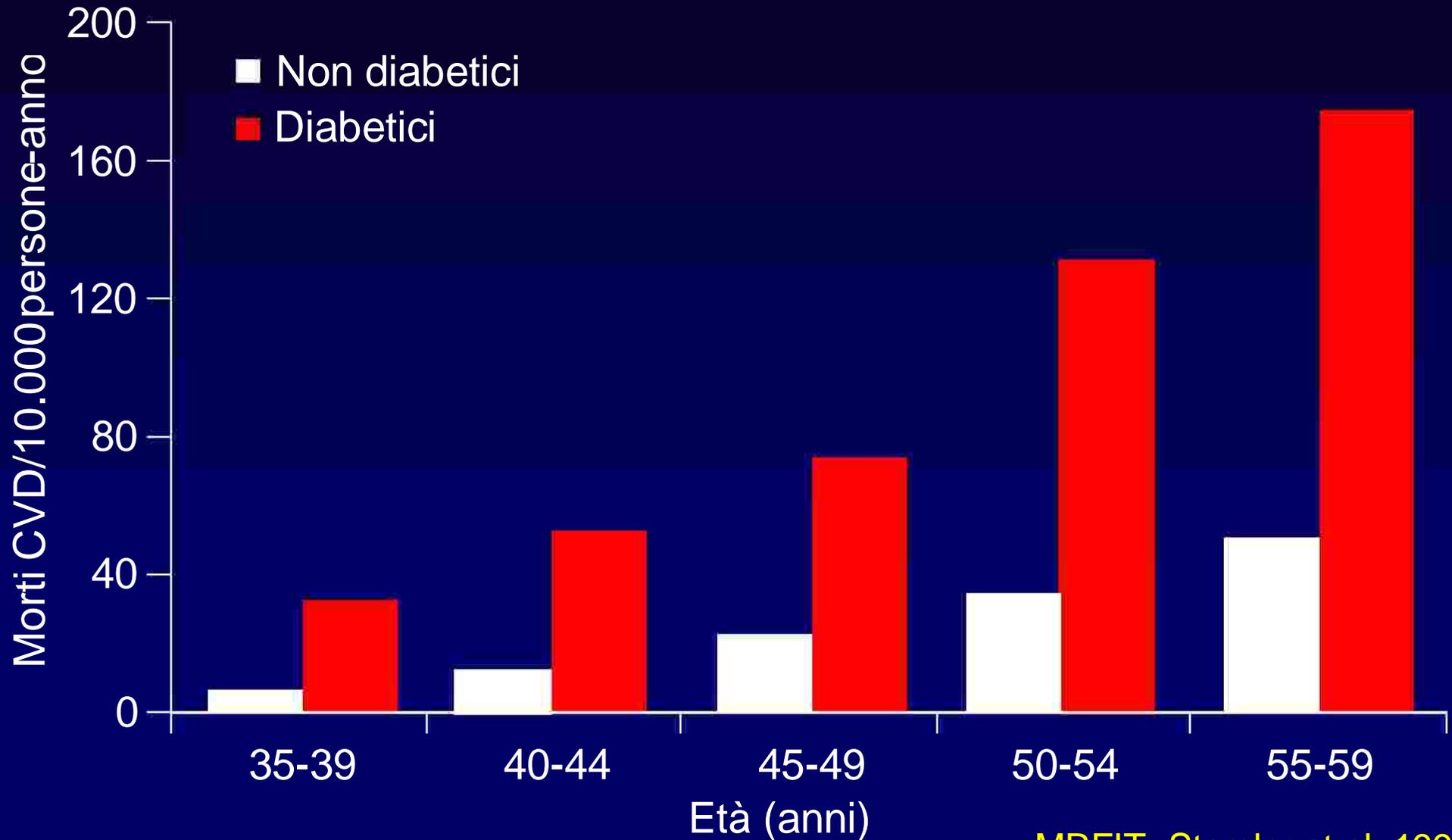
(Verona NIDDM Complications Study, n=1780)



RISCHIO DELLA MACROANGIOPATIA NEL DIABETE

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

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



MRFIT- Stamler et al, 1993

Criteria Diagnostici della Sindrome Metabolica

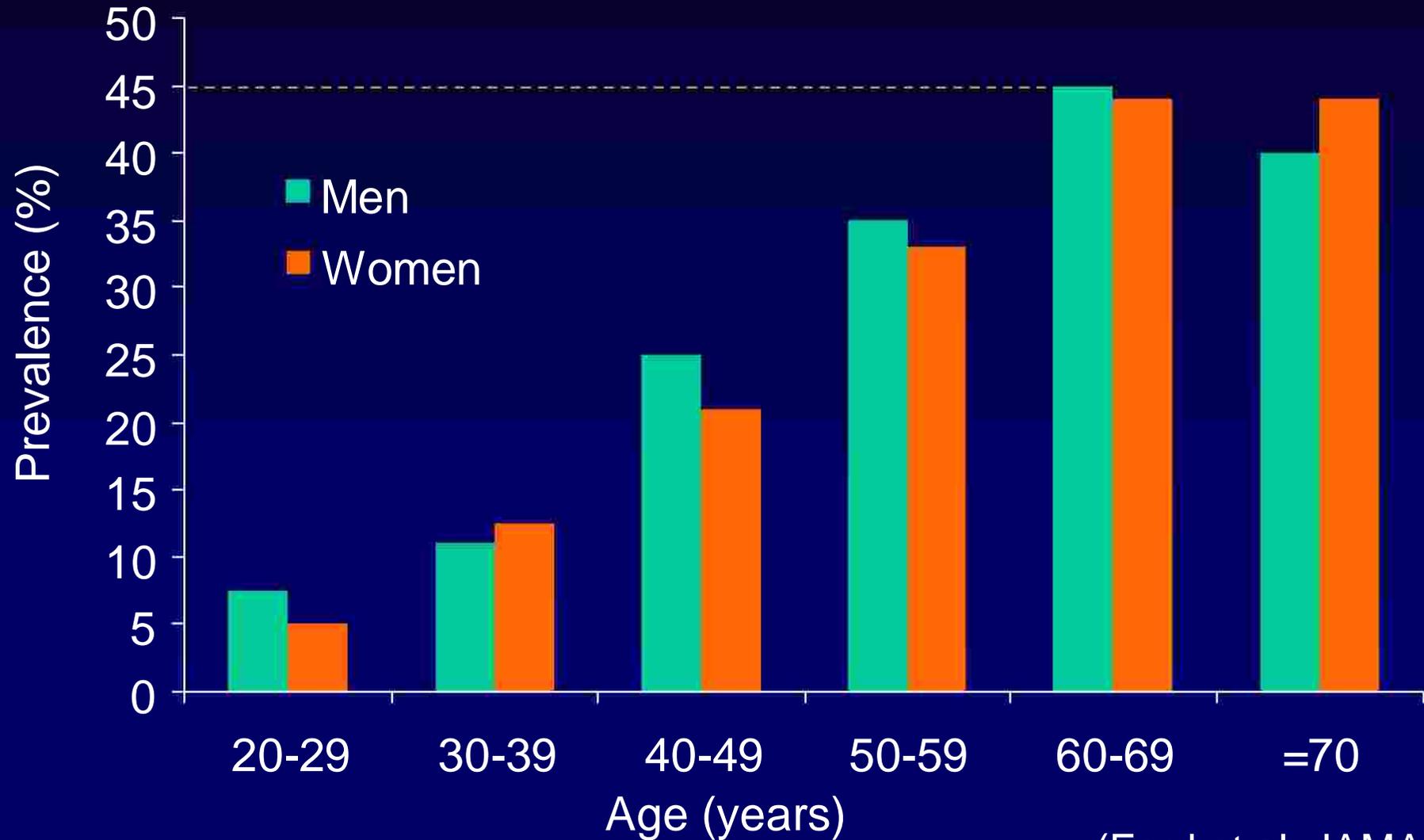
Revisione IDF 2009 criteri ATP III 2001

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

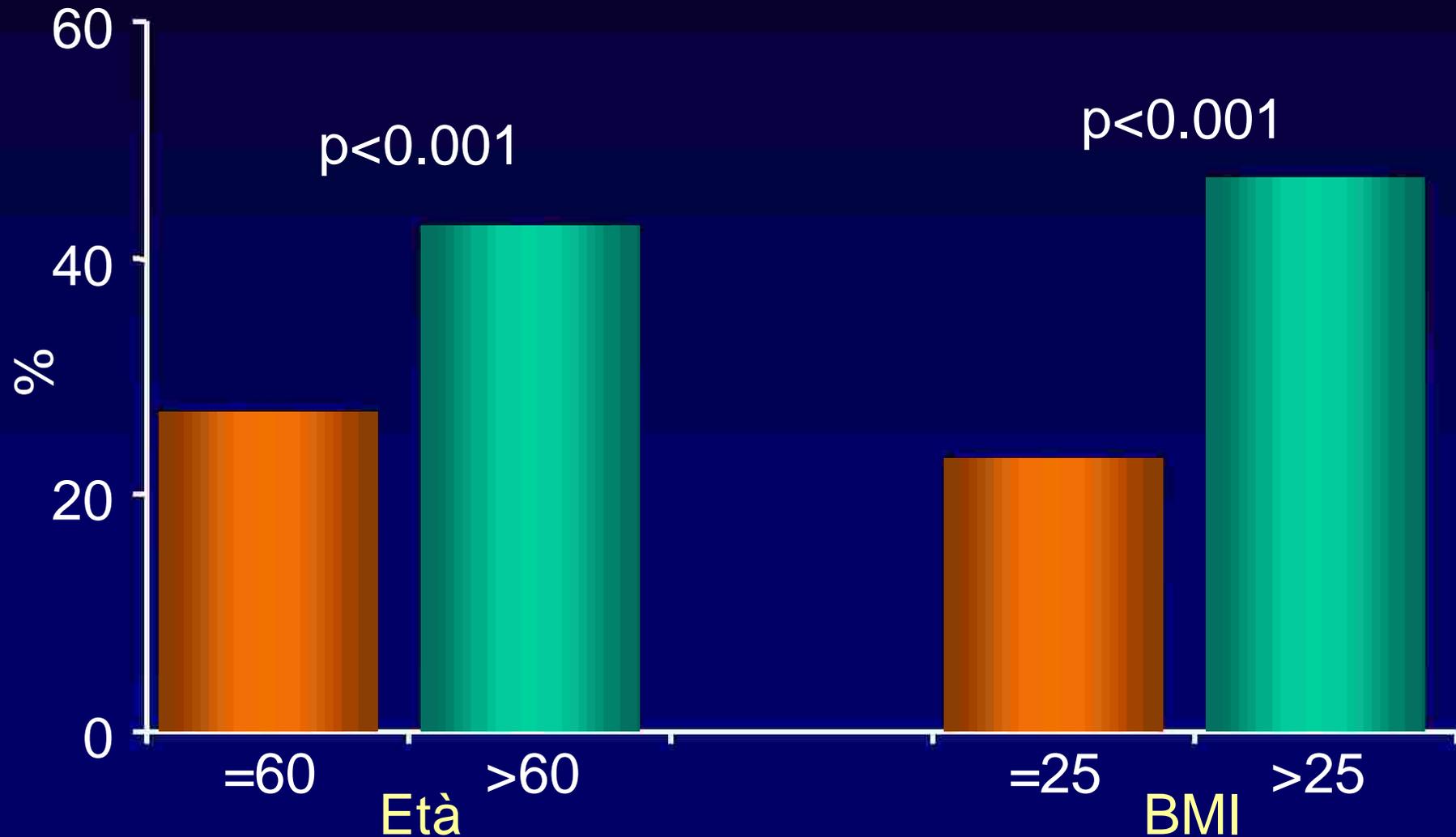
- National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-94 -
(ATP III report criteria)



(Ford et al, JAMA 2002)

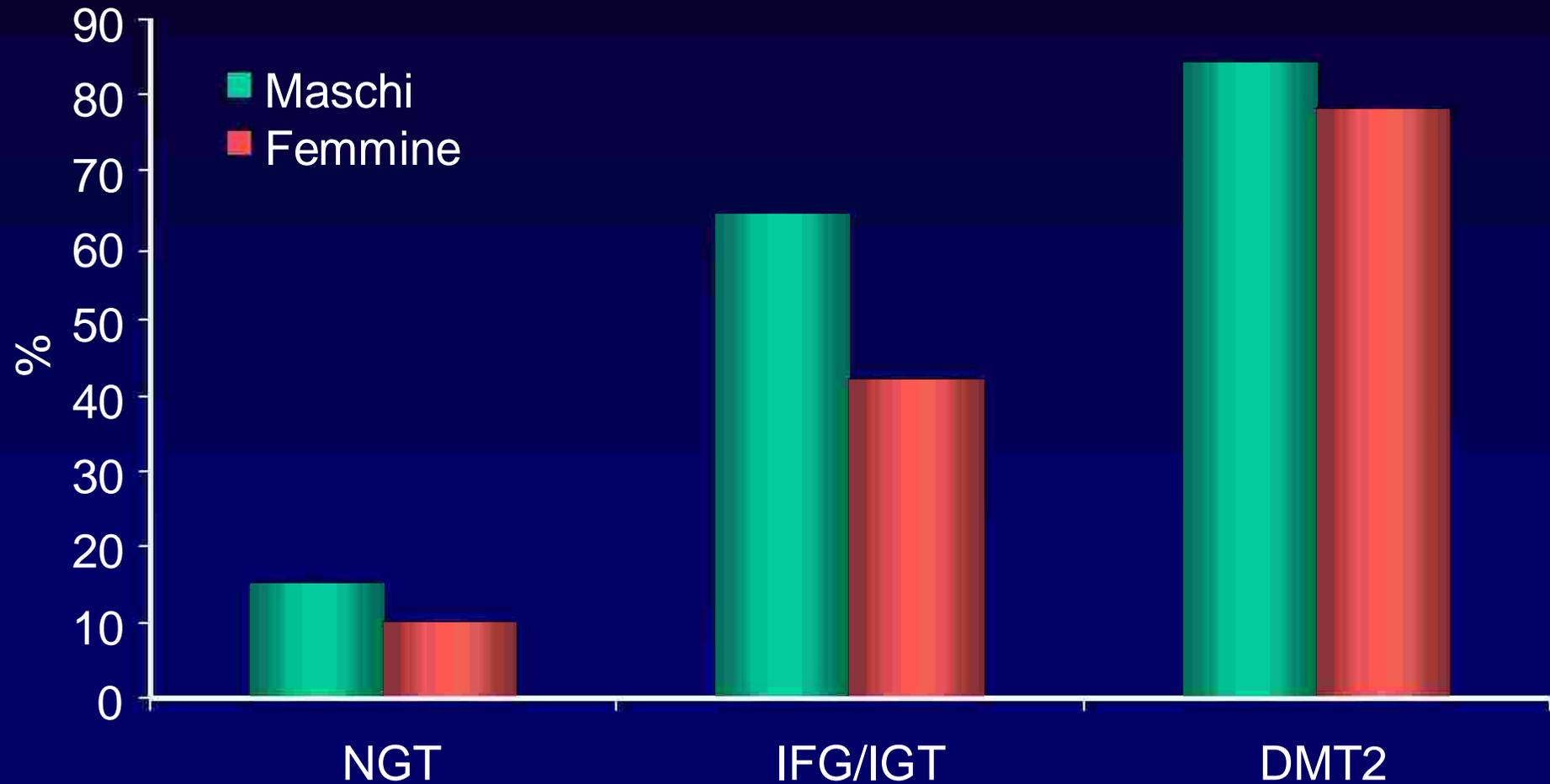
PREVALENZA DELLA SINDROME METABOLICA IN RELAZIONE ALL'ETA' E AL BMI

(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

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

TERAPIA FARMACOLOGICA DEL DIABETE

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

* insulina e alcuni farmaci stimolanti la secrezione insulinica (sulfoniluree, glinidi) possono causare ipoglicemia perché non sono modulati nei loro effetti dalla 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

Il diabete non impedisce di fare sport

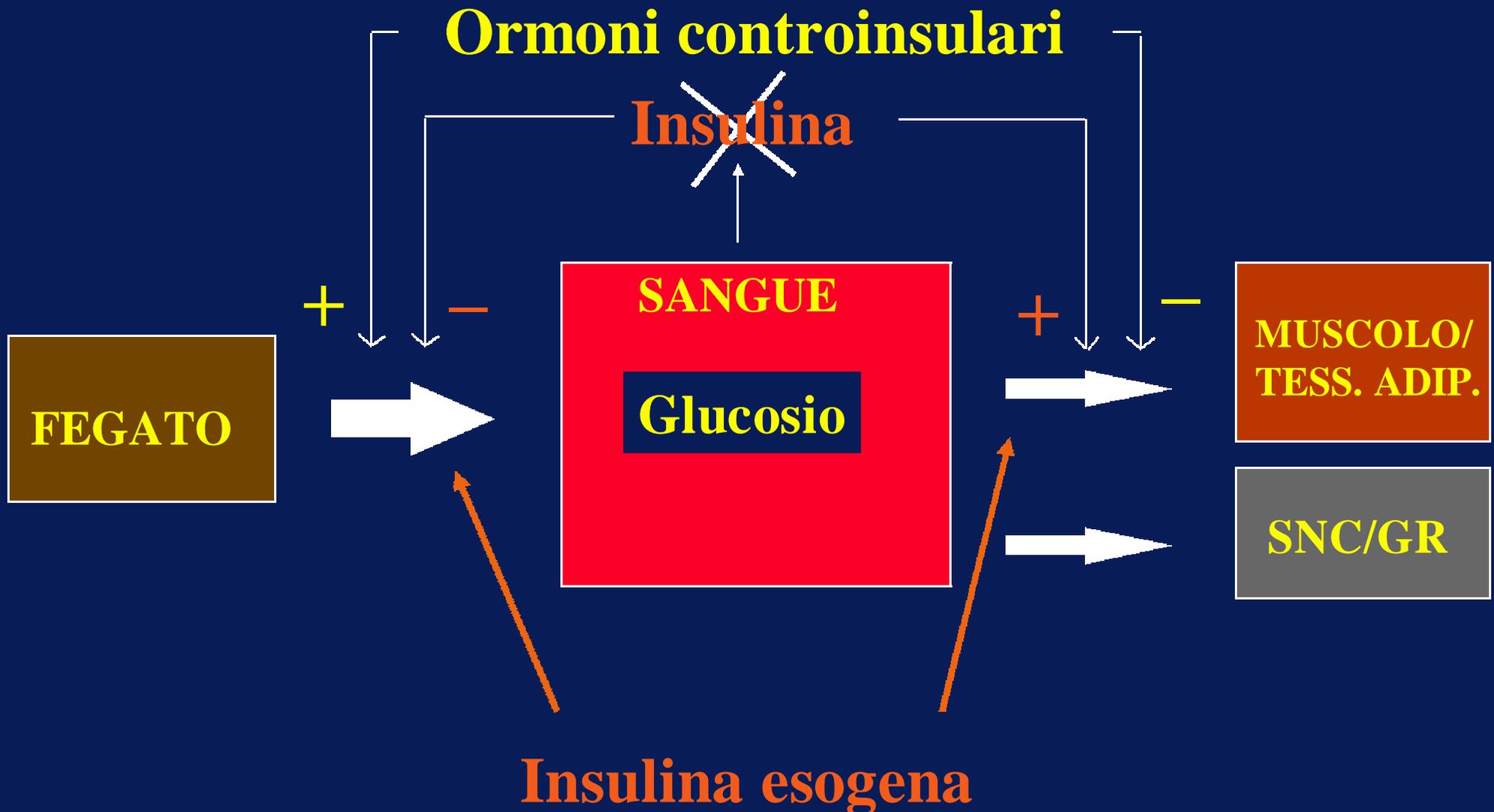


Steve Redgrave
5 ori olimpici
nel canottaggio

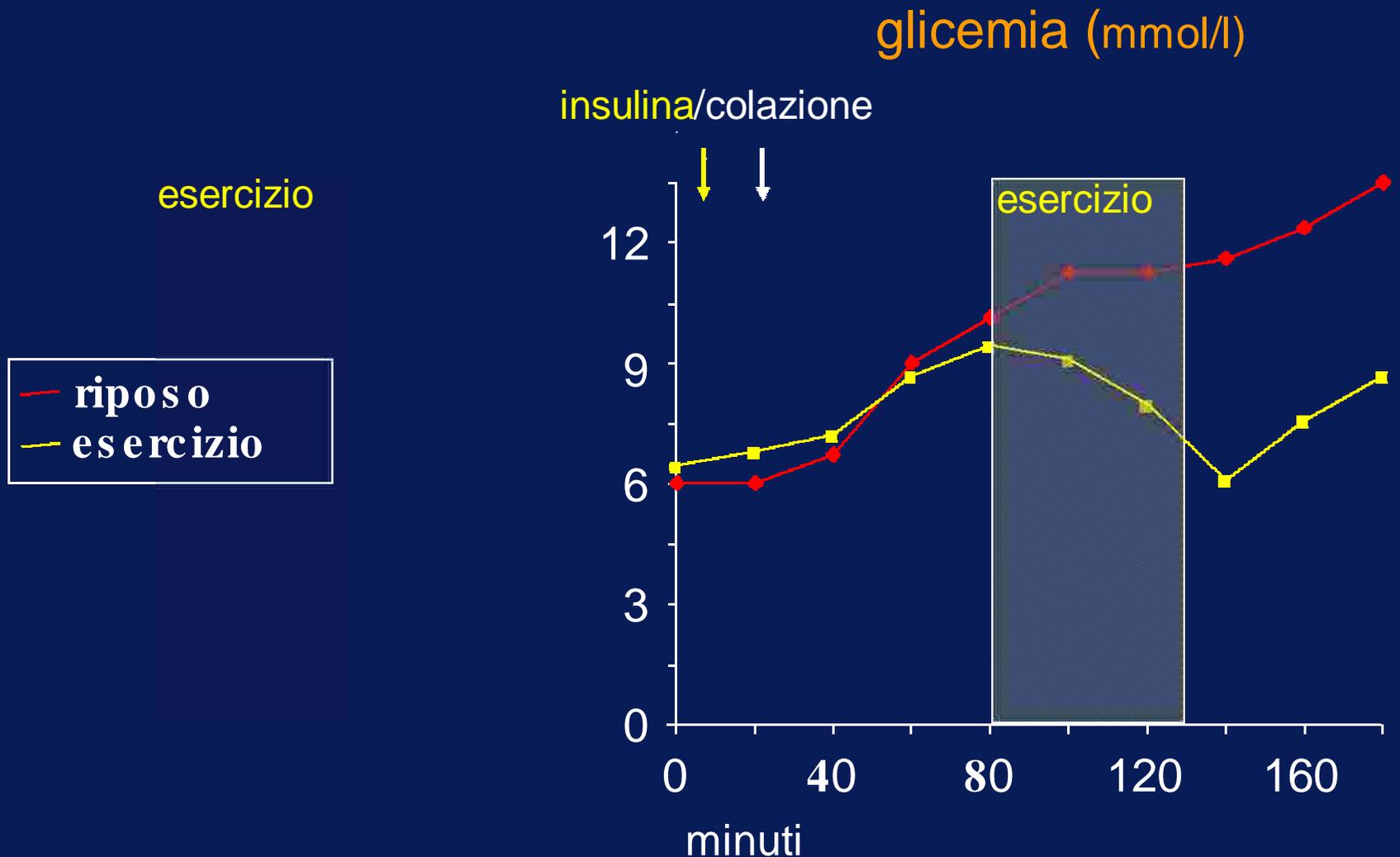


Gary Hall Jr
5 ori, 3 argenti e 2 bronzi
olimpici nel nuoto

REGOLAZIONE ENDOCRINA DELL'OMEOSTASI GLUCIDICA

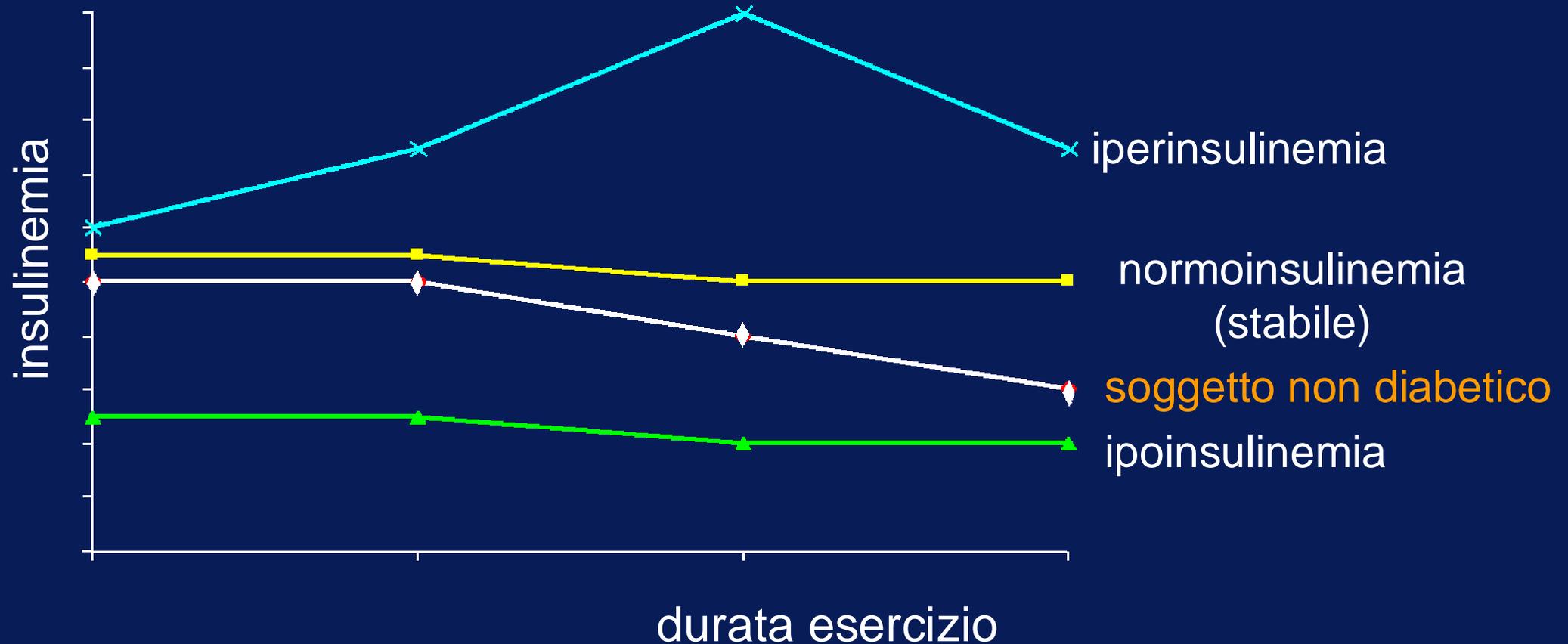


Effetti acuti dell'esercizio fisico sulla glicemia nel diabete tipo 1



(Ronnemaa e Koivisto, 1988)

Andamento dell'insulinemia durante esercizio nel diabete insulino-trattato



Principali 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

Inconvenienti di un deficit 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

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

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 di sintomi di ipoglicemia
- Sottoporsi a controlli medici regolari
- Rendere nota la malattia ad un compagno/allenatore
- Evitare sport particolari (roccia, immersione subacquea)

Attività fisica e diabete

Adattamento della terapia

- Ridurre la dose di insulina precedente ed eventualmente successiva all'esercizio fisico, tenendo presente il valore della glicemia
- Se la riduzione non è possibile, prevedere un aumentato consumo di glucosio e compensarlo, se necessario, con aumentata introduzione di carboidrati
- Sperimentare le reazioni individuali all'esercizio fisico e verificare la risposta ai vari aggiustamenti adottati

Attività fisica nel diabete insulino-trattato

- automonitoraggio -

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

Attività fisica e diabete tipo 1

Norme pratiche generali

- **chetonuria**: NO ESERCIZIO
- **glicemia non elevata**: INGERIRE CARBOIDRATI

Attenzione all'ipoglicemia durante e dopo:
al primo segno di malessere assumere
bevande o alimenti zuccherati

Esercizio fisico programmato nel diabete insulino-trattato

1. Ridurre la dose di insulina 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)