Modificazioni endocrine patologiche molto frequenti nell'anziano

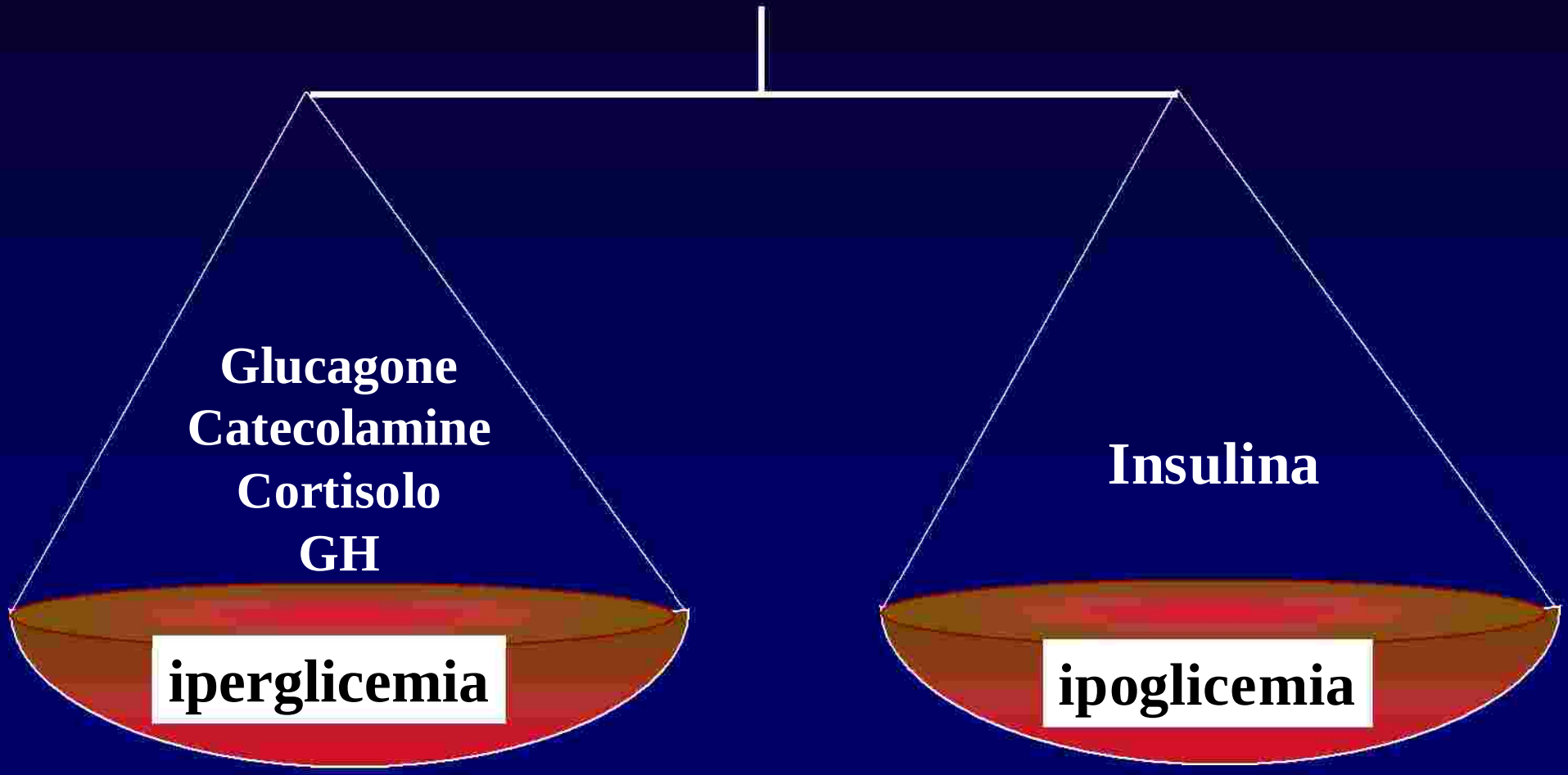
- alterazioni tolleranza ai carboidrati (spesso misconosciute o trascurate)
- disfunzioni tiroidee

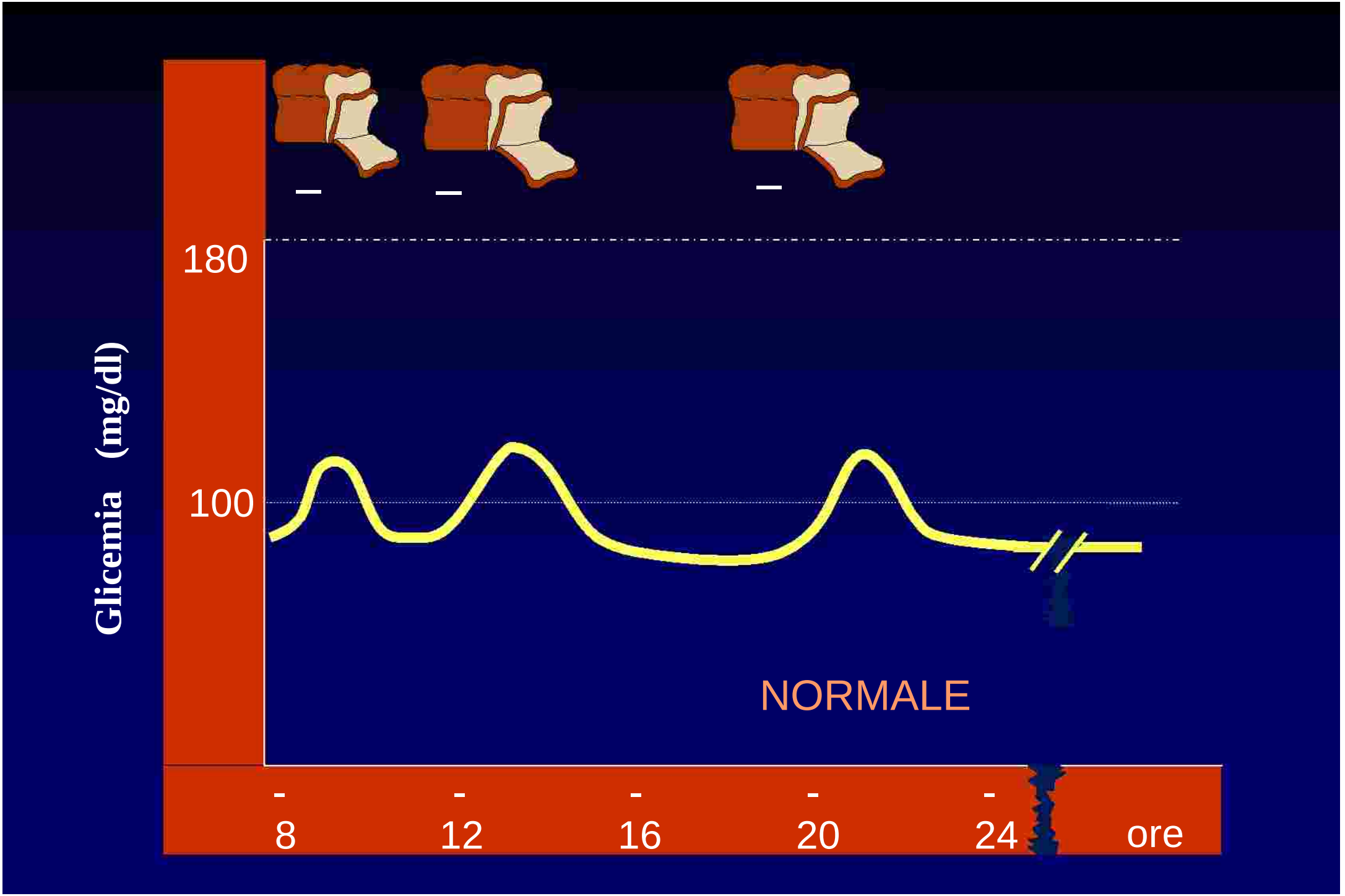
Esercizio fisico nel diabete
- implicazioni -

- 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

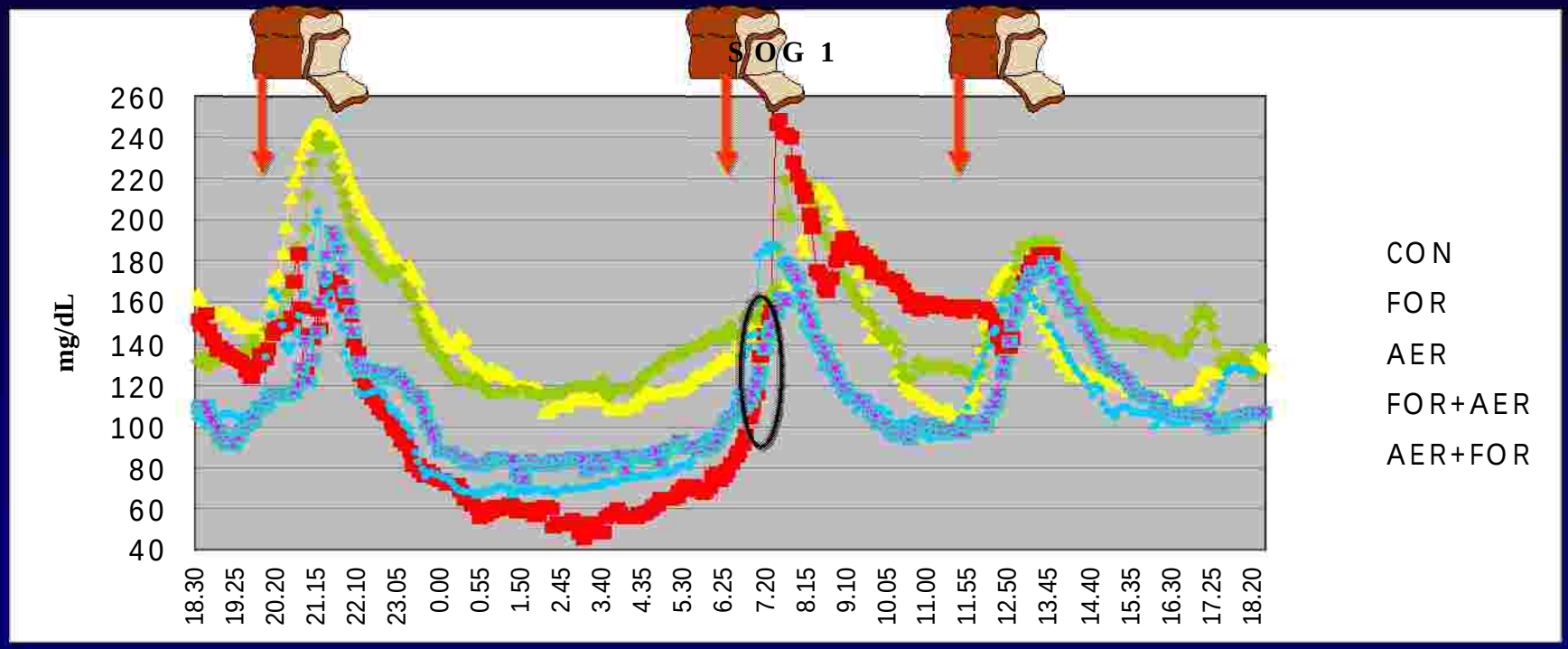
Problematiche specifiche dell'anziano

Principali ormoni coinvolti nell'omeostasi glicemica




Glicemia (mg/dl)
180
100
NORMALE
8
12
16
20
24
ore

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



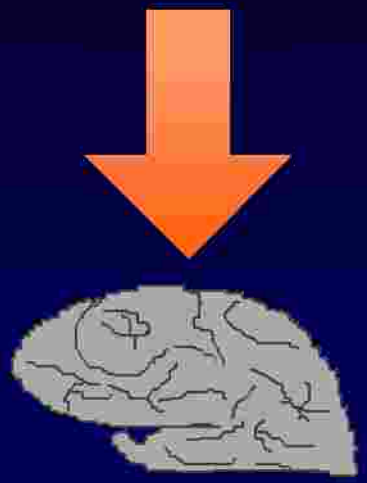
cena colazione pranzo

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

Glucosio



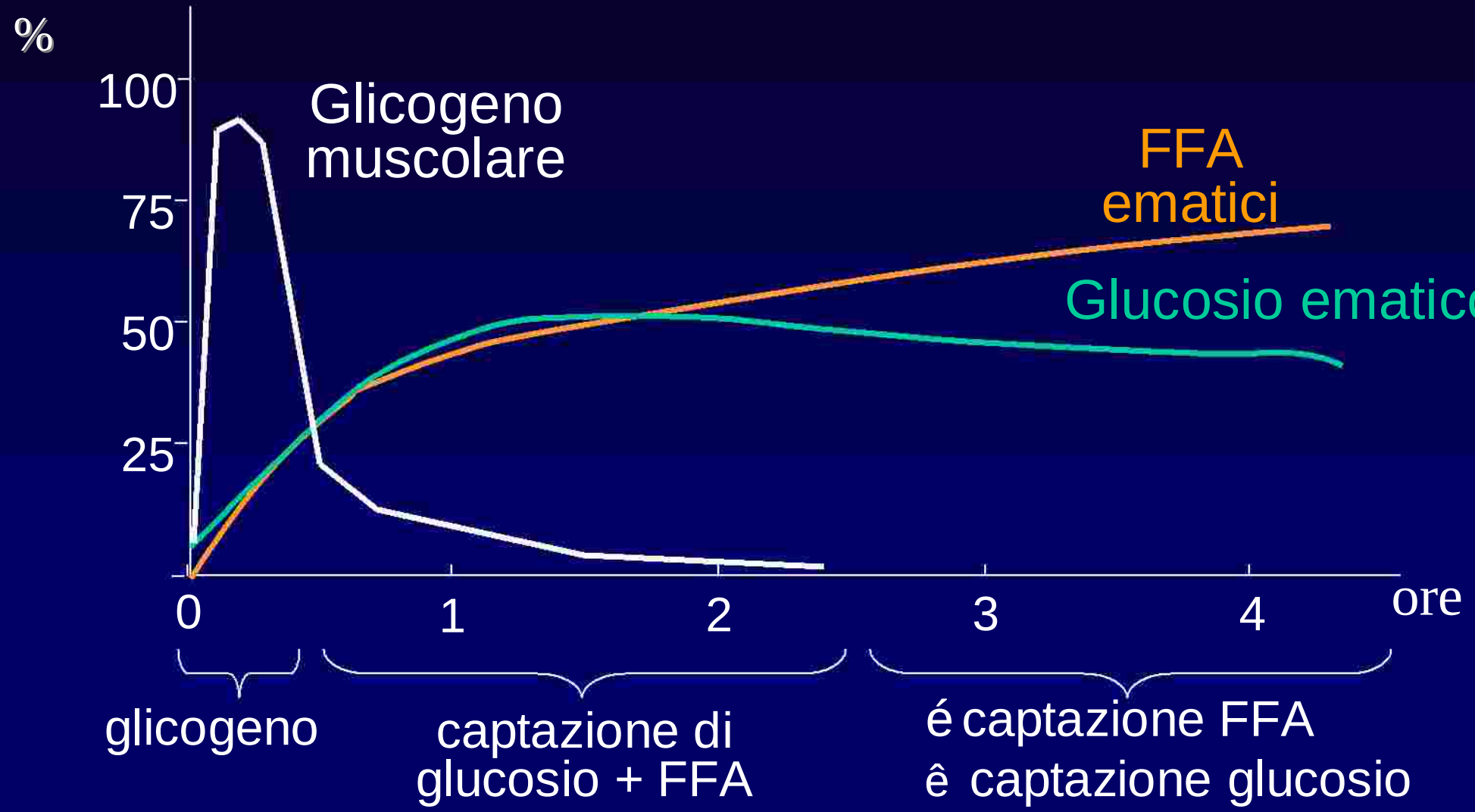
Trasporto transmembrana del glucosio nel SNC:

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

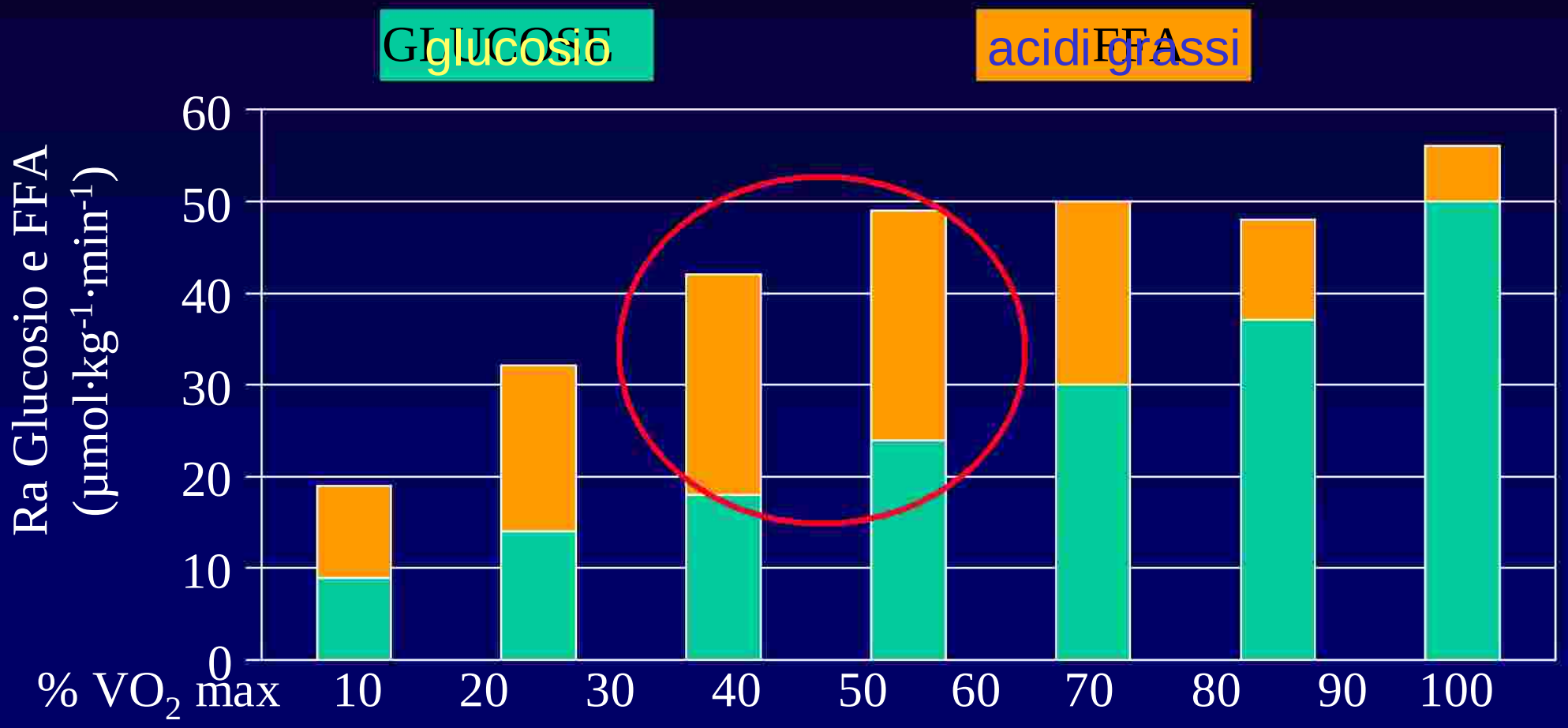
Lattato

Corpi chetonici

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



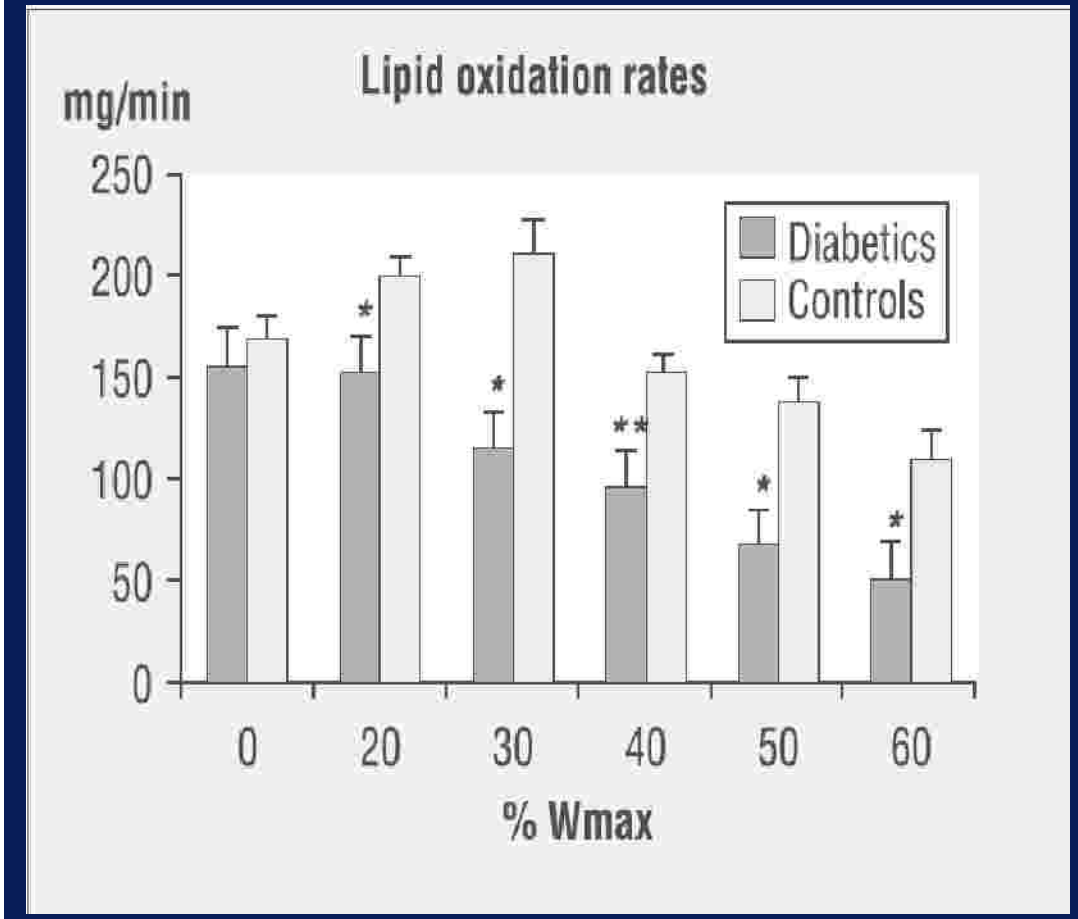
CONTRIBUTO DEL GLUCOSIO E DEGLI FFA COME FONTE ENERGETICA NELL' ESERCIZIO IN RAPPORTO ALLA INTENSITA'

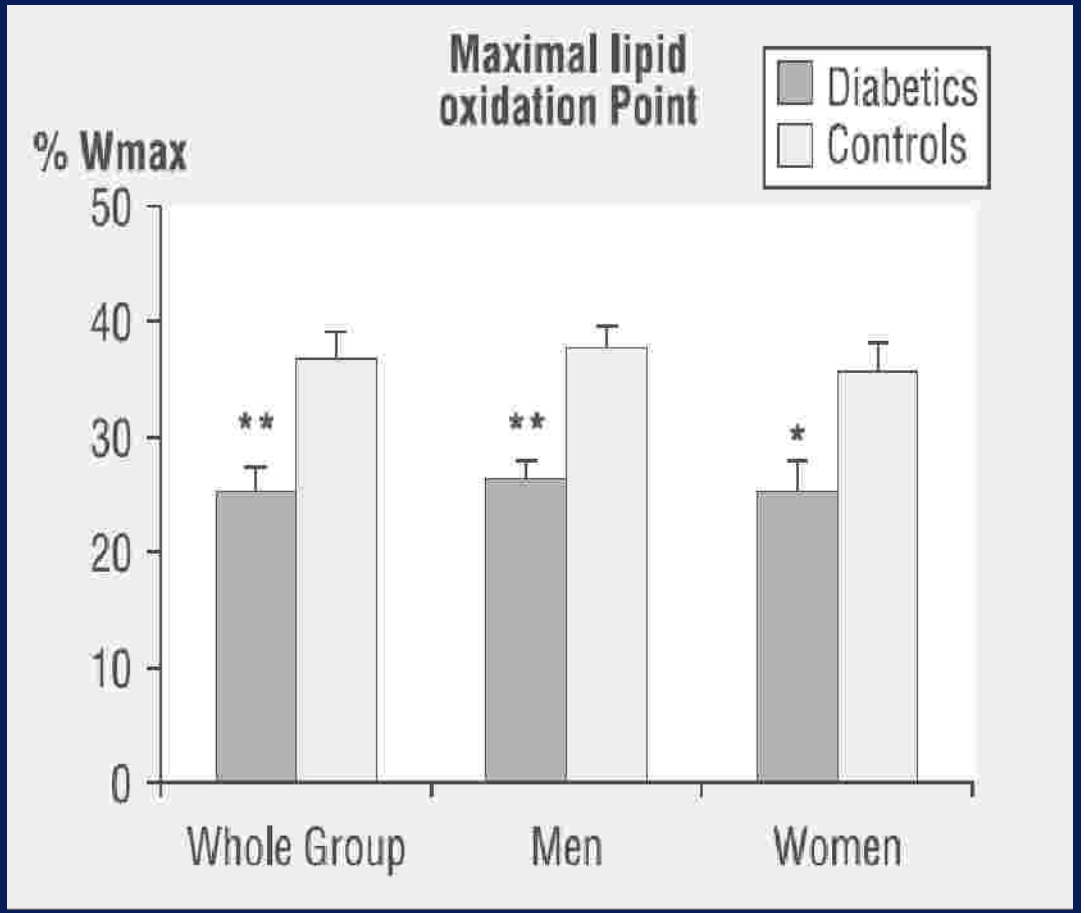


da Brooks and Trimmer J Appl Physiol 80: 1073, 1996

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)





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%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

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

	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[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[b, d]
Non-ox. glucose metab.	1.55 ± 0.22	2.56 ± 0.46[a]	1.17 ± 0.42	4.93 ± 0.74[b, d]
Glycolytic flux	2.58 ± 0.18	3.09 ± 0.18[a]	2.02 ± 0.10	3.76 ± 0.21[b, c]
Glucose storage (GS)		2.03 ± 0.50		6.59 ± 0.83[d]
Si_{RD}		4.31 ± 2.19		22.35 ± 3.22[a]
Si_{GS}		11.98 ± 2.39		21.80 ± 3.40[c]

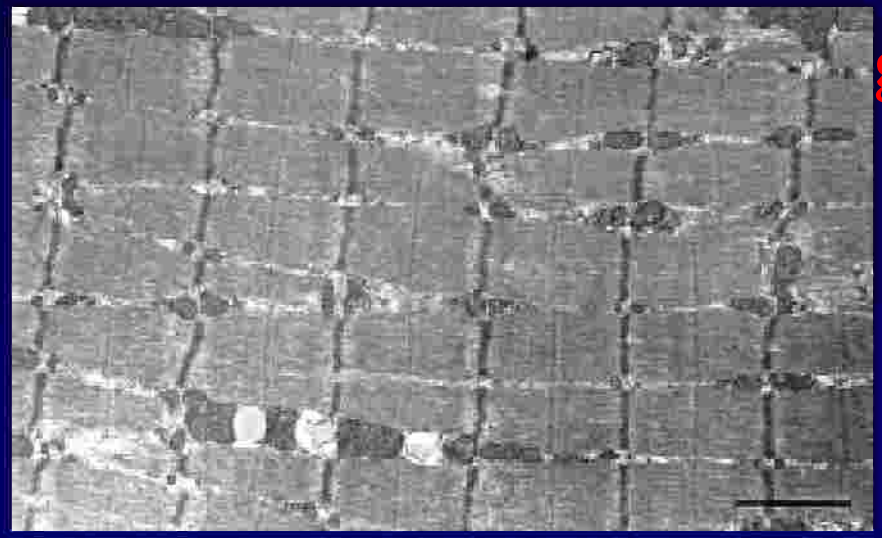
Steady-state rates of metabolic parameters are expressed as mg · min^{-1} · kg ffm^{-1}

Indices of insulin sensitivity are expressed as µl · min^{-1} · kg ffm^{-1} per pmol/l

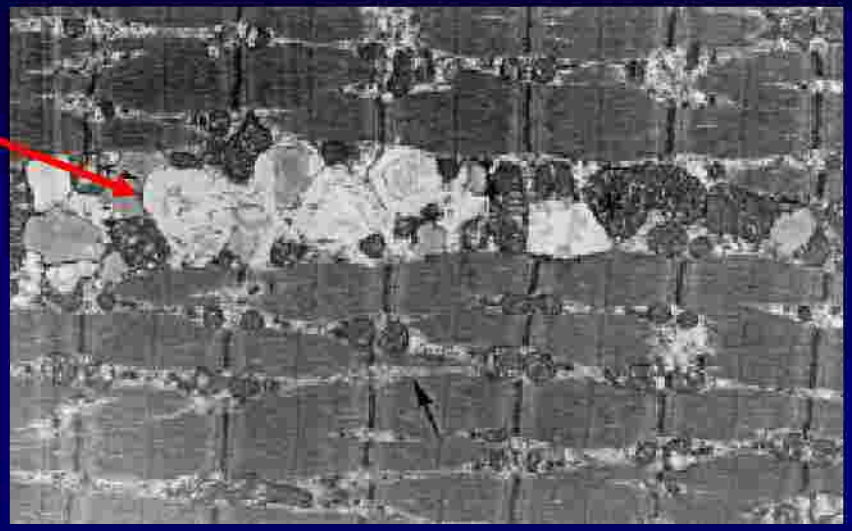
[a] $p < 0.05$ vs basal values, [b] $p < 0.001$ vs basal values, [c] $p < 0.05$ vs diabetic subjects, [d] $p < 0.001$ vs diabetic subjects

Levin et al, Diabetologia 2001

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



grasso

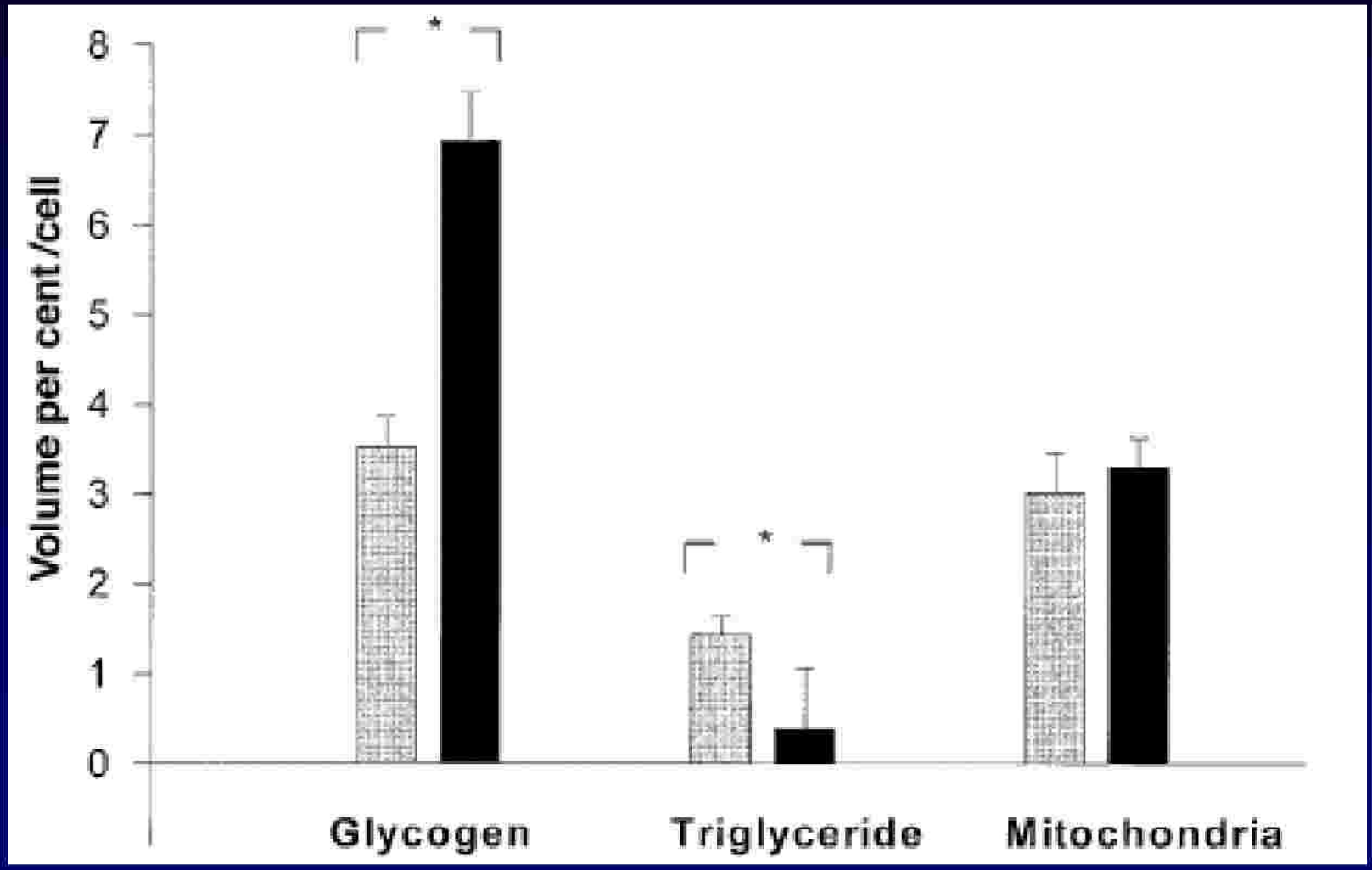


normale

diabete

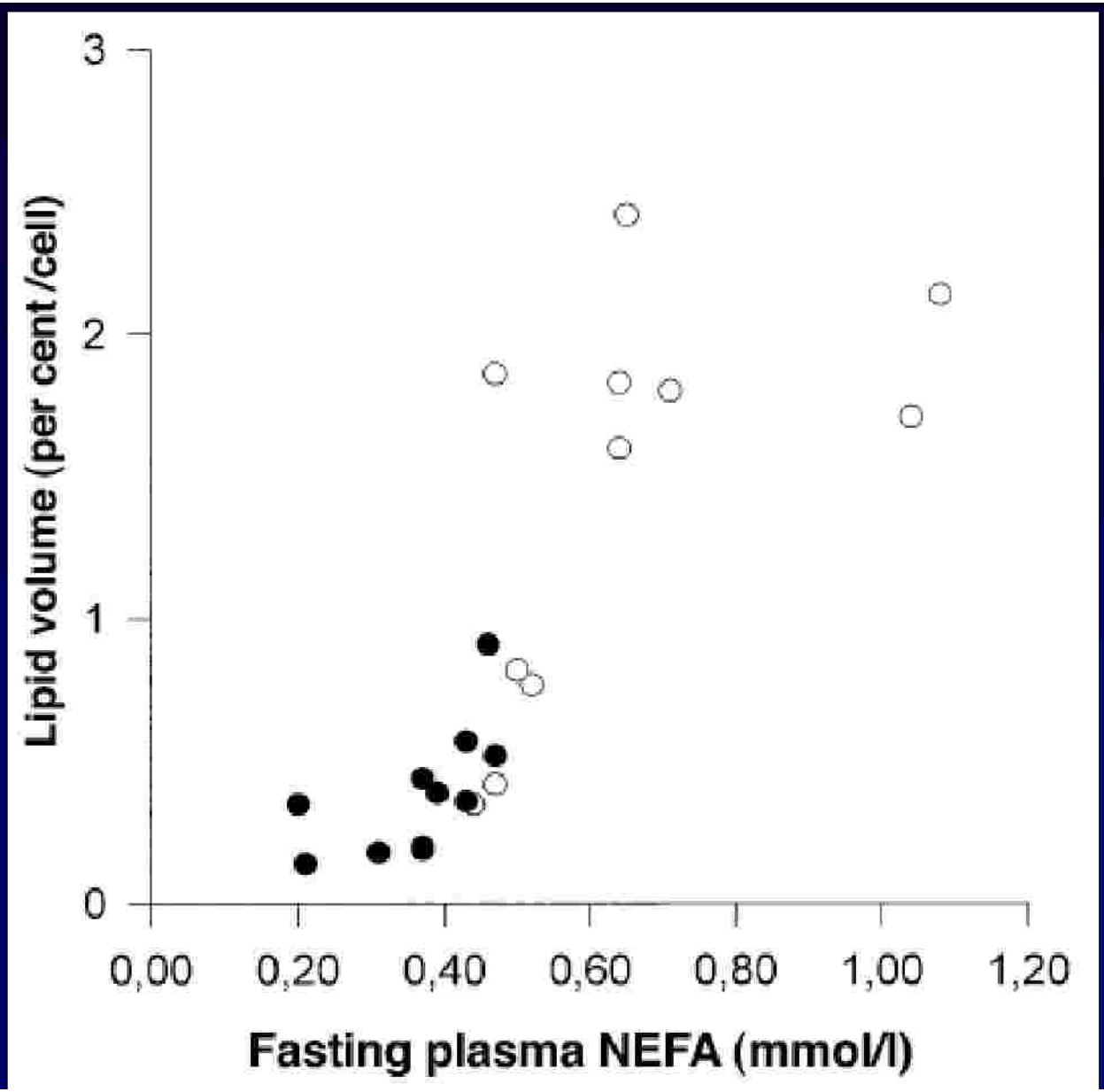
Levin et al, Diabetologia 2001

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



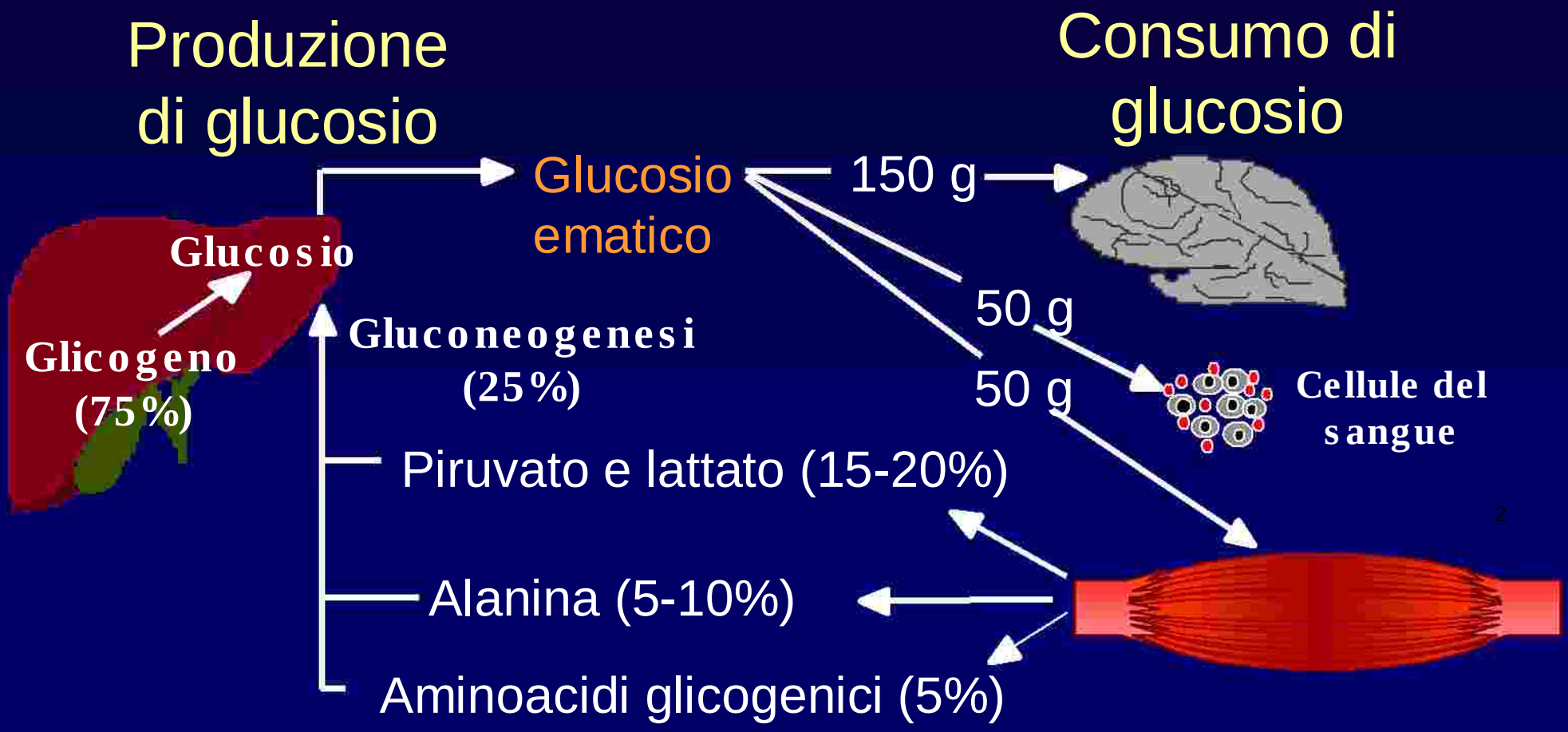
Levin et al, Diabetologia 2001

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



Levin et al, Diabetologia 2001

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

Cause:

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

CLASSIFICAZIONE DEL DIABETE MELLITO

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

DIABETE MELLITO

Tipo 1 :

carenza assoluta di insulina

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

Tipo 2 :

carenza relativa + inefficacia dell'insulina (insulinoresistenza)

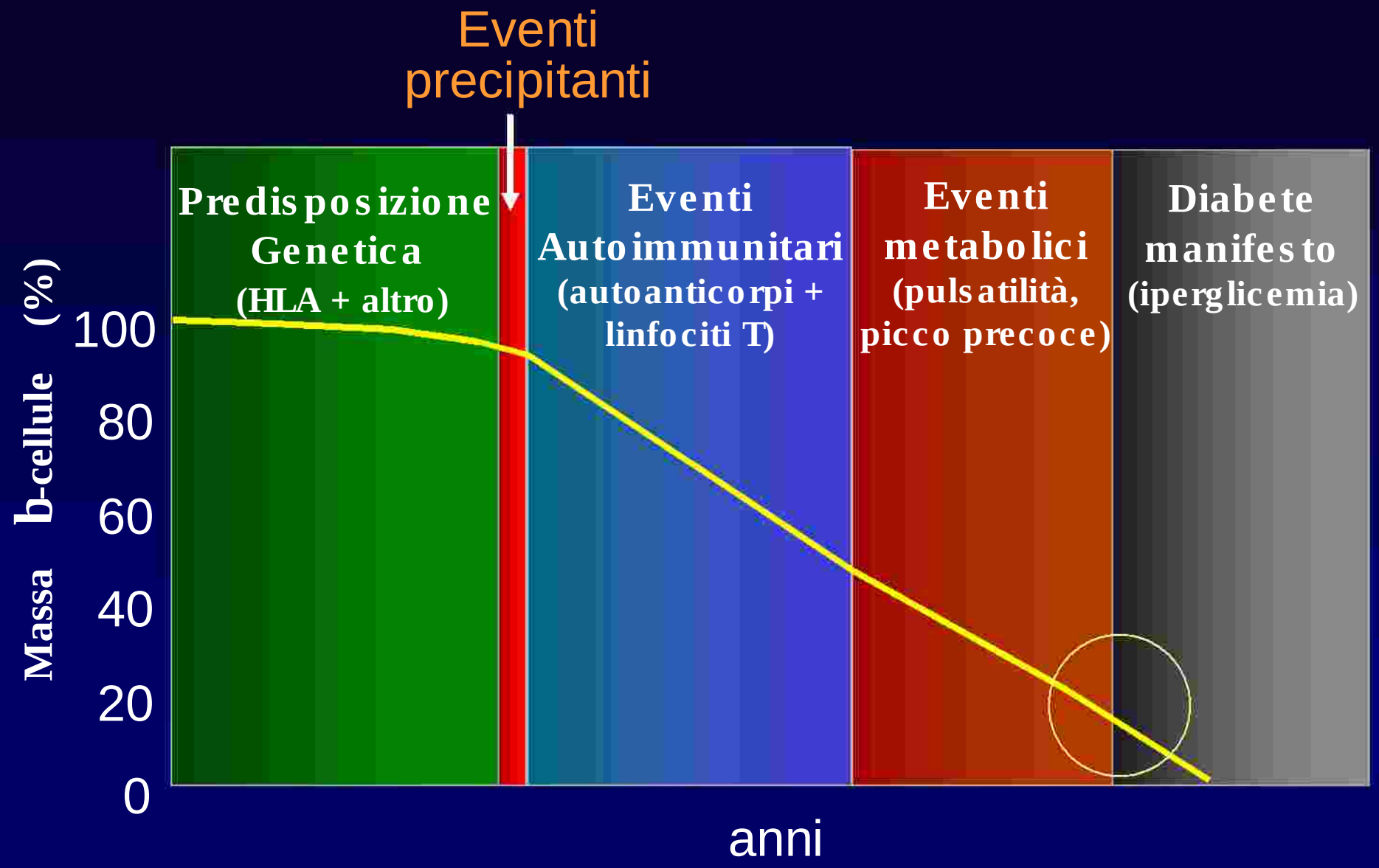
- esordio in genere in età adulta/senile
- spesso associato a obesità

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)

STORIA NATURALE DEL DIABETE TIPO 1

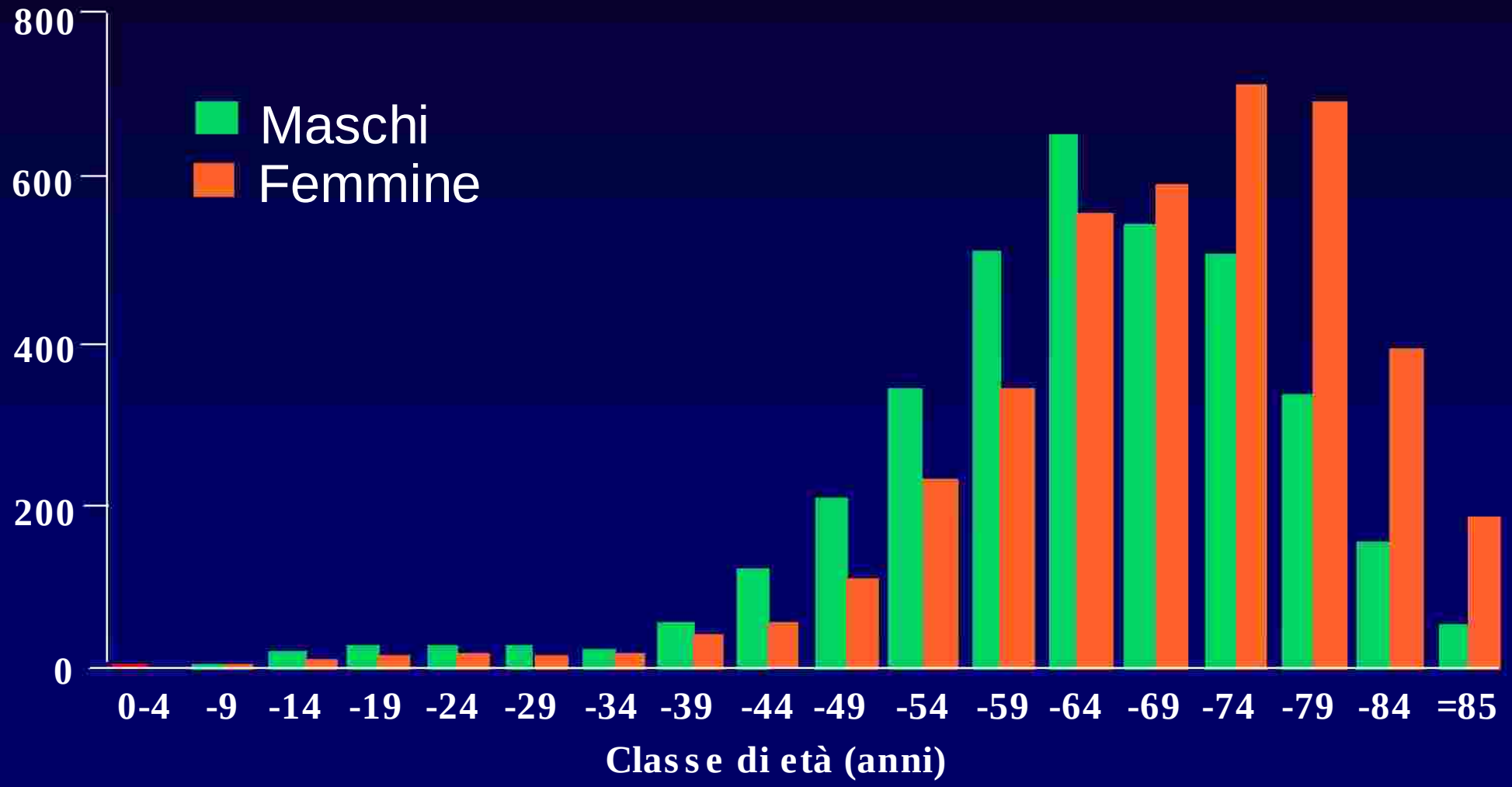


DIABETE TIPO 2

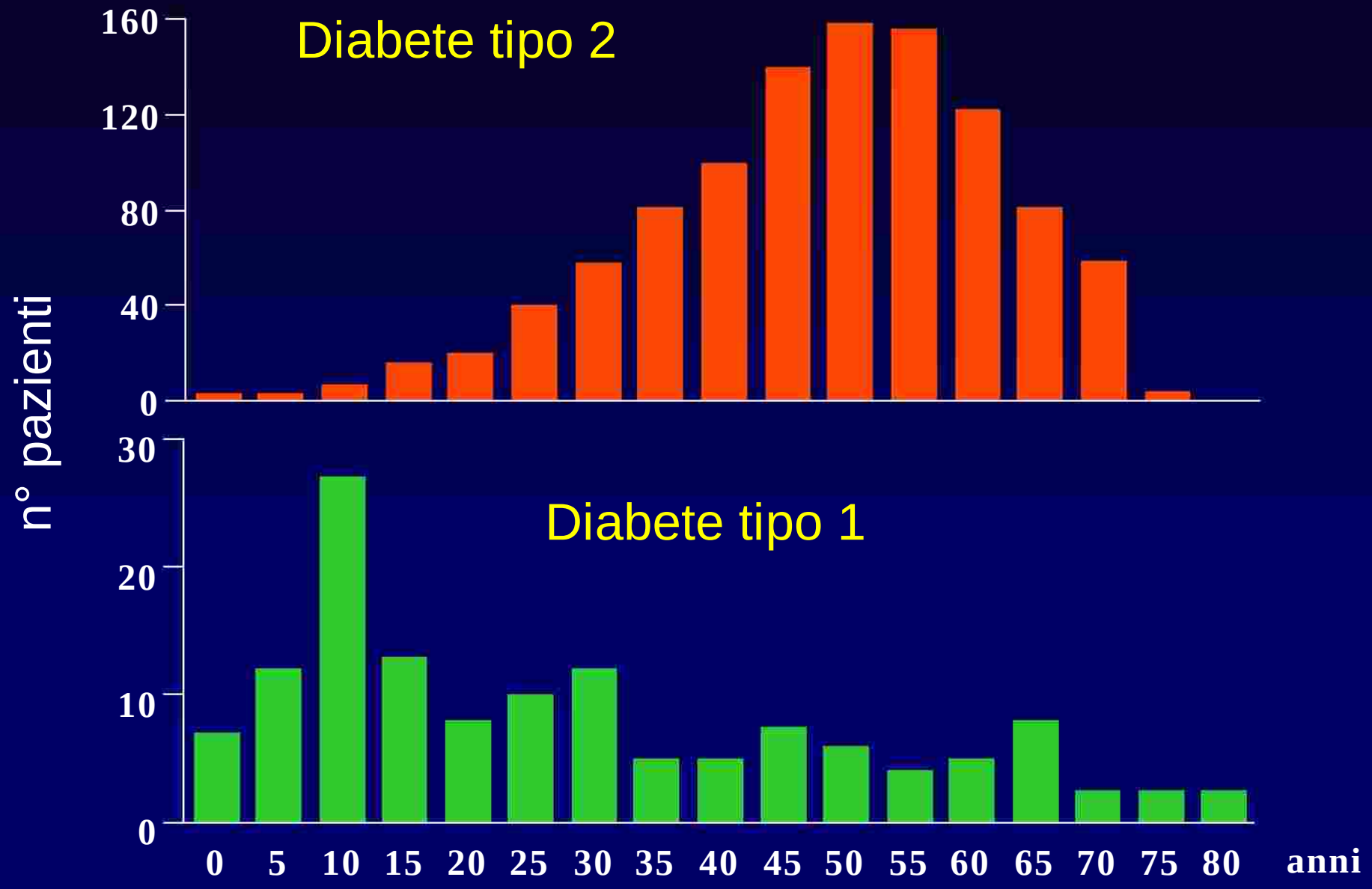
- frequente associazione con sovrappeso-obesità
- non chetosi in condizione di vita normale
- esordio prevalente dopo i 40 anni, ma possibile ad ogni età
- la terapia insulinica può essere necessaria in alcuni casi per il controllo dei sintomi e della iperglicemia
- frequente aggregazione familiare

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

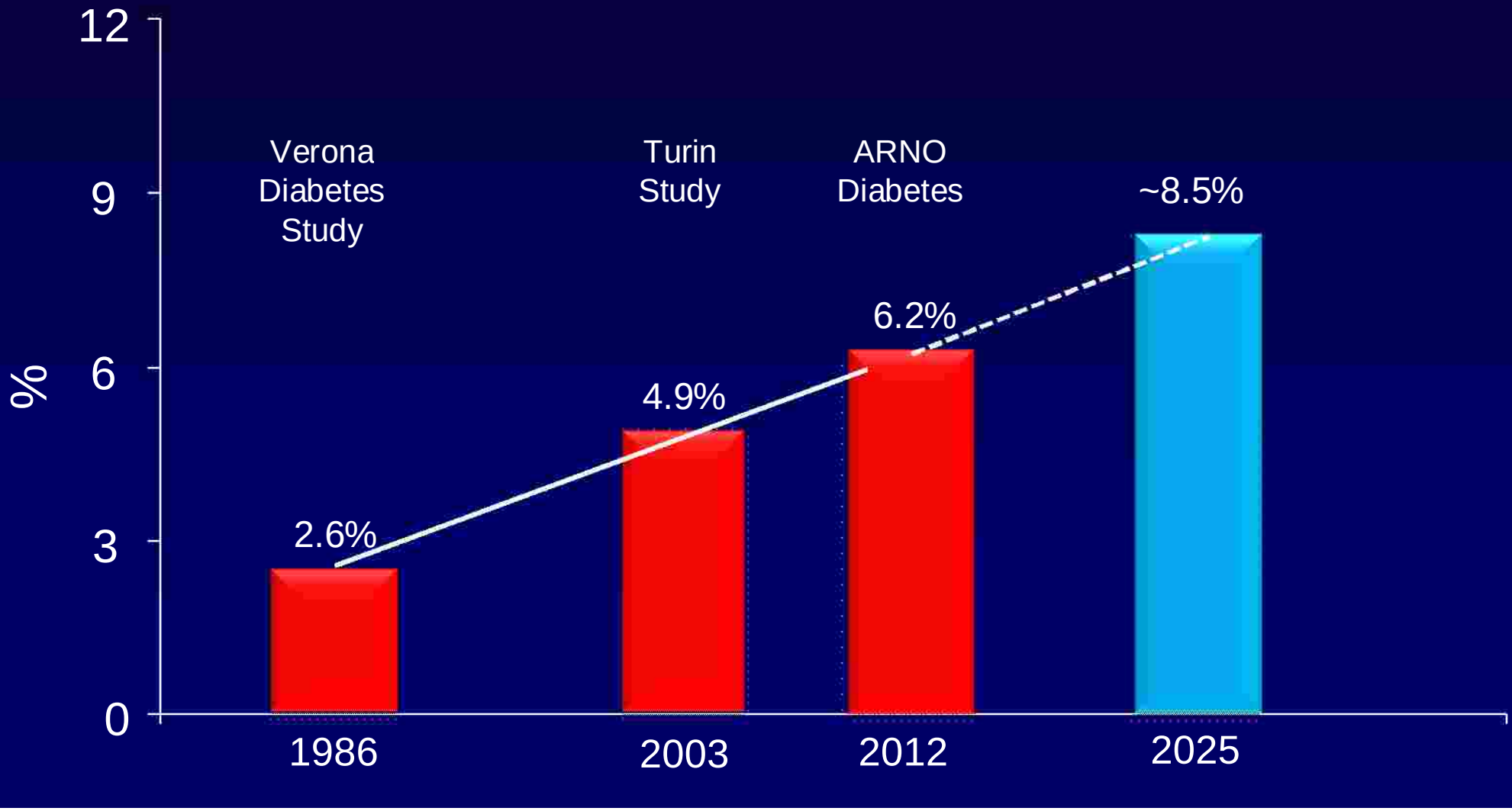
Altri tipi di diabete

- **Da difetti genetici della funzione b-cellulare** (es. MODY 1, MODY 2)
- **Da difetti genetici nell'azione insulinica** (es. lepreconismo, 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)

INCIDENZA DEL DIABETE IN ITALIA (casi/anno)

Tipo 1	~1.000
Tipo 2	~150.000

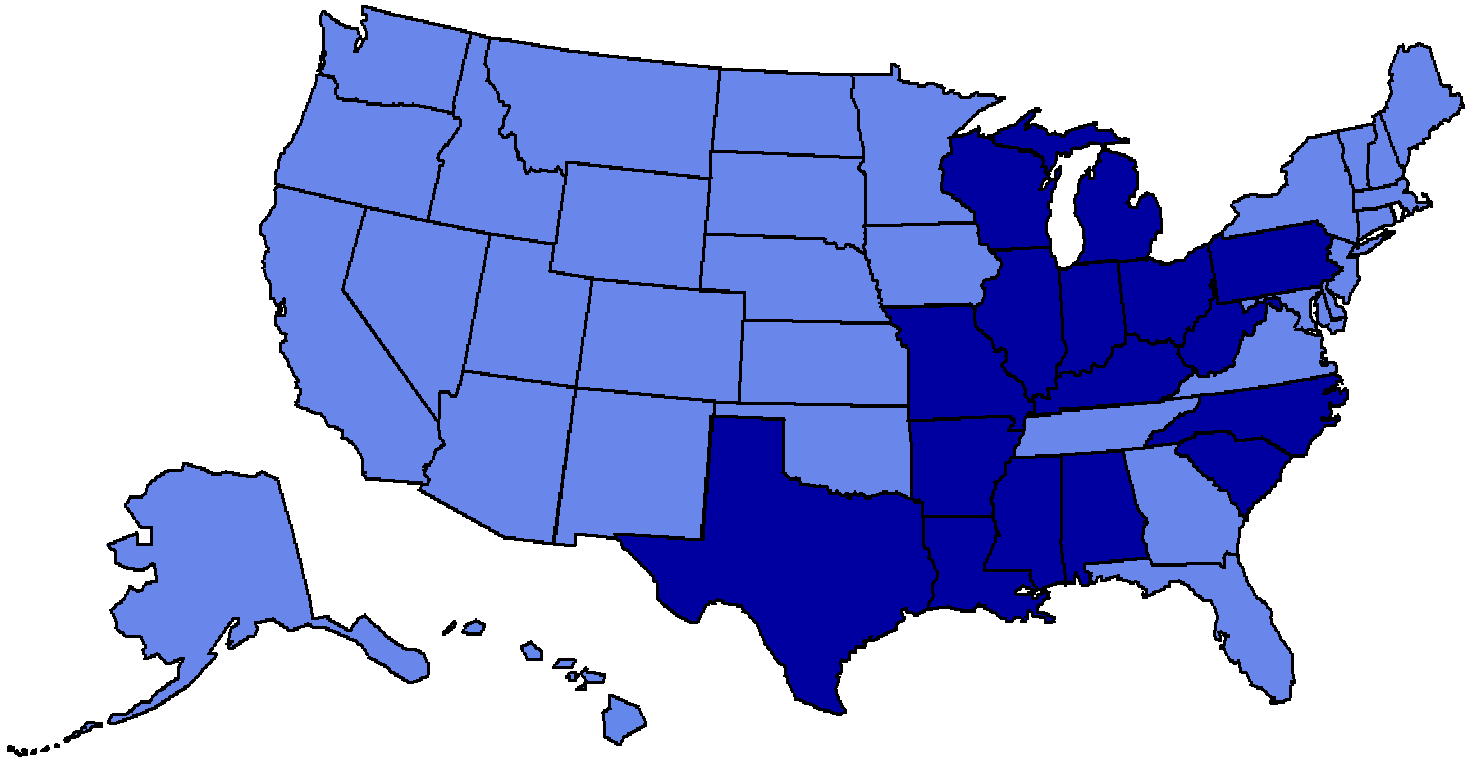
Prevalenza di diabete noto in Italia sulla base dei dati degli studi osservazionali



Obesity Trends* Among U.S. Adults

BRFSS, 1994

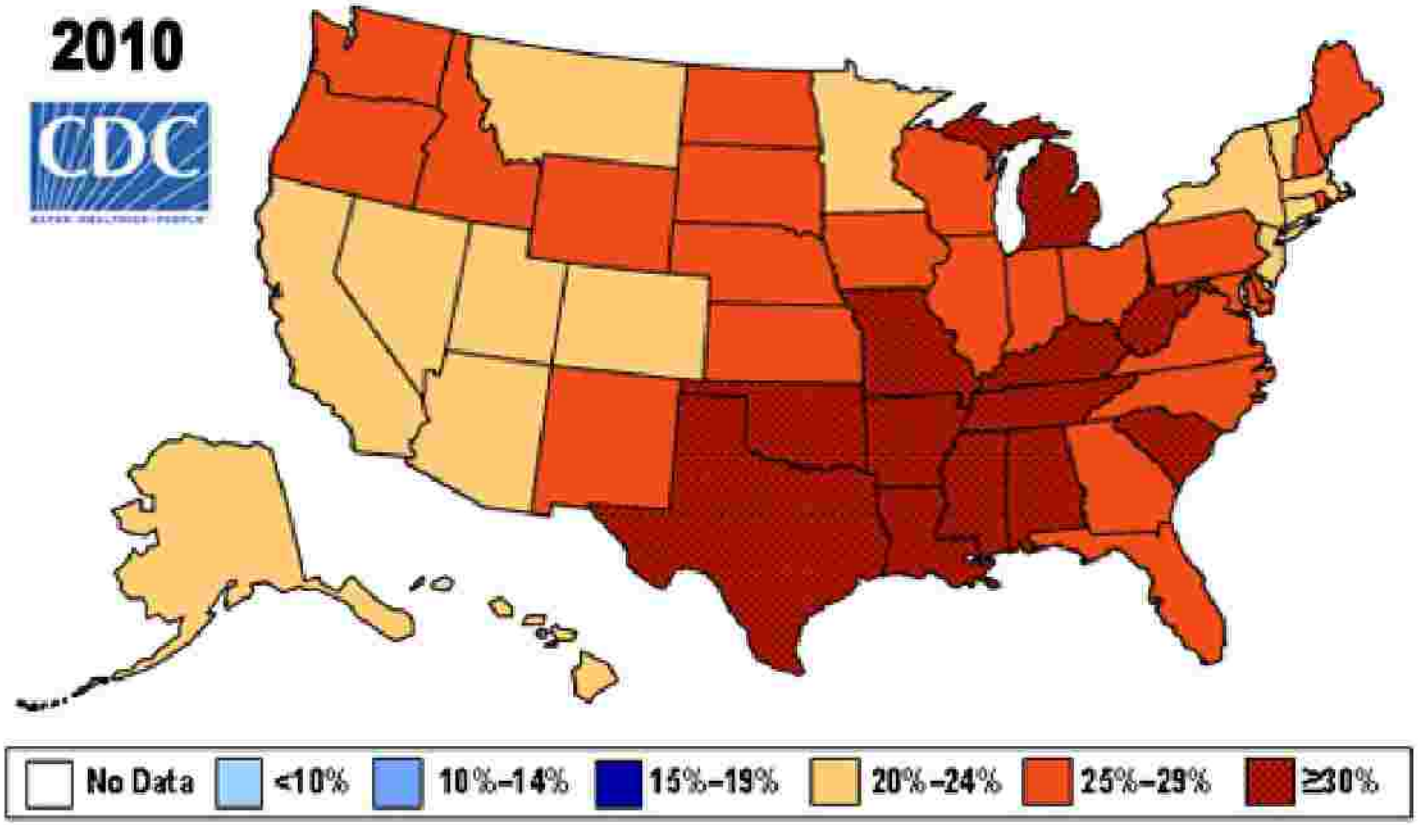
(*BMI = 30, or ~ 30 lbs. overweight for 5'4" person)



No Data | <10% | 10%–14% | 15%–19%

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

REGIONE VENETO
ULSS 20
VERONA

Residenti
~ 475.000

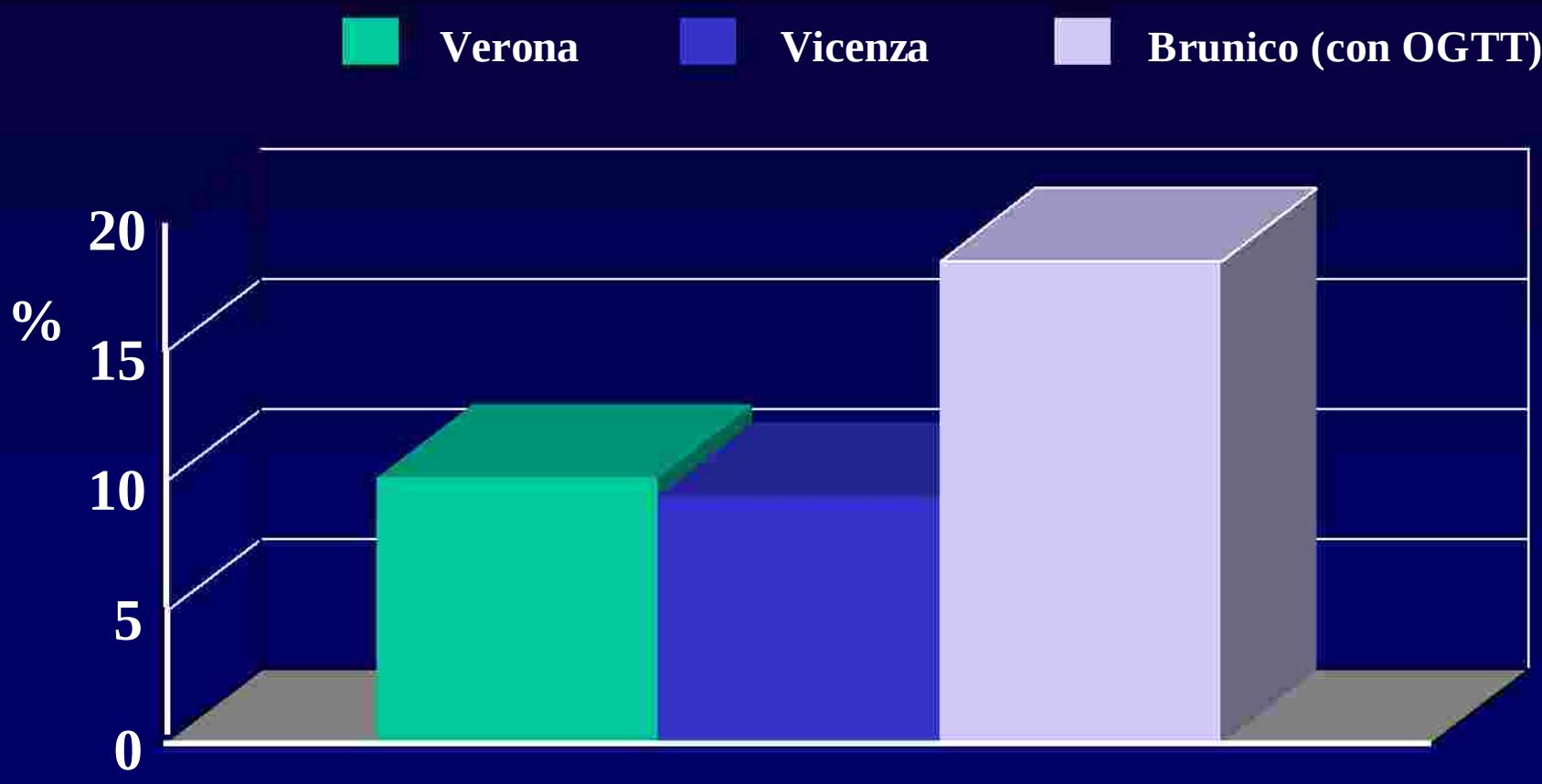
Diabete noto	~ 25.000
>1000 nuove diagnosi ogni anno*	
Totale	~ 37.500

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

PREVALENZA DEL DIABETE IN RAPPORTO ALL'ETA'

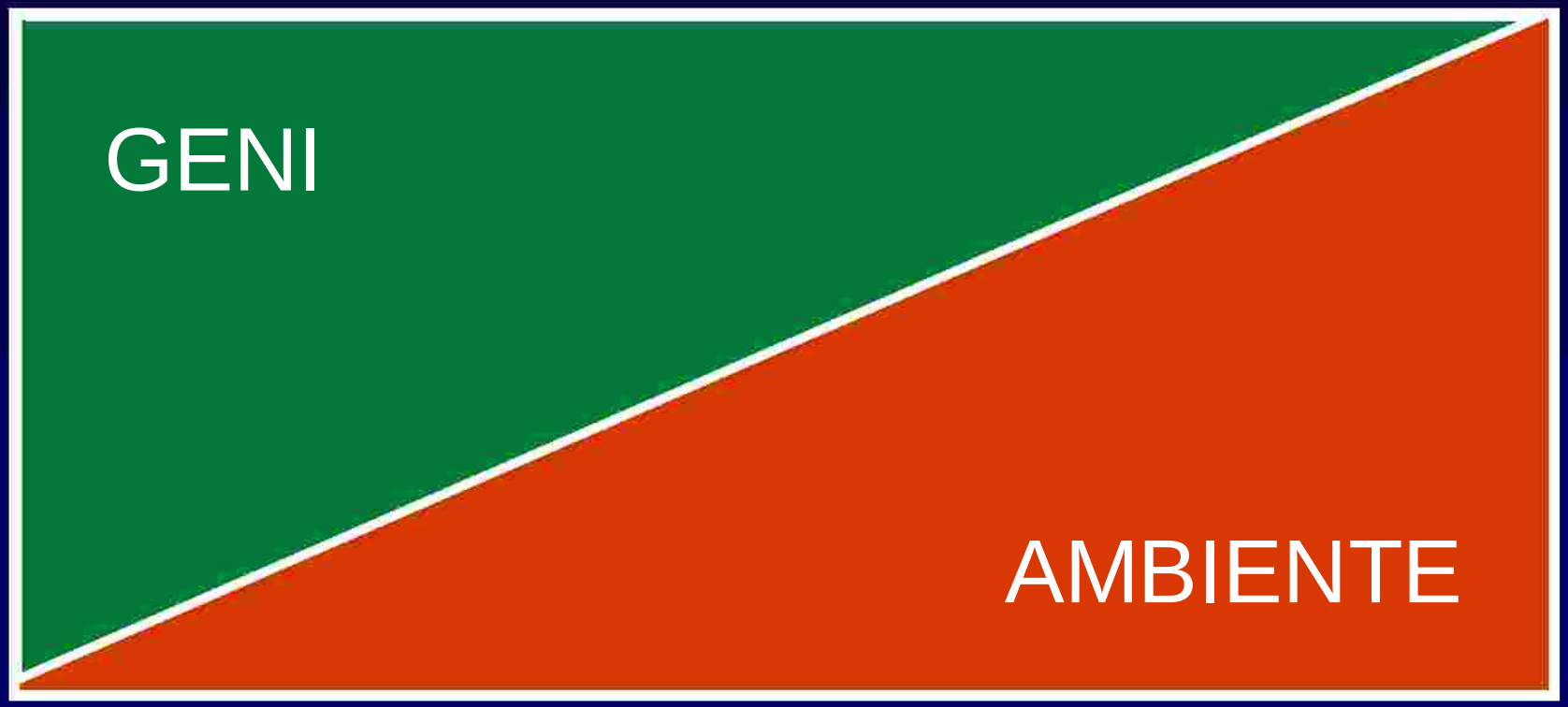
- La prevalenza del diabete nella popolazione italiana generale è oggi intorno al 6%
- Supera il 10% nei soggetti con oltre 65 anni
- Sale fino al 20% se questi soggetti sono sottoposti sistematicamente ad un OGTT

Prevalenza di diabete oltre i 70 anni



DIABETE TIPO 2

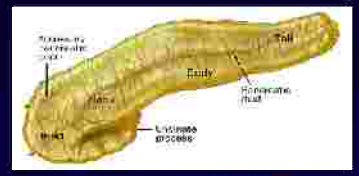
Patogenesi



Diabete tipo 2: patogenesi sistemica

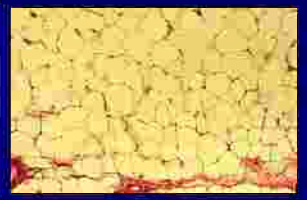
Fegato
Aumentata produzione di glucosio

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



Pancreas endocrino
Ridotta secrezione insulinica
Aumentata secrezione di glucagone

Iperglicemia



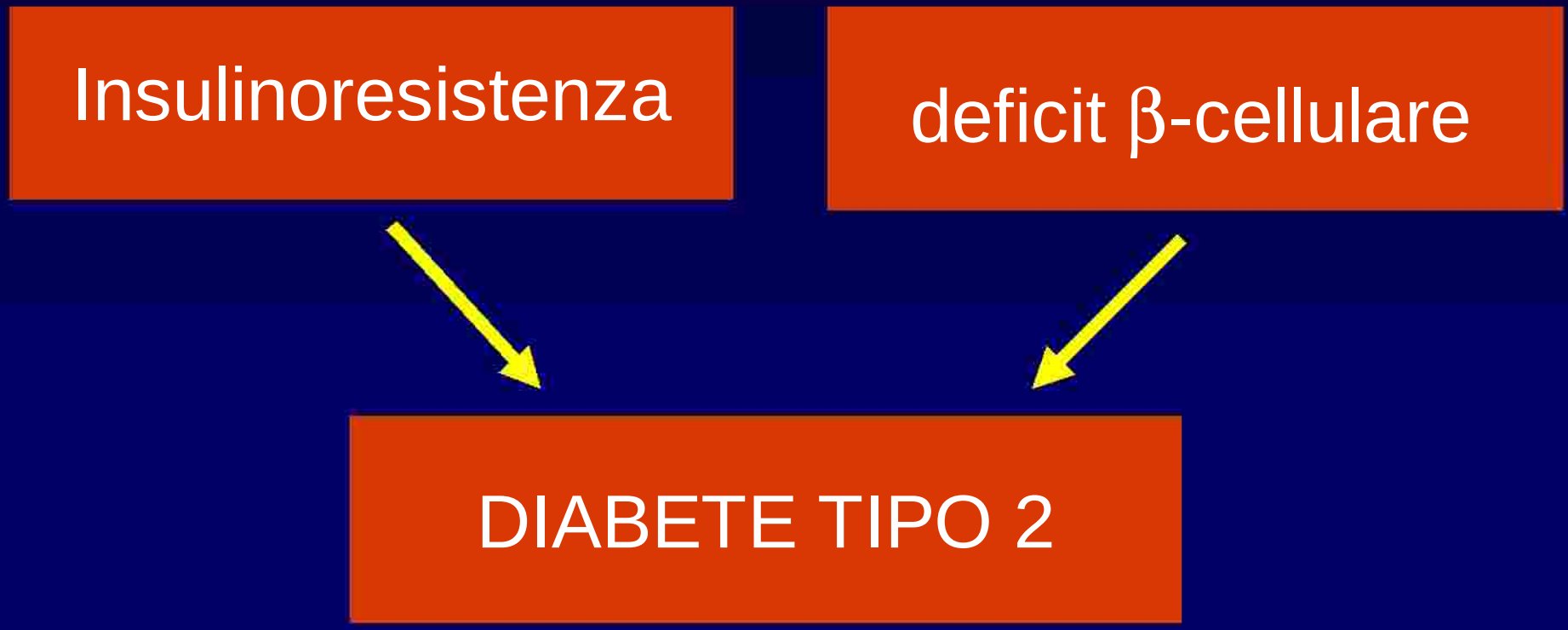
Tessuto adiposo
Rilascio di molecole diabetologene

Intestino
Ridotto effetto incretinico
Modifiche flora batterica

Rene
Aumentato riassorbimento di glucosio

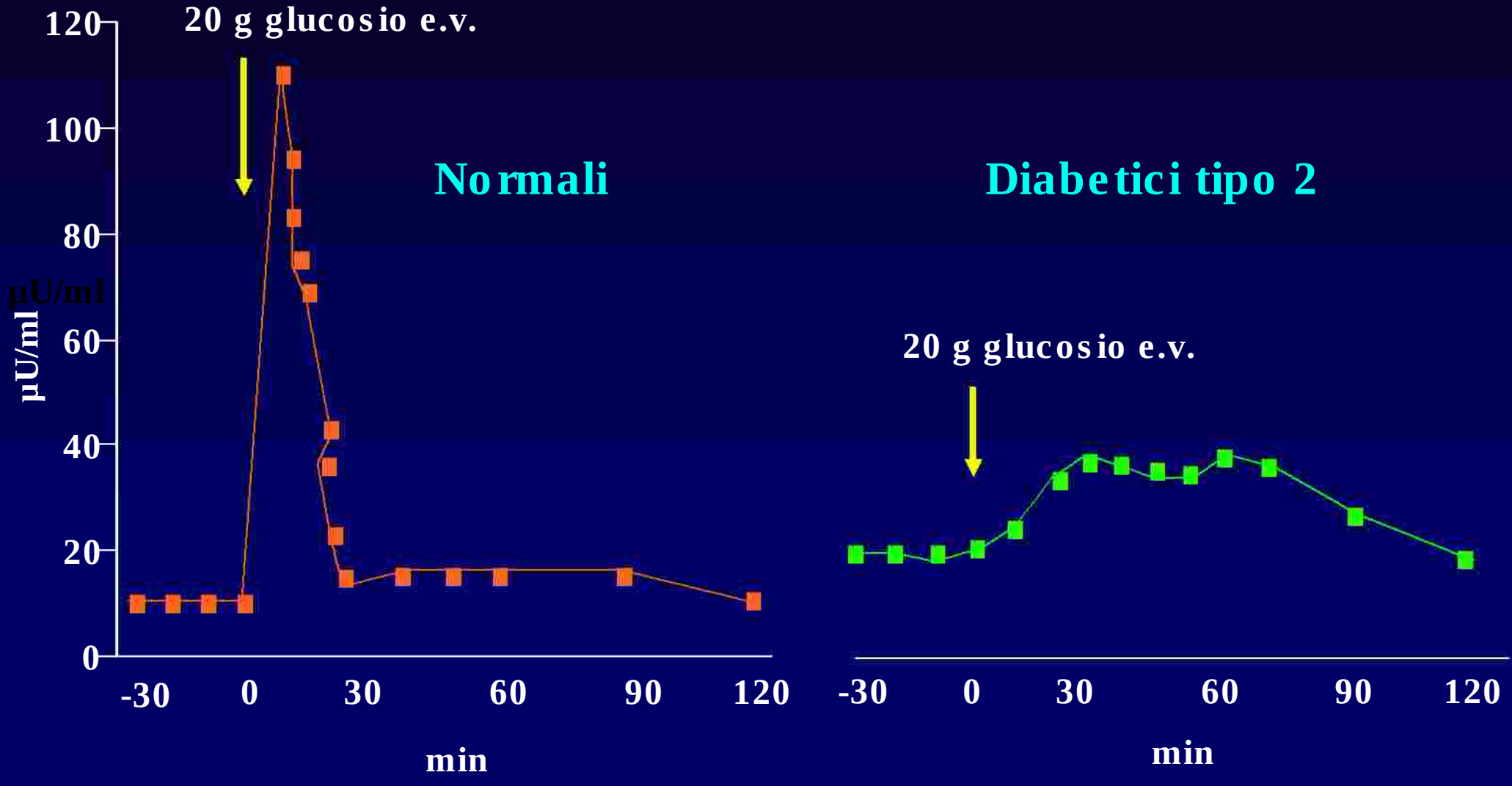
Cervello
Alterato controllo metabolico

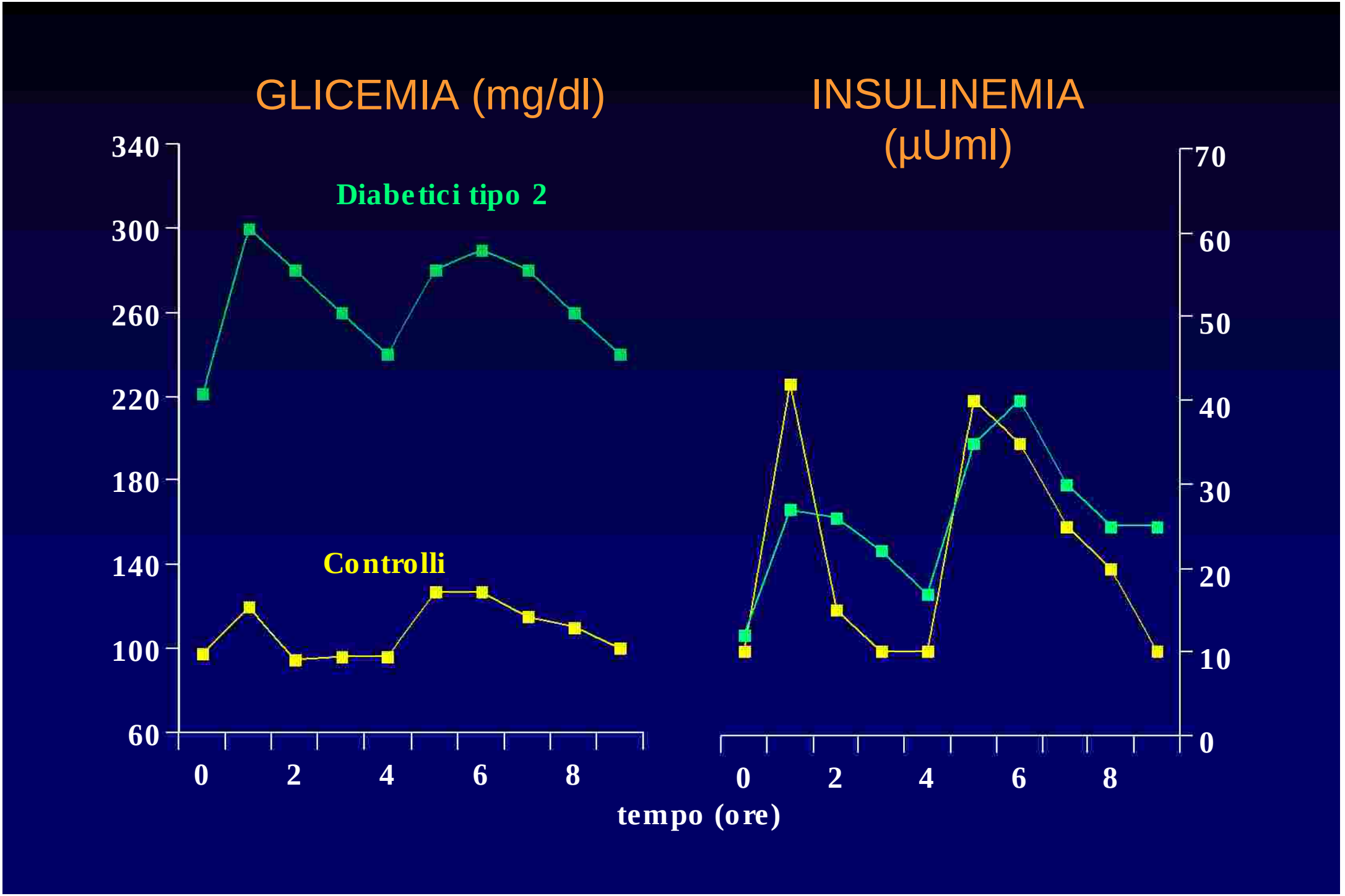
ALTERAZIONI ALLA BASE DEL DIABETE TIPO 2



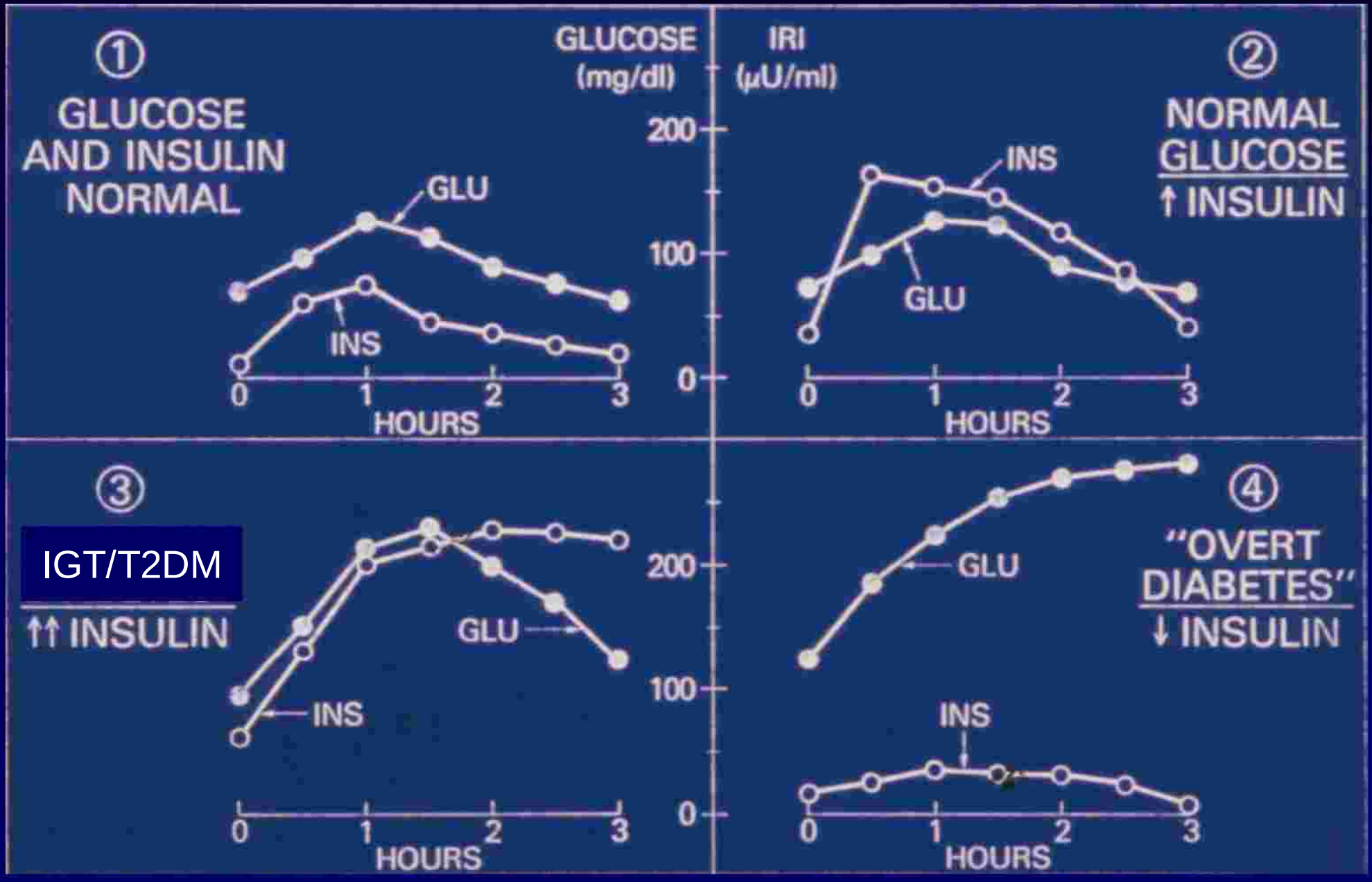
RISPOSTA INSULINEMICA AL GLUCOSIO E.V.

(Pfeiffer et al, 1981)




GLICEMIA (mg/dl)
INSULINEMIA (µUml)
Diabetici tipo 2
Controlli
340
300
260
220
180
140
100
60
70
60
50
40
30
20
10
0
0
2
4
6
8
0
2
4
6
8
tempo (ore)

Tolleranza glucidica e insulinoresistenza



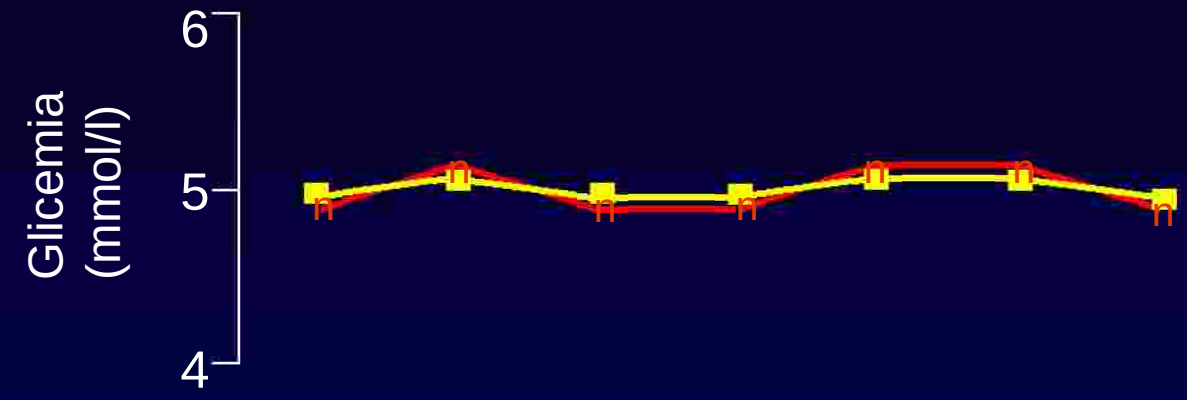
INSULINORESISTENZA

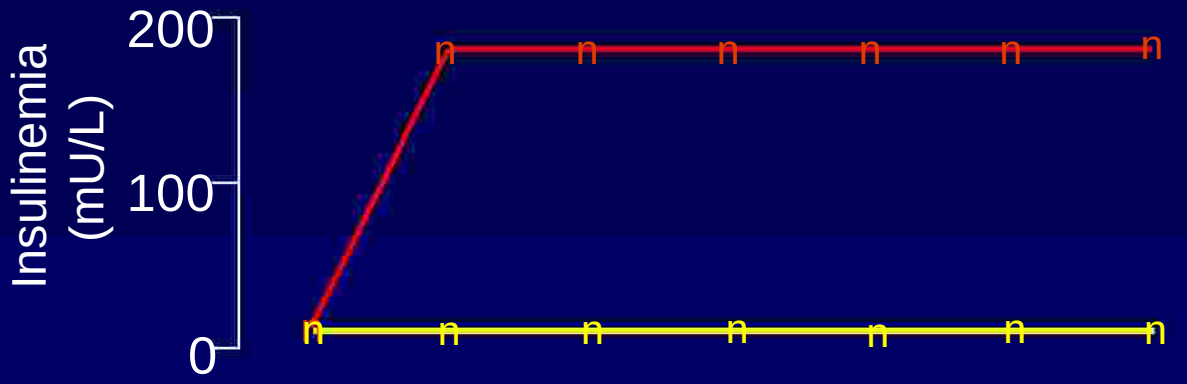
Condizione clinica in cui l'insulina esercita un effetto biologico inferiore al normale

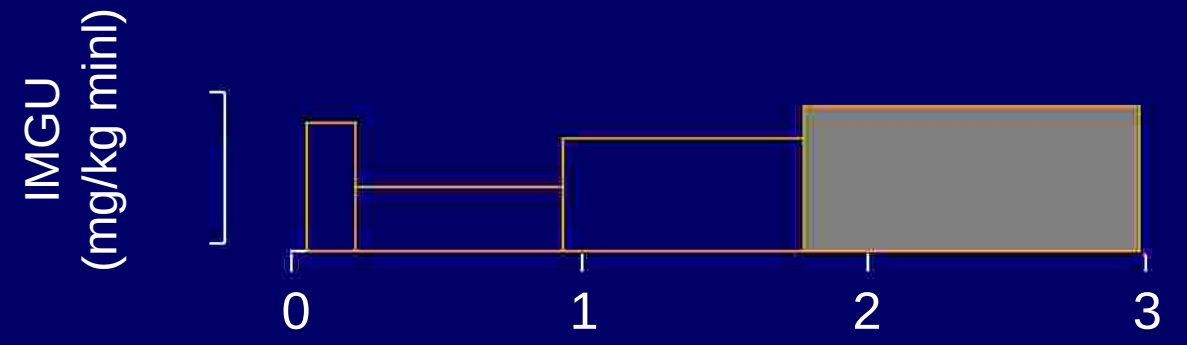
METODI PER MISURARE L'INSULINORESISTENZA

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

Clamp euglicemico





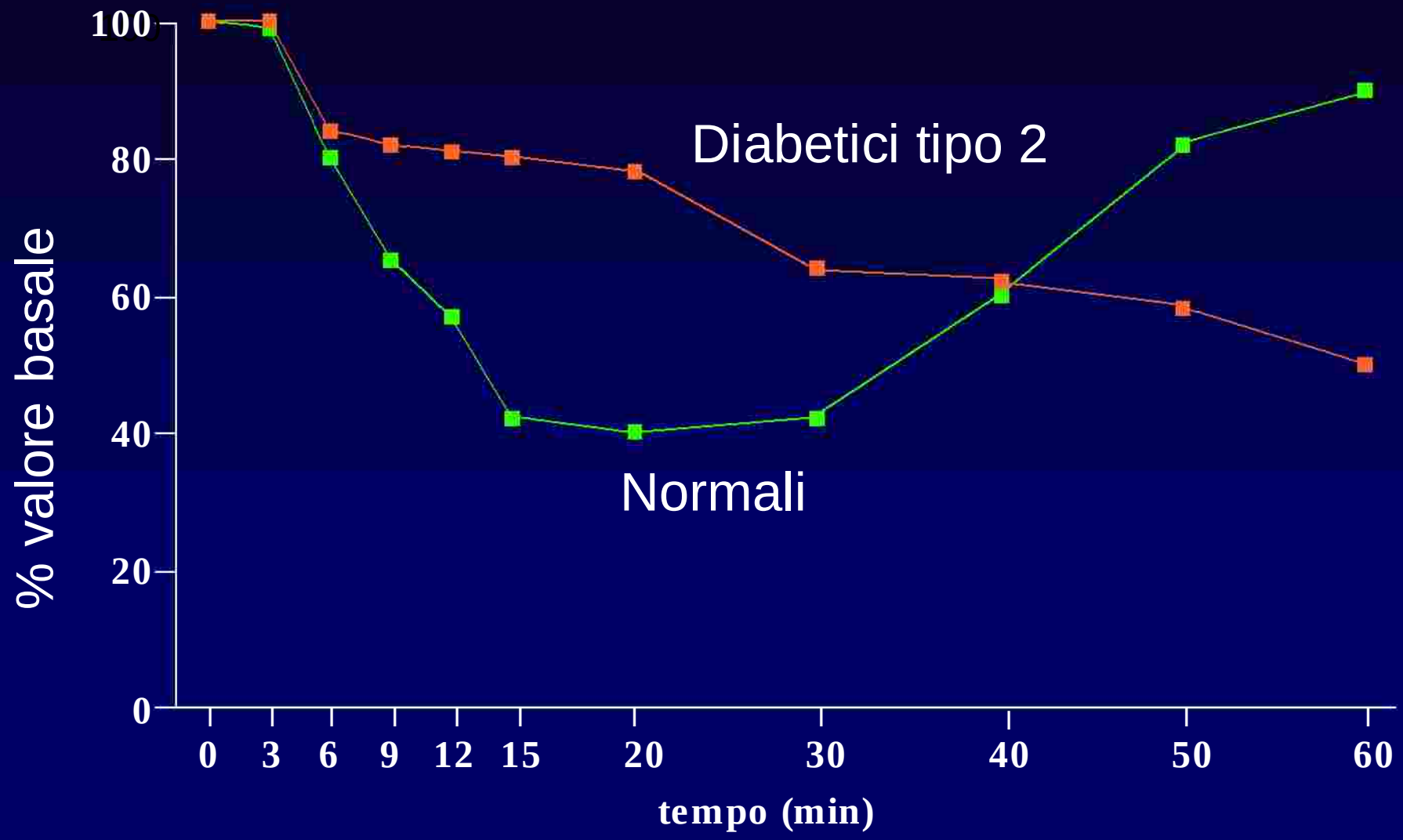


Infusione di salina

Infusione di insulina

Utilizzo del glucosio

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, µU/ml

COMPLICANZE CRONICHE DEL DIABETE

Microangiopatia

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

Neuropatia

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

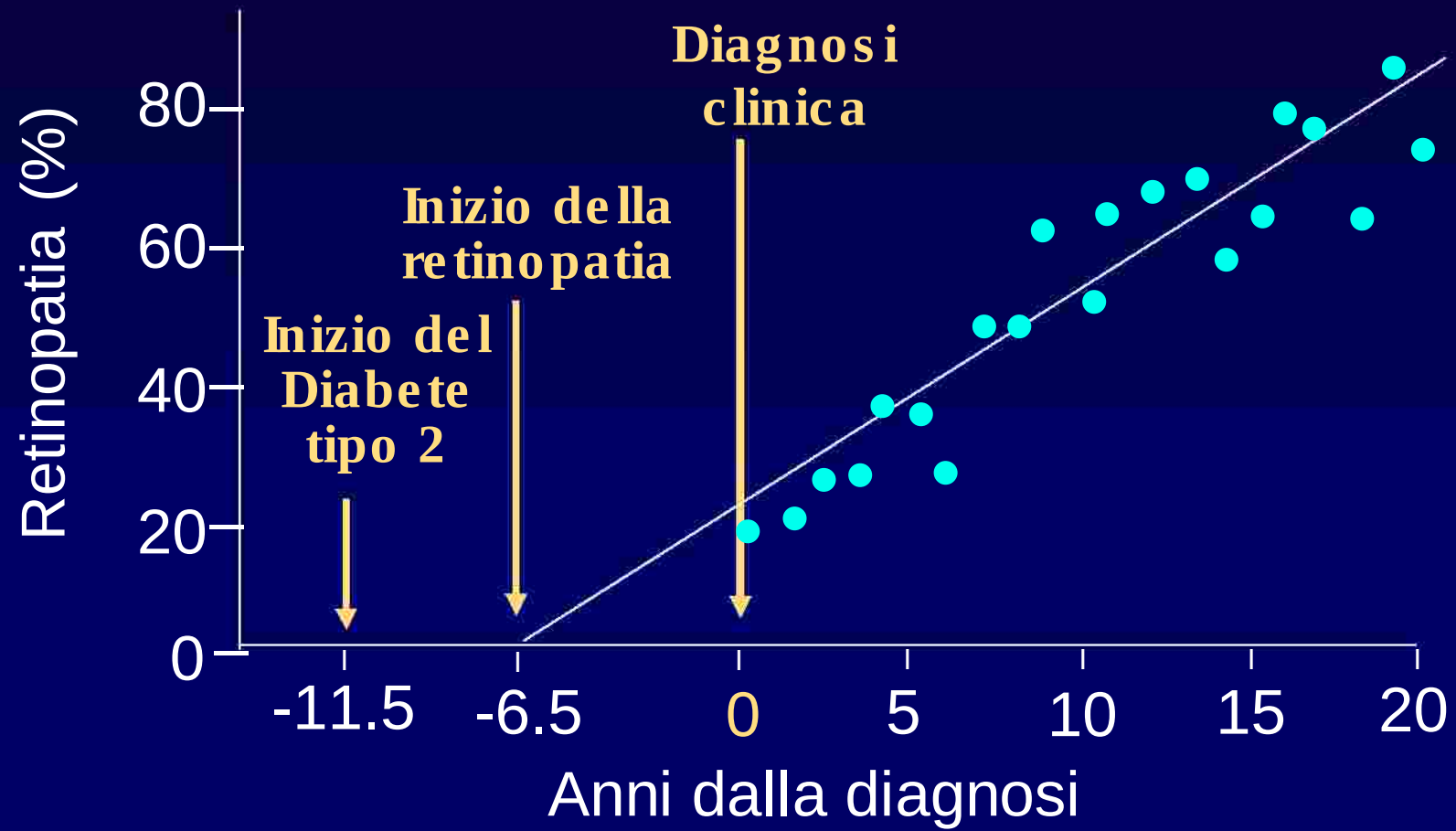
Macroangiopatia

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

EPOCA DI COMPARSA DELLE COMPLICANZE CRONICHE SPECIFICHE DEL DIABETE

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)

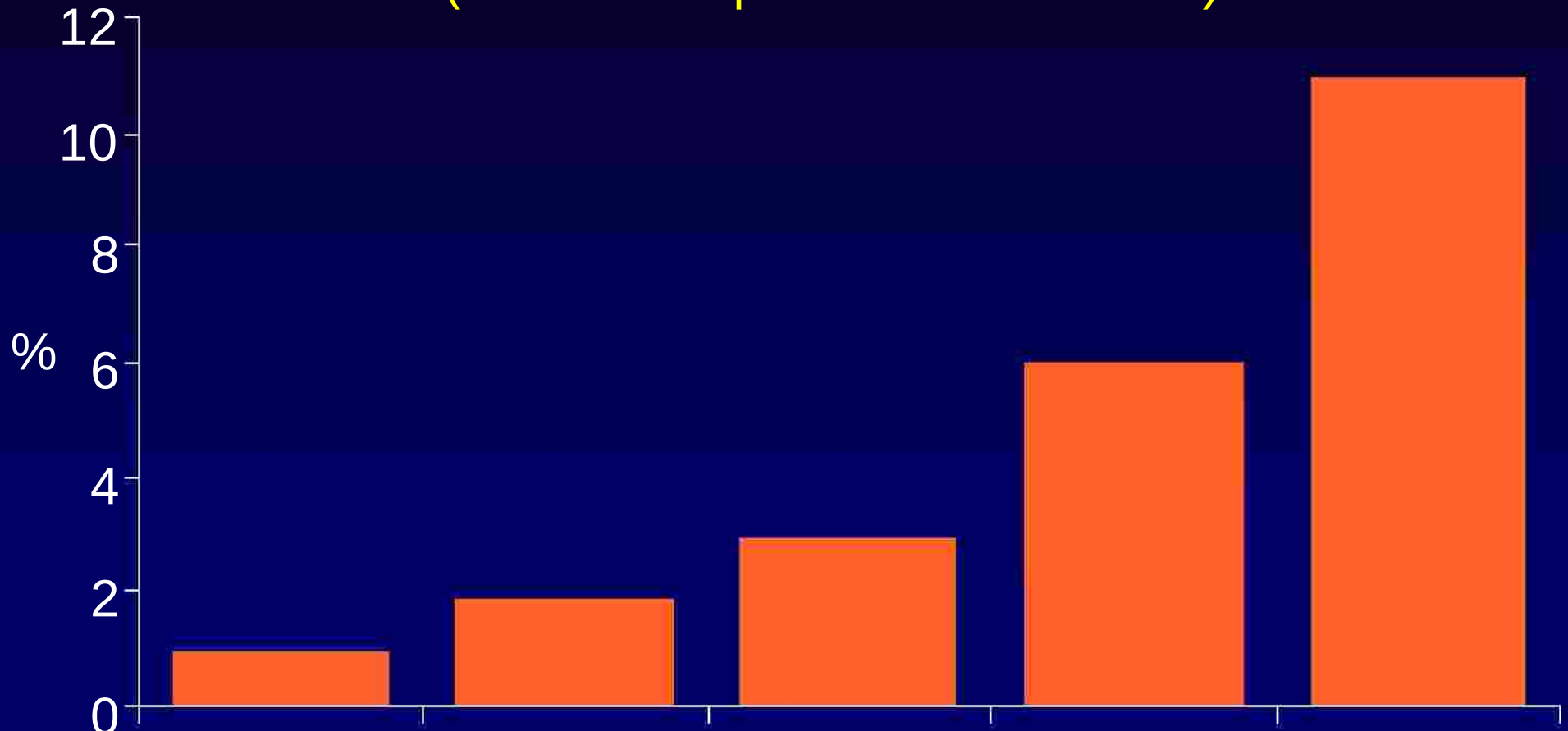
STIMA DELLA DURATA DELLA FASE PREDIAGNOSTICA DEL DIABETE TIPO 2
(Harris et al, 1993)



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

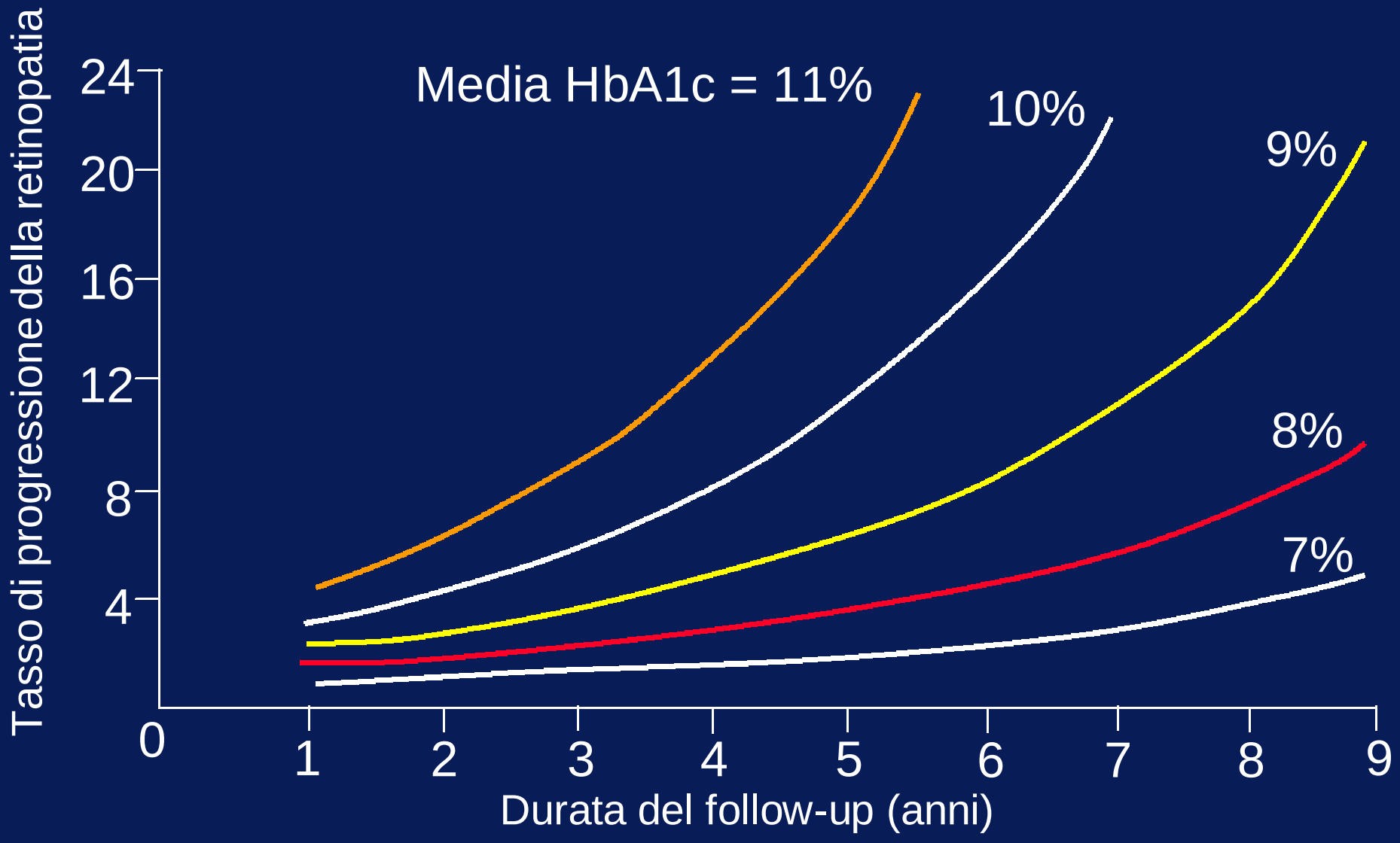
PREVALENZA DI COMPLICANZE CRONICHE NEL DIABETE TIPO 1

(Studio Prospettico DCCT - USA)

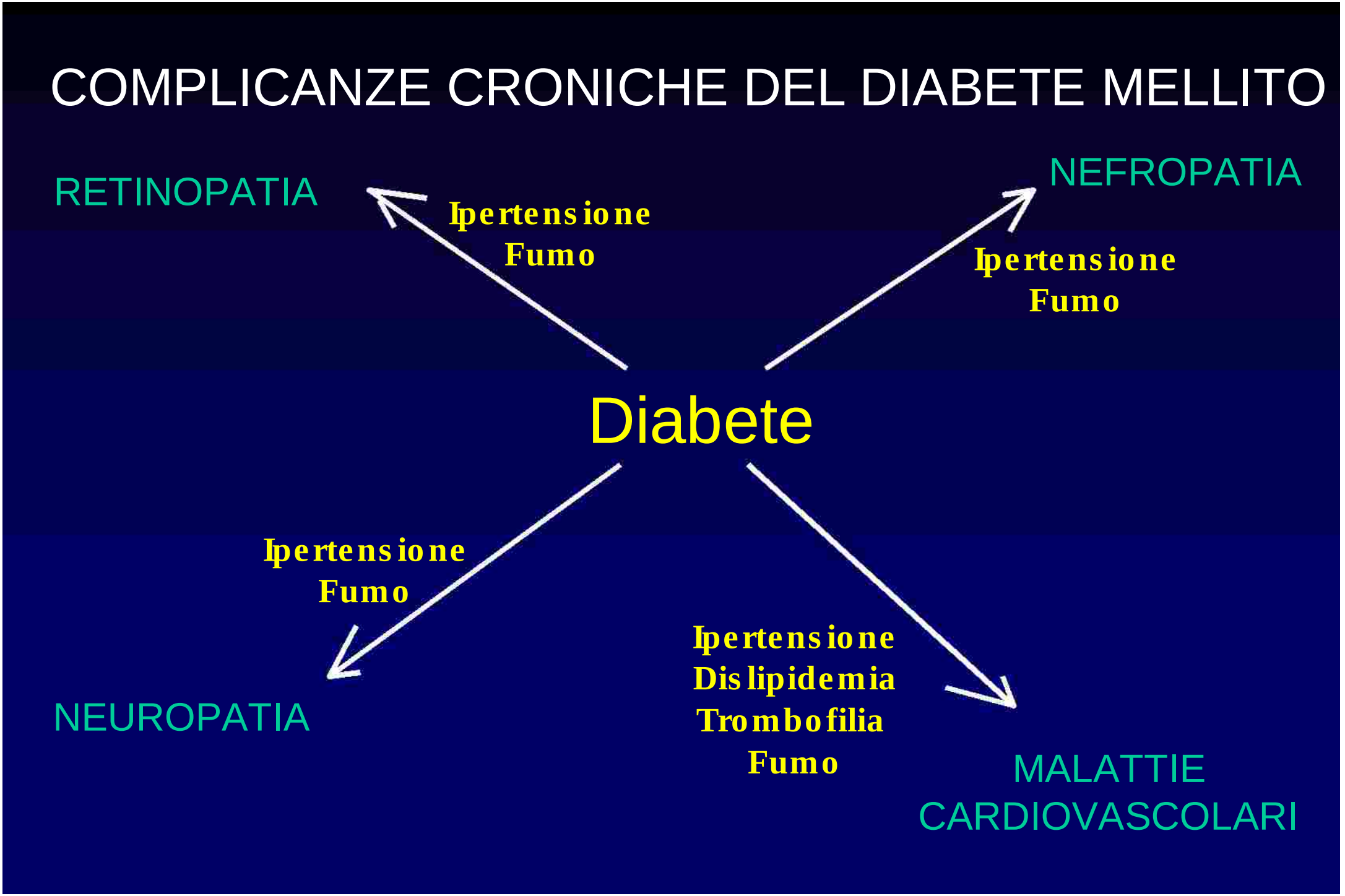


Correlazione tra controllo glicemico, durata del diabete e retinopatia diabetica

(Adattata da : The Diabetes Control and Complications Trial Research Group - DCCT 1995)



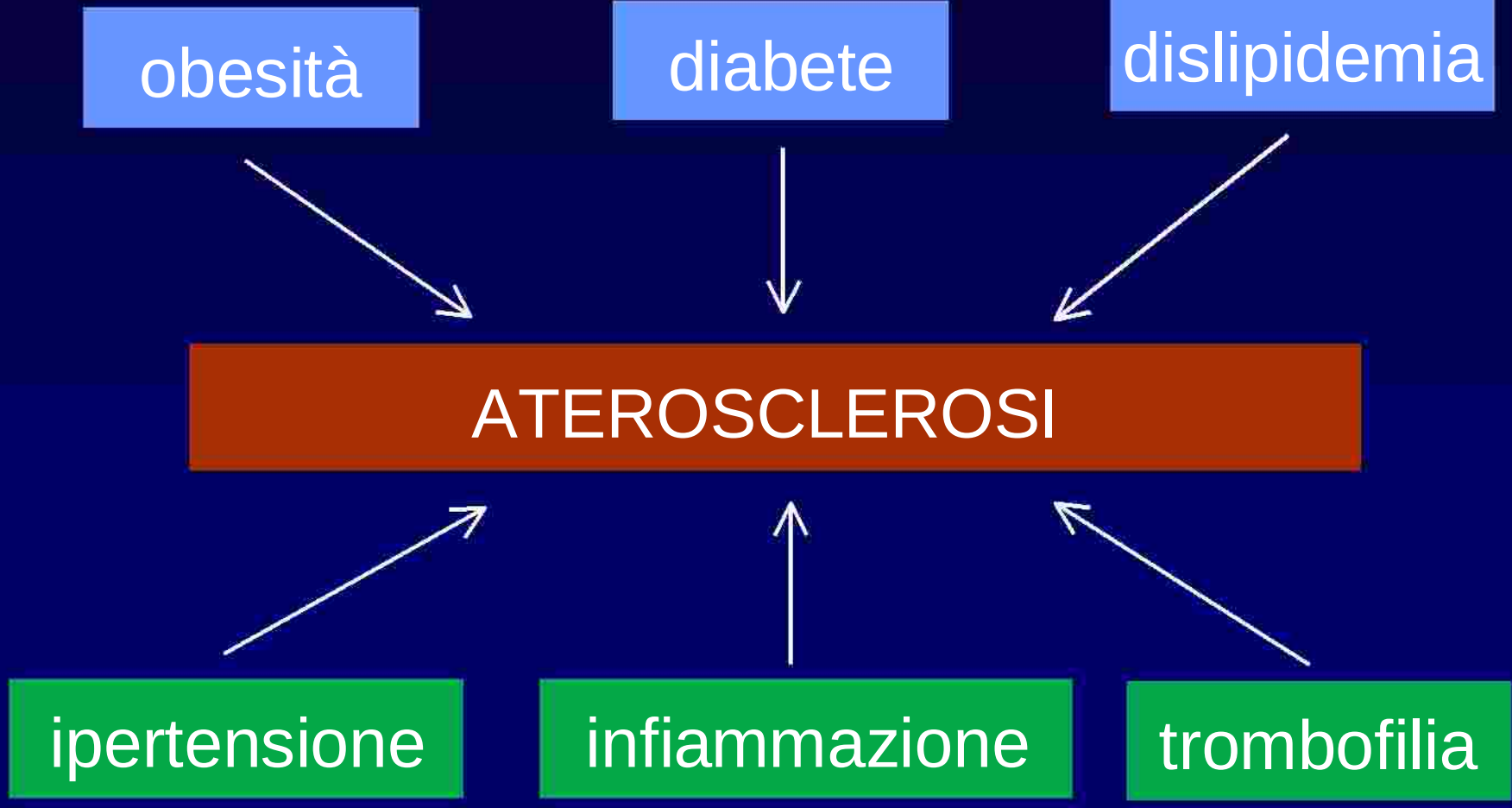
COMPLICANZE CRONICHE DEL DIABETE MELLITO



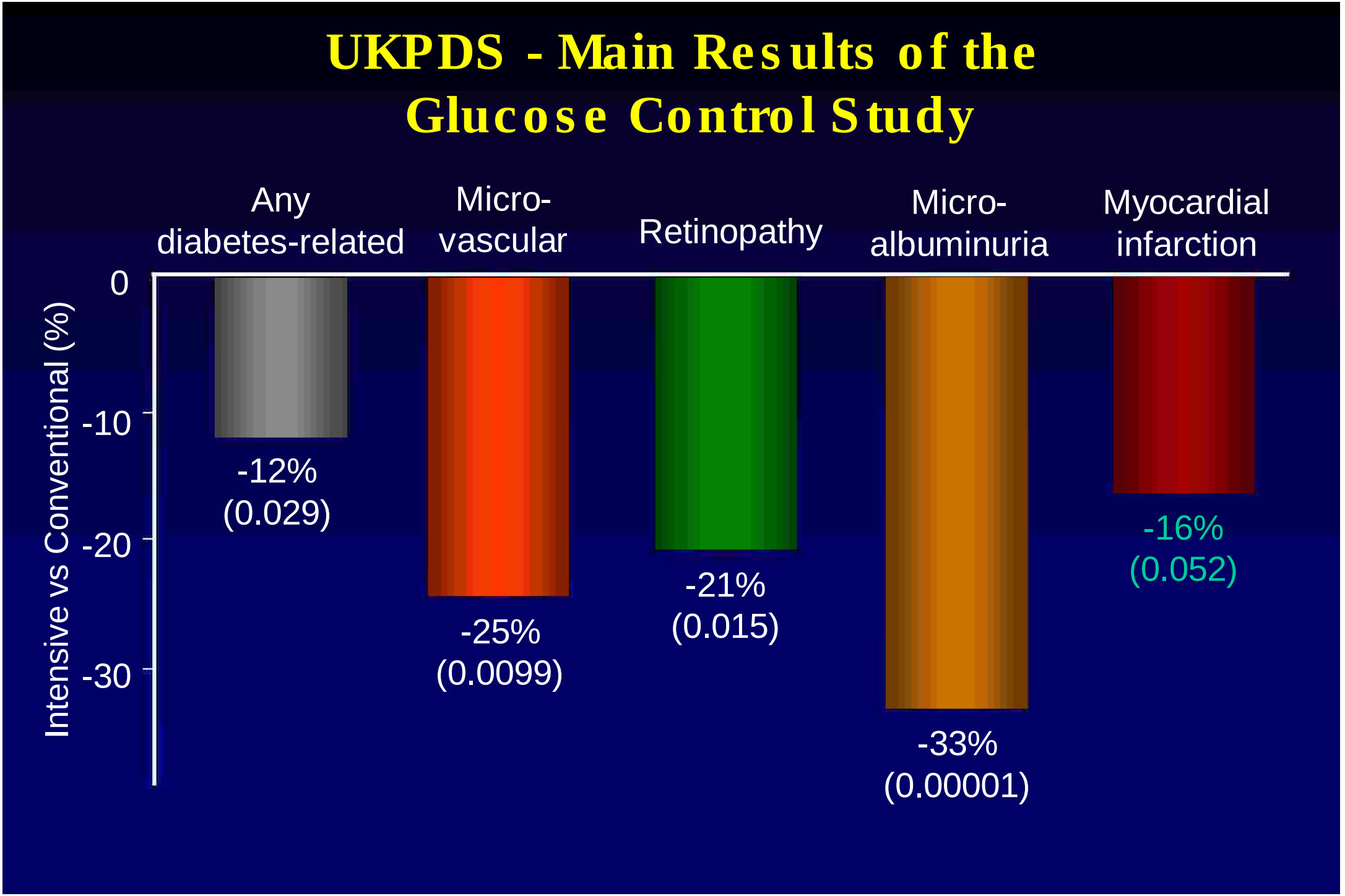
RISCHIO DELLA MACROANGIOPATIA NEL DIABETE

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

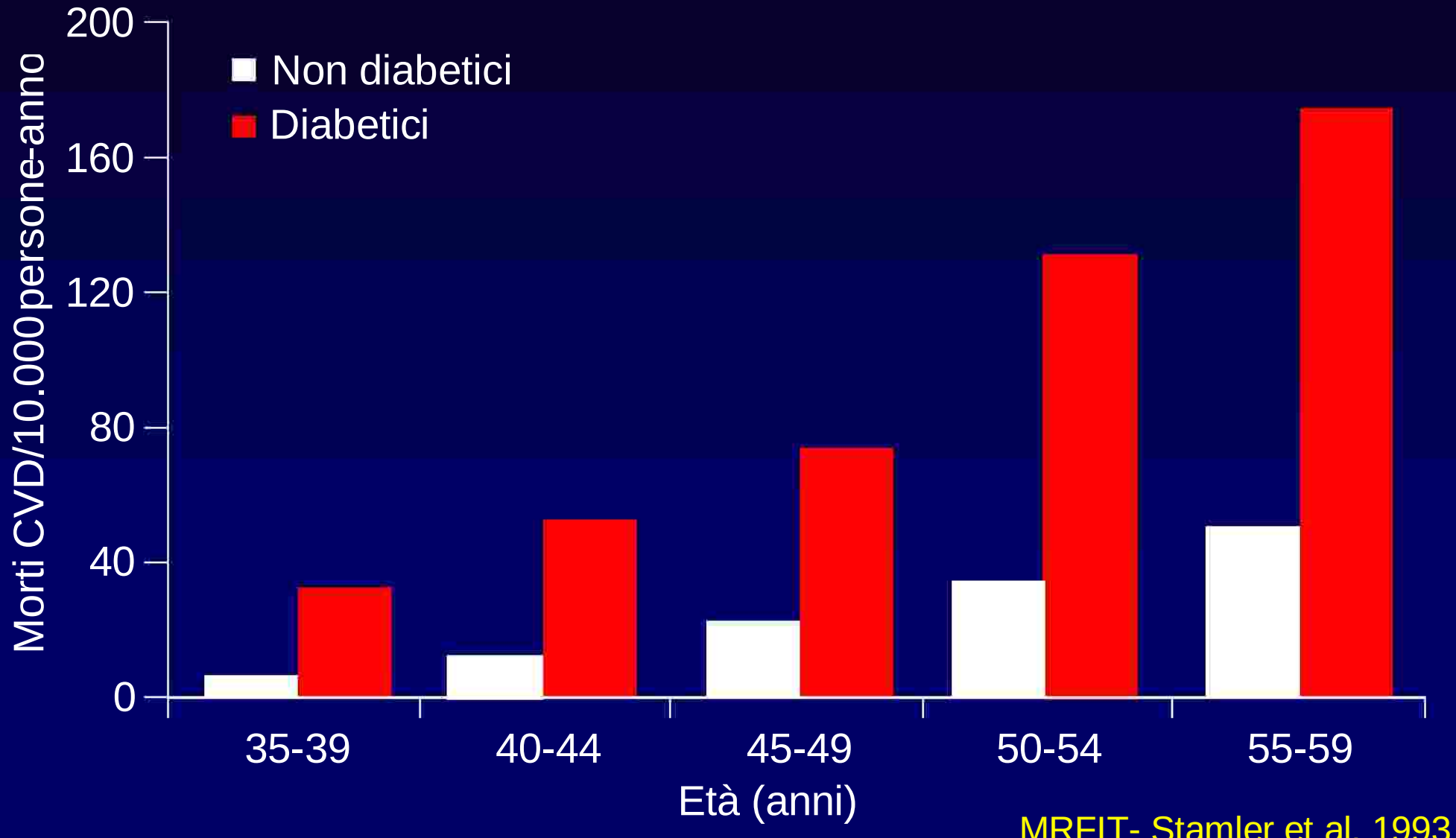
ATEROSCLEROSI E SINDROME METABOLICA



UKPDS - Main Results of the Glucose Control Study

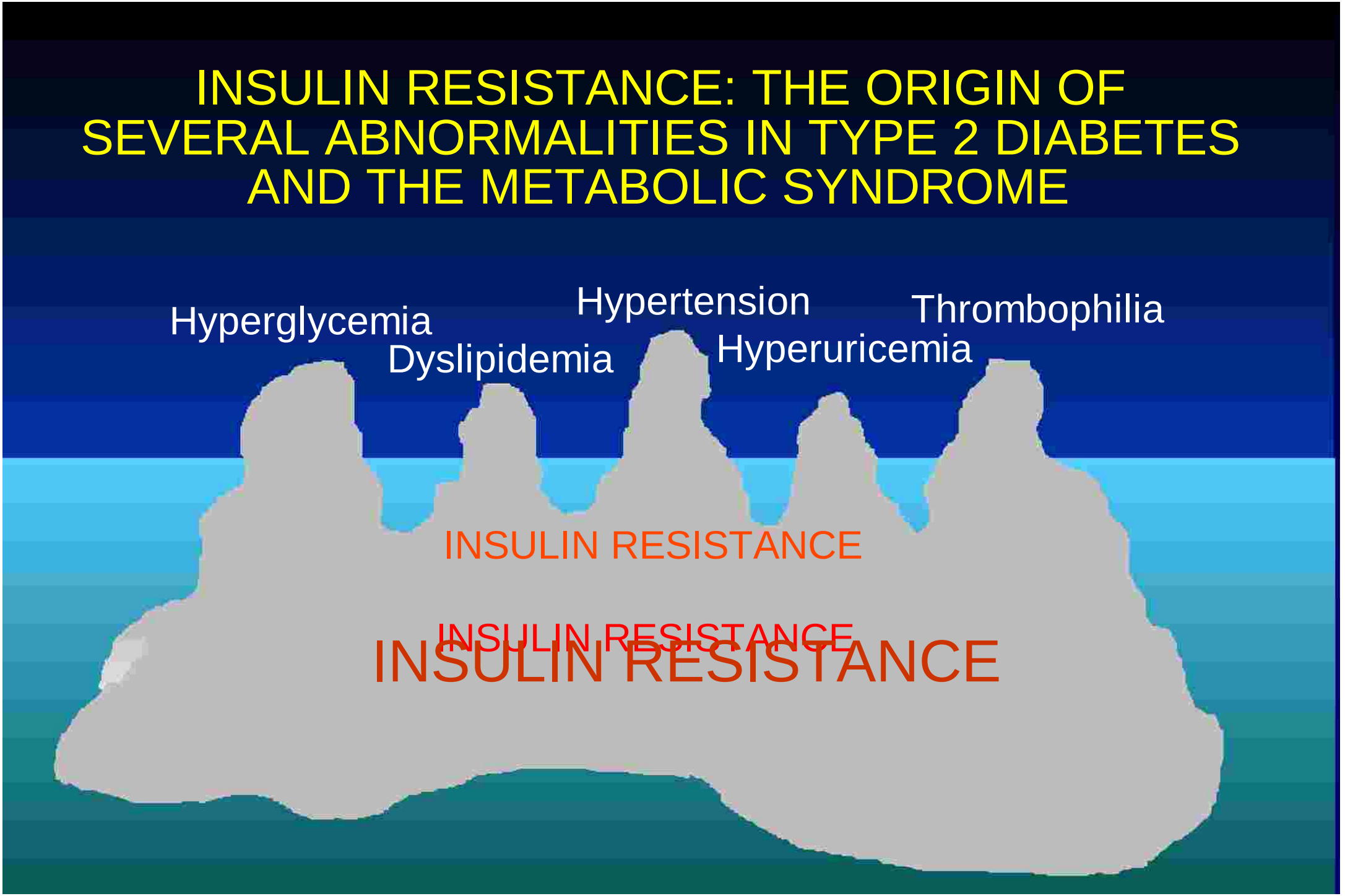


TASSI DI MORTALITA' CVD NELLE DIVERSE CLASSI DI ETA' IN MASCHI CON E SENZA DIABETE



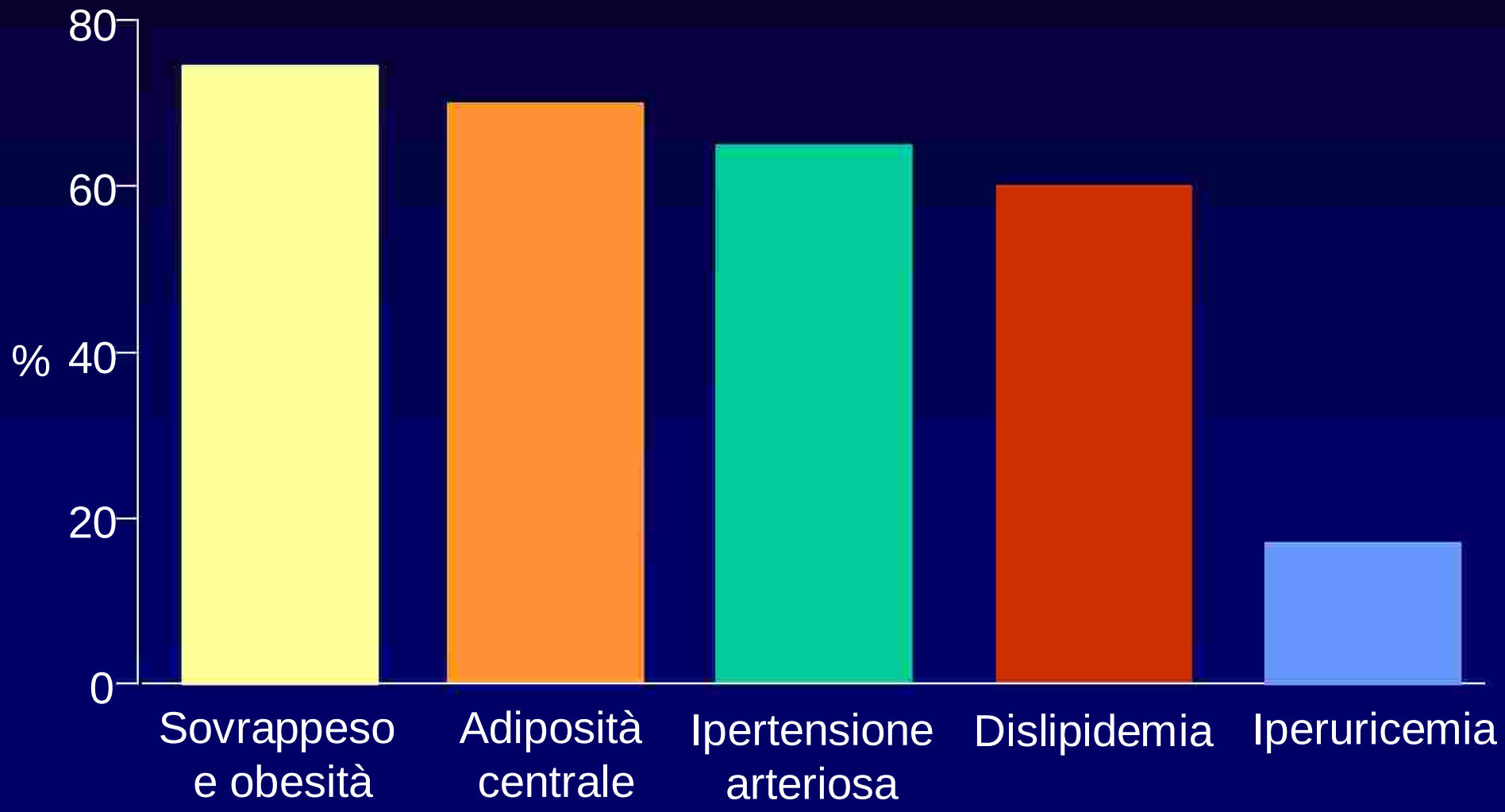
MRFIT- Stamler et al, 1993

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



PREVALENZA DI DISORDINI METABOLICI NEL DIABETE TIPO 2

(Verona NIDDM Complications Study, n=1780)



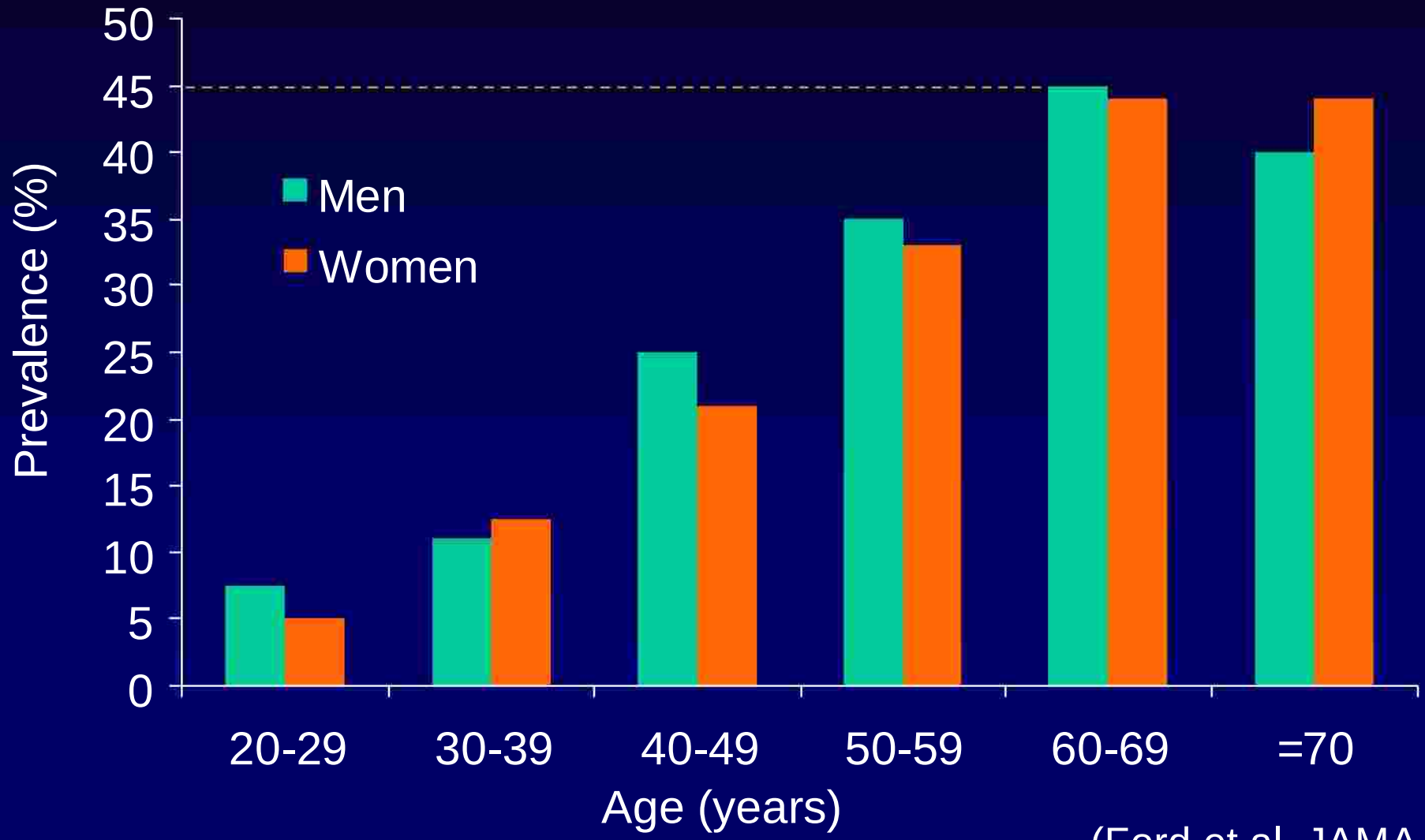
Criteri Diagnostici della Sindrome Metabolica
Revisione IDF 2009 criteri ATP III 2001

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 (≥ 130/85 mmHg)
- Circonferenza vita >94 cm Maschio, >80 cm Femmina

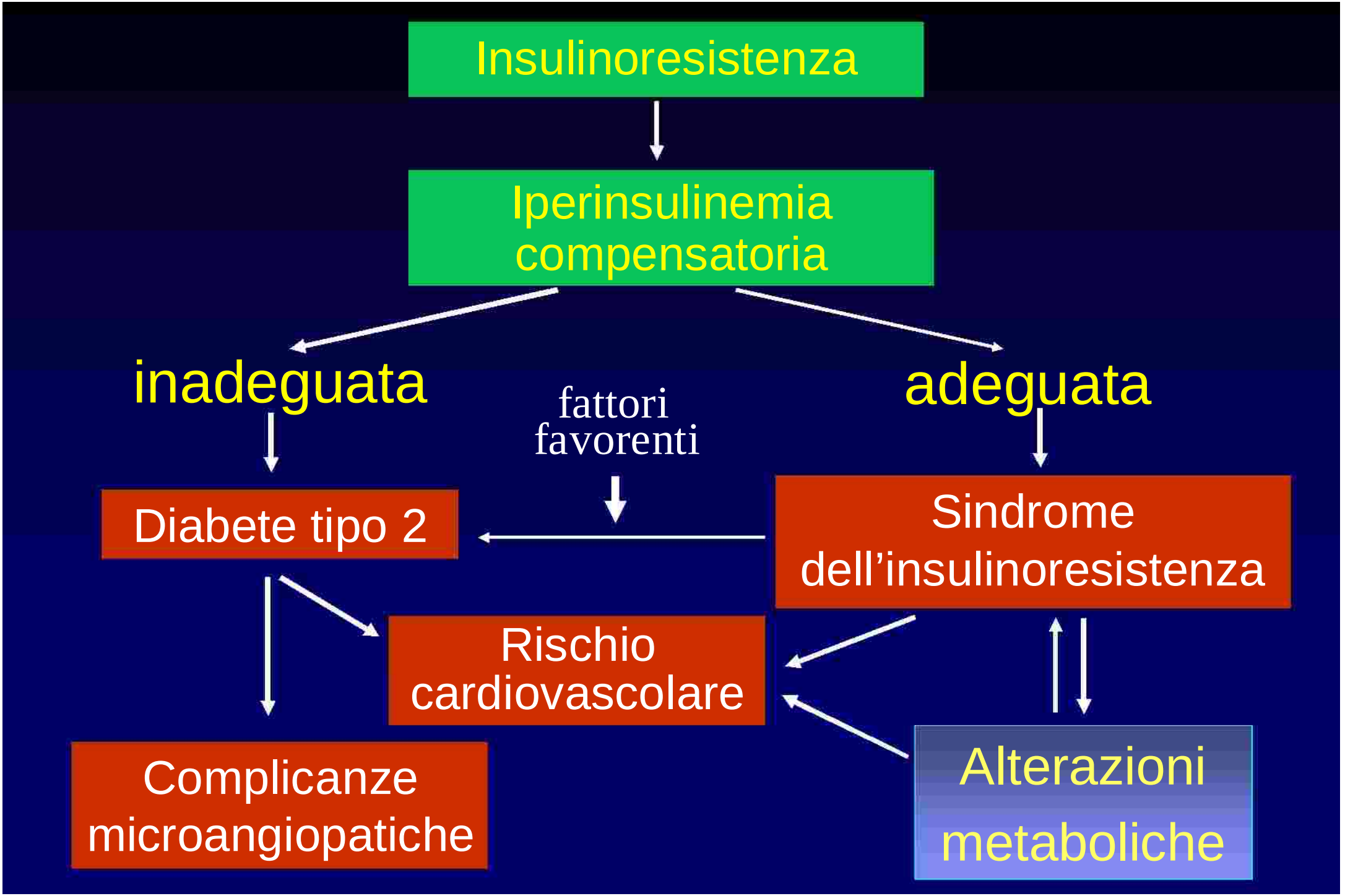
Age-specific prevalence of the Insulin-Resistance Syndrome among 8814 US adults aged at least 20 years

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



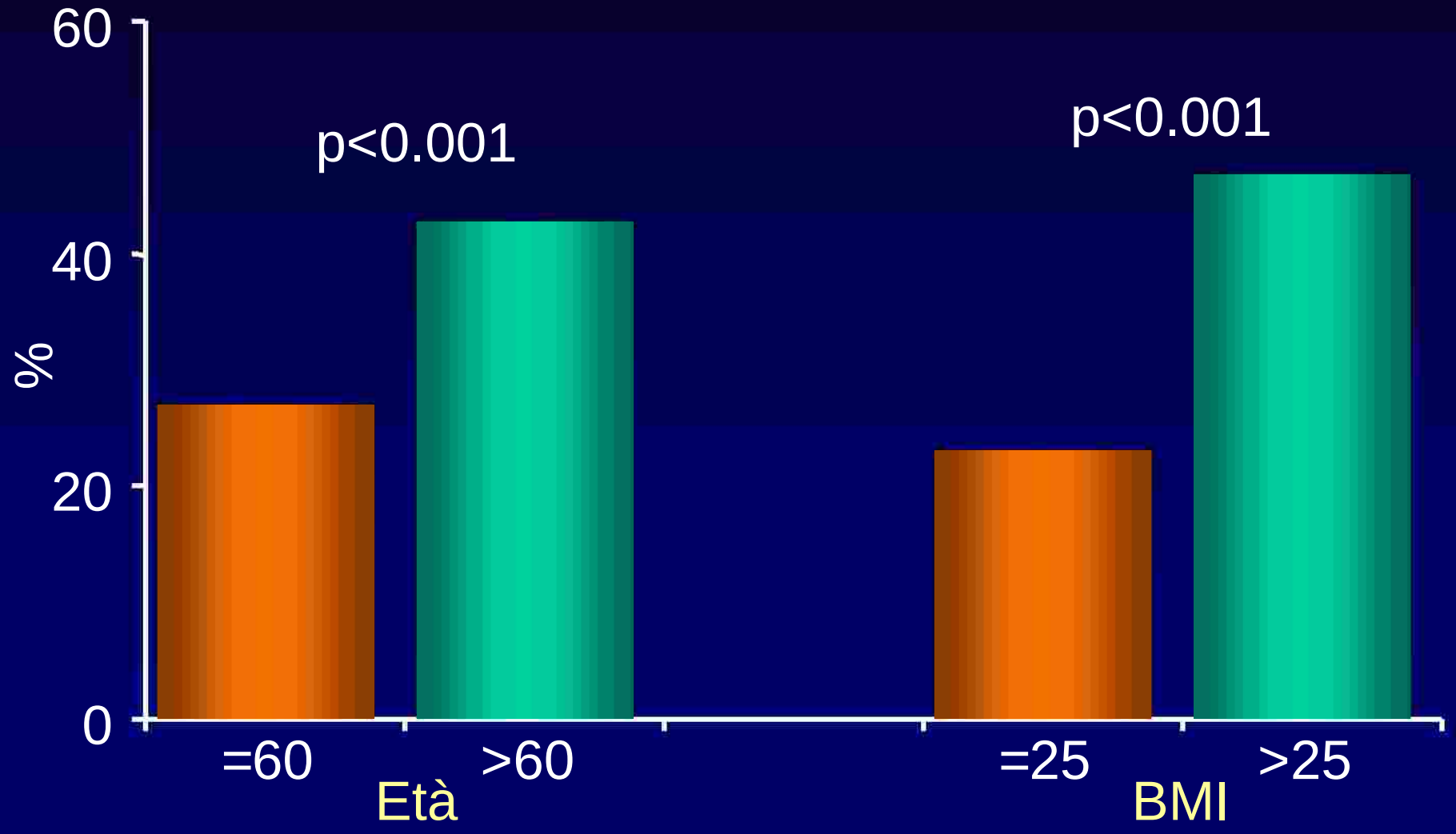
(Ford et al, JAMA 2002)

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


Insulinoresistenza
Iperinsulinemia compensatoria
inadeguata
fattori favorenti
adeguata
Diabete tipo 2
Sindrome dell'insulinoresistenza
Rischio cardiovascolare
Complicanze microangiopatiche
Alterazioni metaboliche

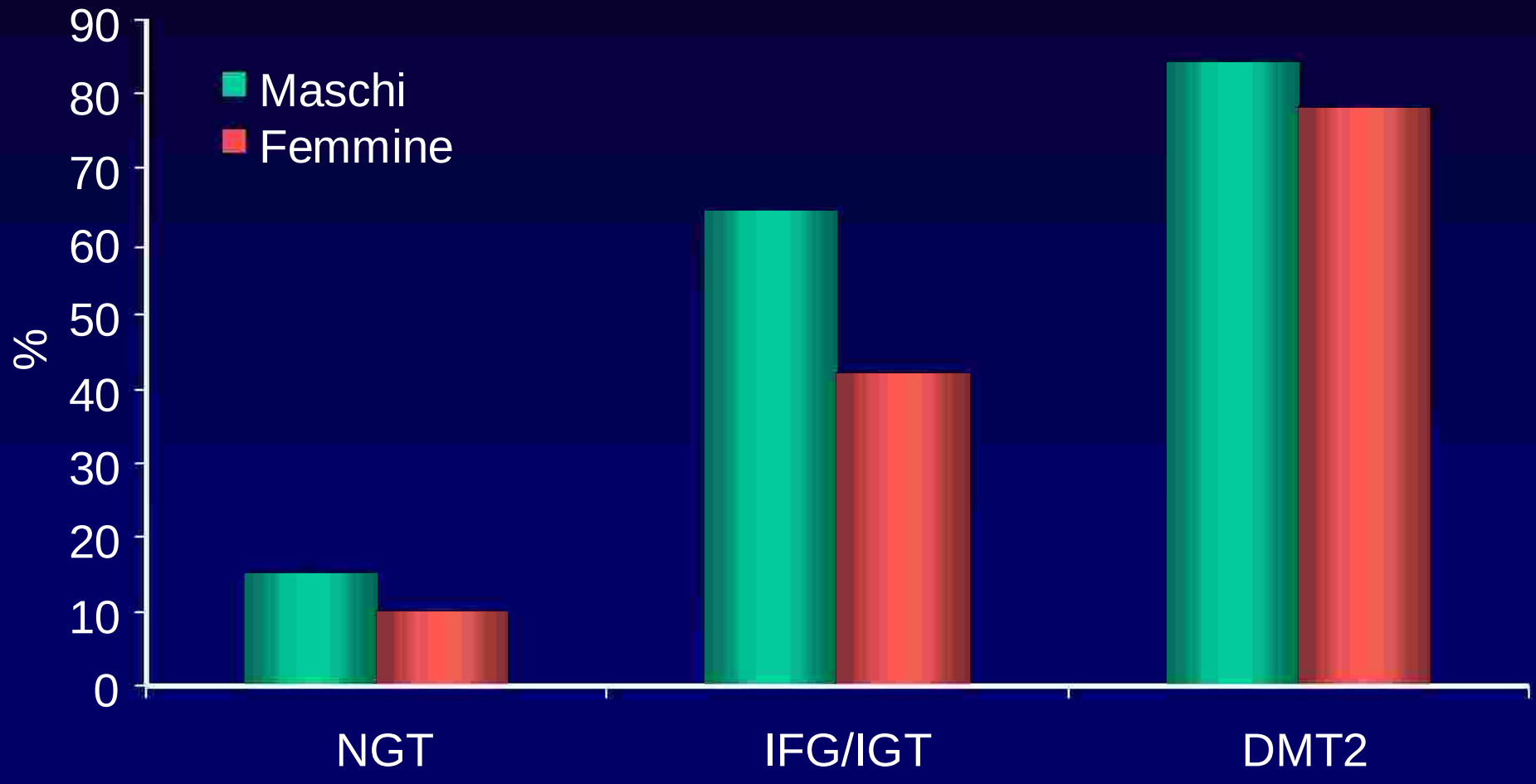
PREVALENZA DELLA SINDROME METABOLICA IN RELAZIONE ALL'ETA' E AL BMI

(Studio di Brunico, 1990)



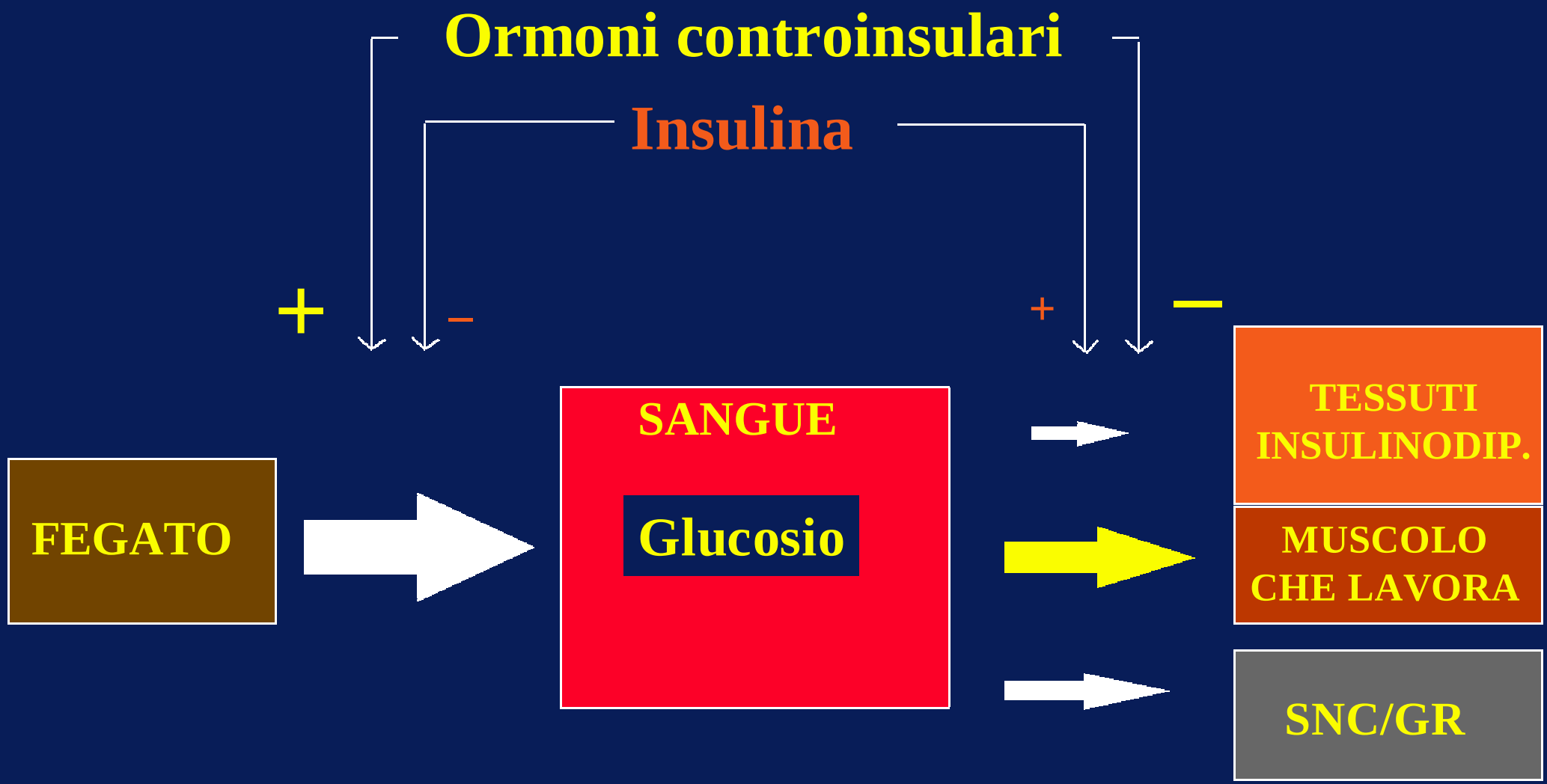
PREVALENZA DELLA SINDROME METABOLICA IN RELAZIONE ALLA TOLLERANZA GLUCIDICA

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

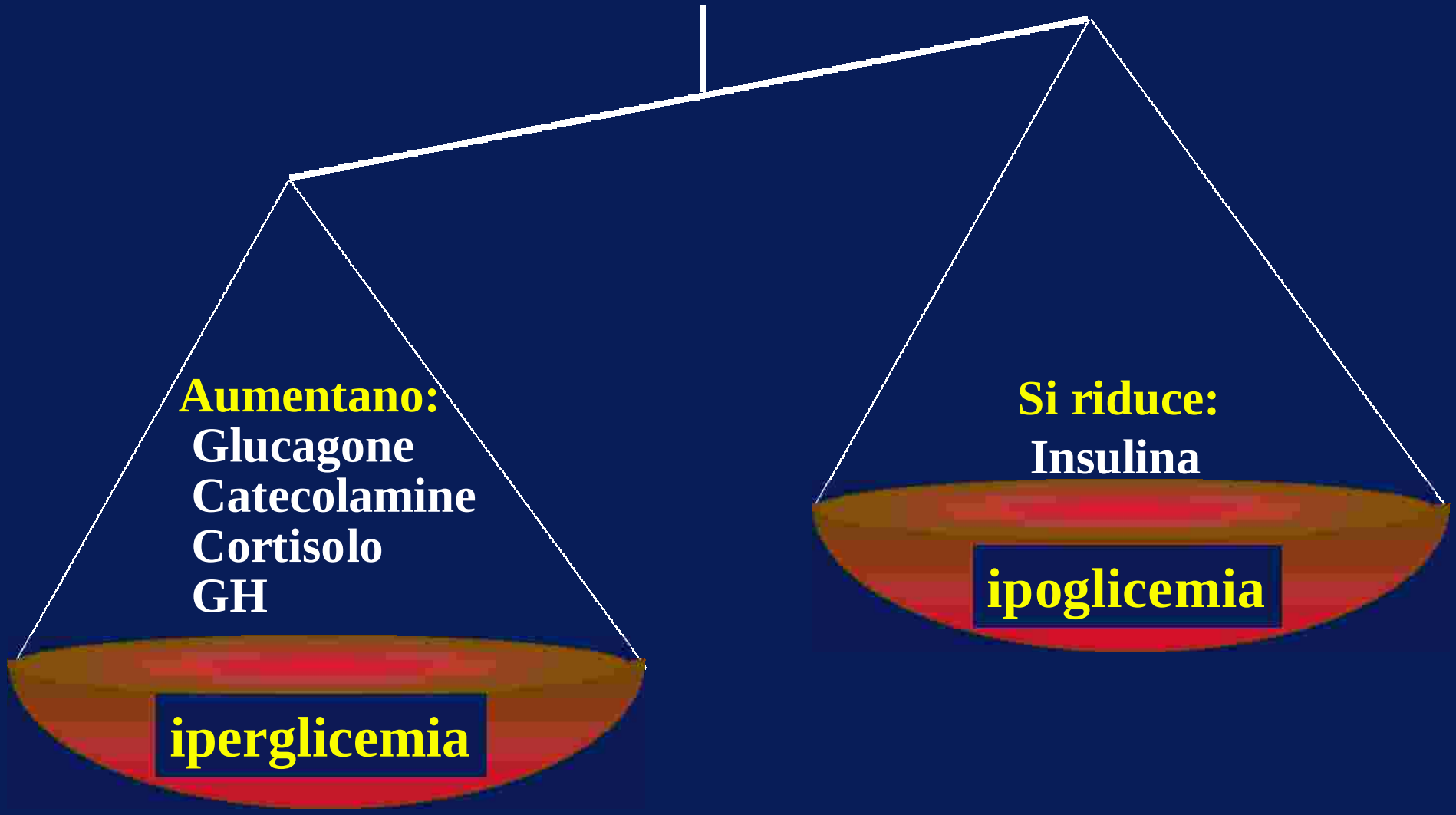


Modified WHO criteria, n=4483, età 35-70 anni, not population-based

REGOLAZIONE ENDOCRINA DELL'OMEOSTASI GLUCIDICA DURANTE ESERCIZIO FISICO



Principali risposte ormonali all'esercizio fisico

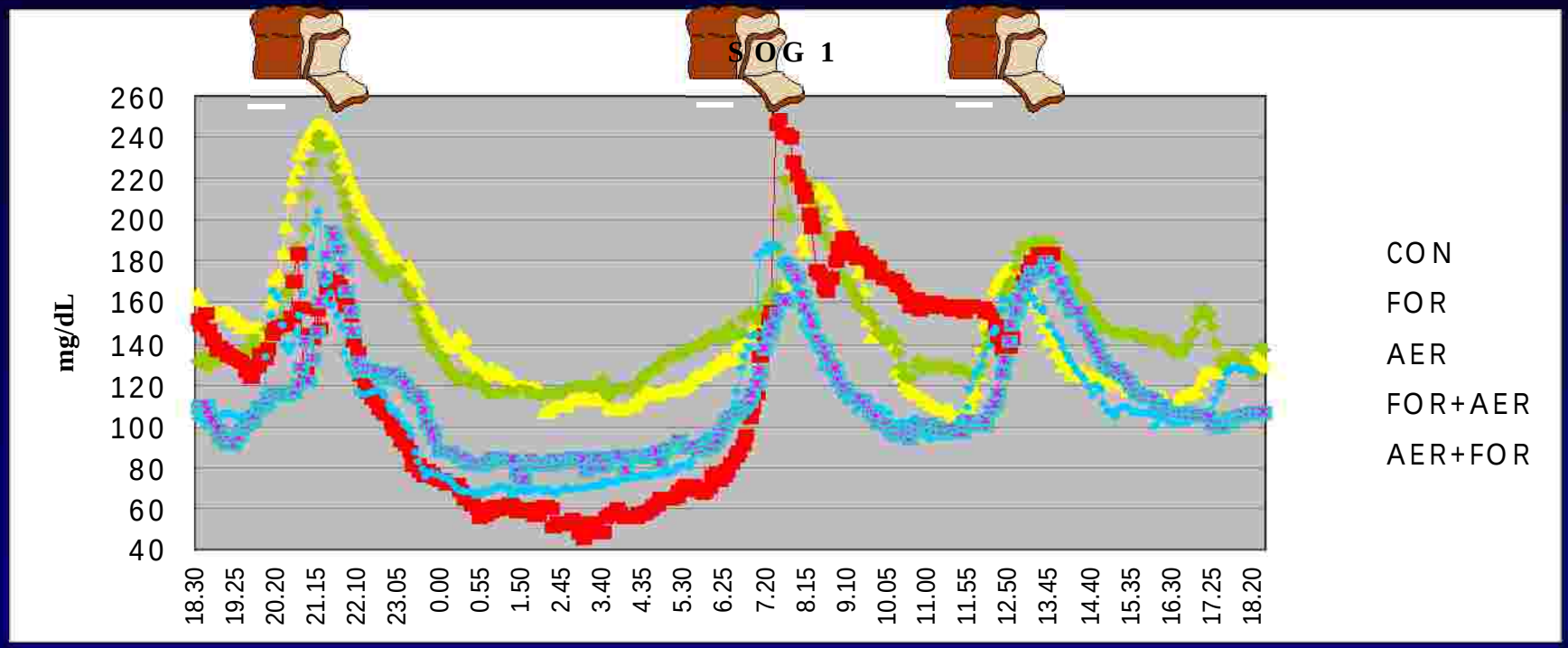


TERAPIA FARMACOLOGICA DEL DIABETE

- Insulina*
- Altri farmaci antidiabetici
  - stimolanti la secrezione insulinica*
  - sensibilizzanti all'azione insulinica
  - rallentanti l'assorbimento intestinale del glucosio
  - facilitanti l'eliminazione renale del glucosio

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

Andamento della glicemia nel corso delle 24 ore in pazienti diabetici



DIABETE MELLITO

Tipo 1 :

carenza assoluta di insulina

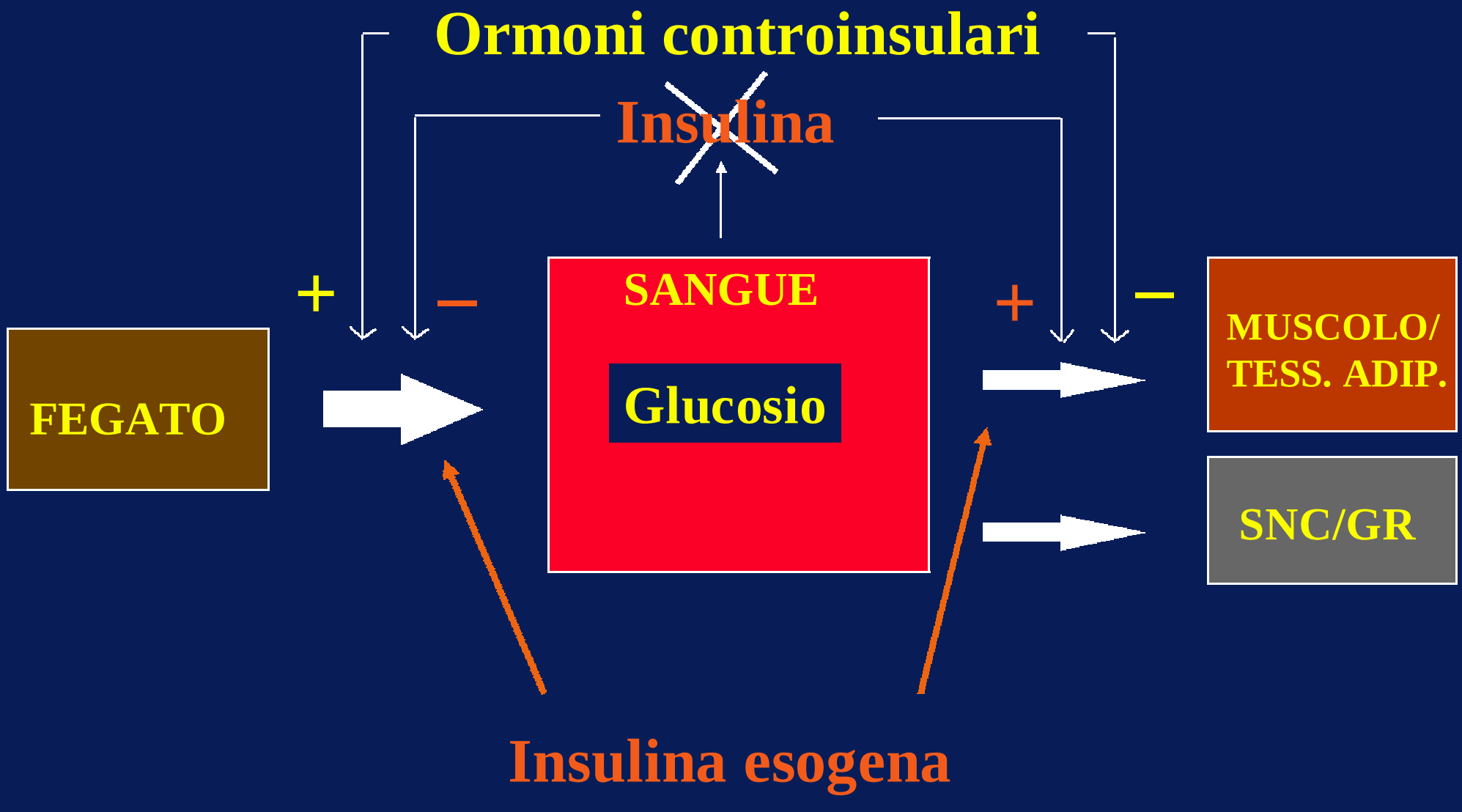
- esordio in genere in età giovane
- peso in genere normale

Tipo 2 :

carenza relativa + inefficacia dell'insulina (insulinoresistenza)

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

REGOLAZIONE ENDOCRINA DELL'OMEOSTASI GLUCIDICA

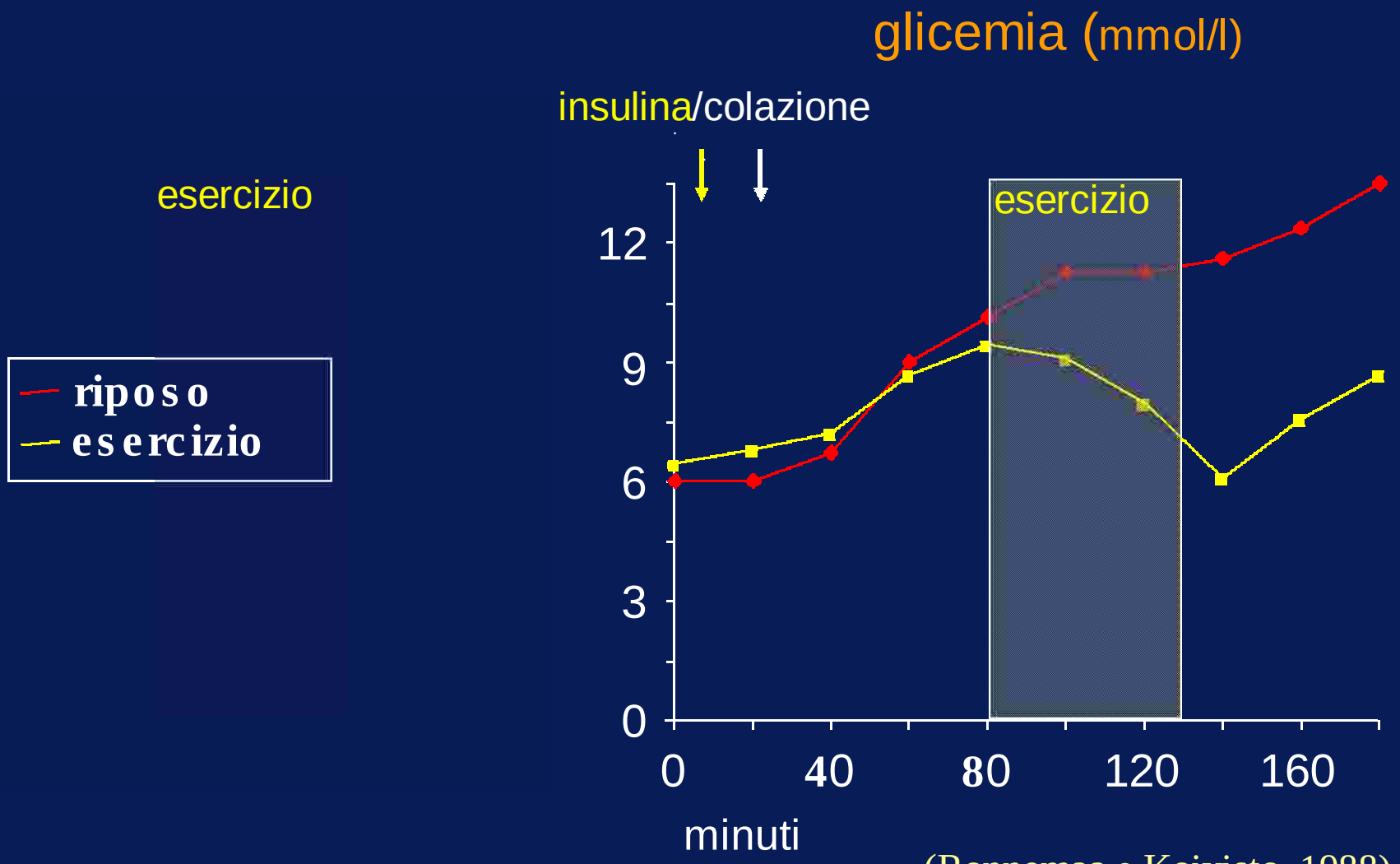


Il diabete non impedisce di fare sport

Steve Redgrave
5 ori olimpici
nel canottaggio

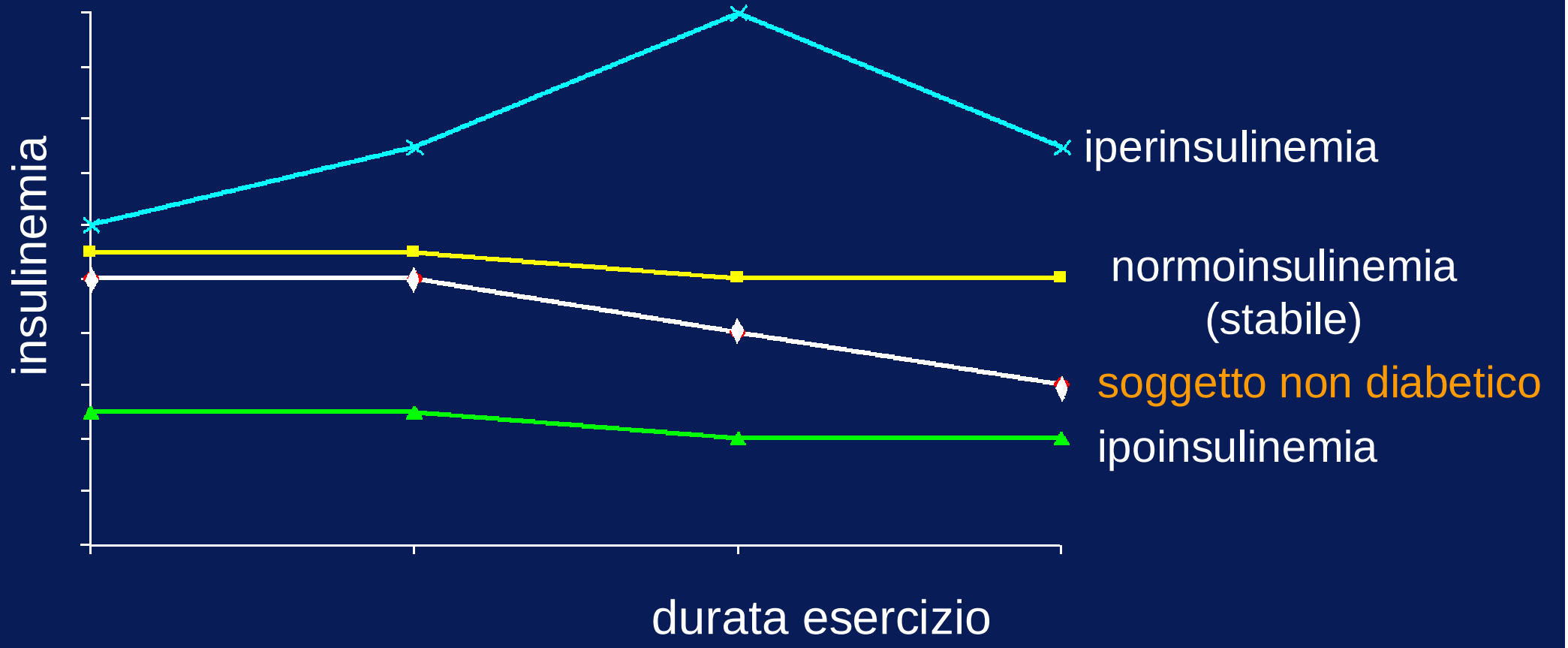
Gary Hall Jr
5 ori, 3 argenti e 2 bronzi
olimpici nel nuoto

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 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

- con chetonuria: NO ESERCIZIO FISICO
- con glicemia non elevata: INGERIRE CHO

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

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)

DIABETE MELLITO

Tipo 1 :

carenza assoluta di insulina

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

Tipo 2 :

carenza relativa + inefficacia dell'insulina (insulinoresistenza)

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

Effetti di una singola seduta di esercizio sulla omeostasi glucidica

- Aumento 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

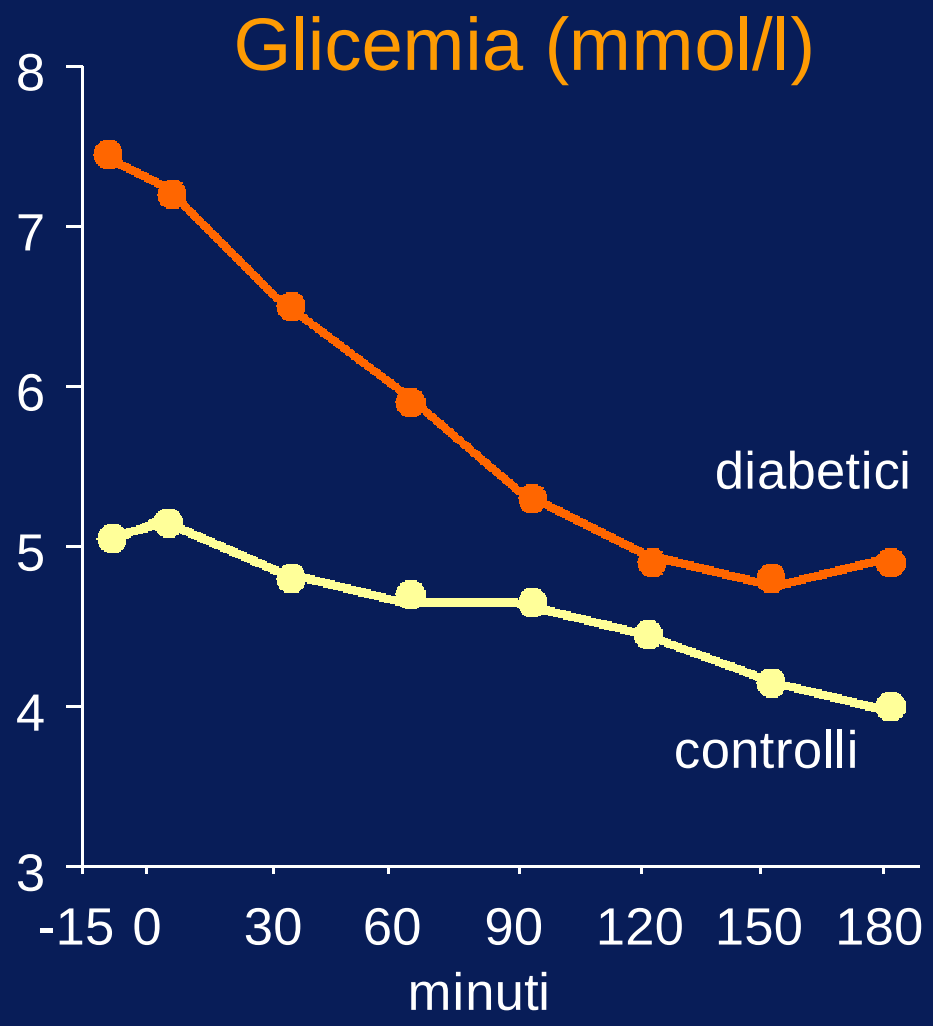
Peculiarità del diabete tipo 2 in relazione all'esercizio fisico

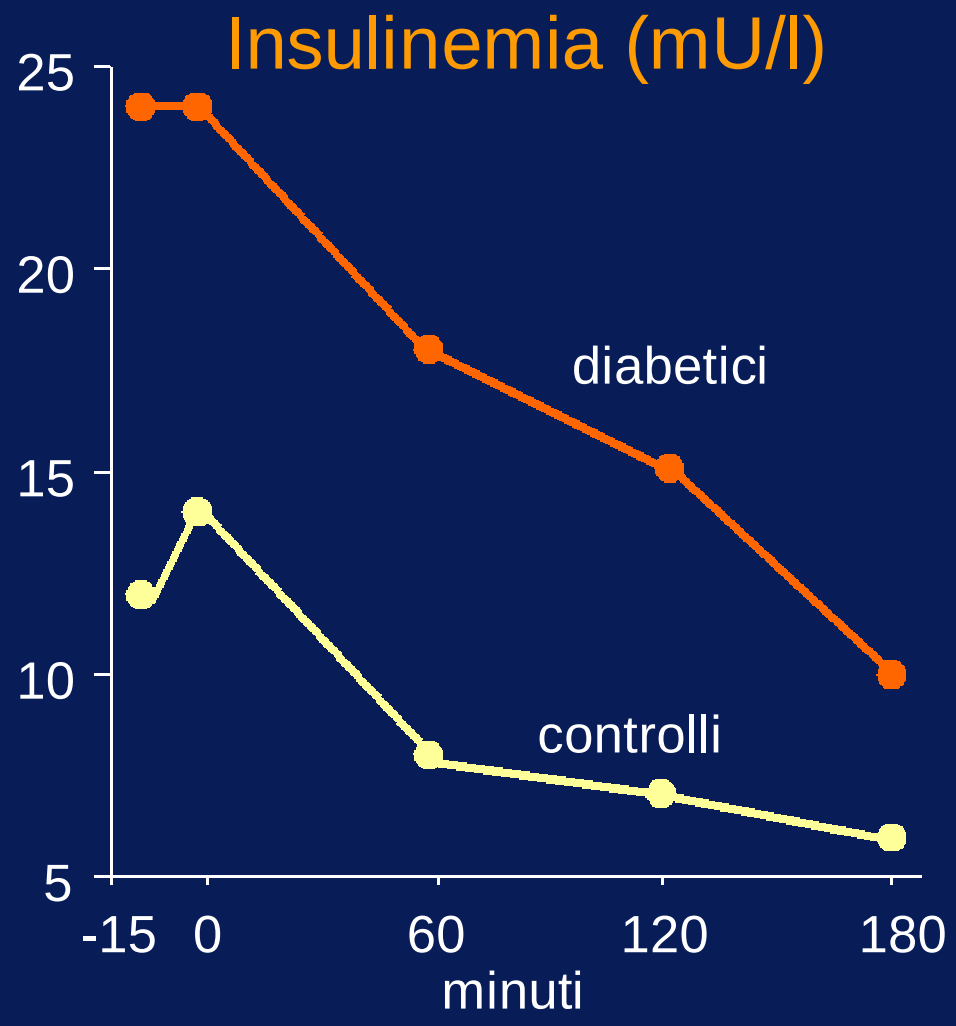
- L'esercizio ha effetti benefici sui meccanismi patogenetici della malattia e sui fattori di rischio cardiovascolare associati al diabete: è uno strumento di cura.

- Nel diabete tipo 2 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)

Modificazioni di glicemia e insulinemia durante esercizio aerobico moderato protratto in pazienti con diabete tipo 2





(Devlin et al, 1987)

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 pro-coagulanti
- Controllo dell'ipertensione (lieve)

Riduzione mortalità cardiovascolare (?)

OBIETTIVI TERAPEUTICI

per la riduzione del rischio cardiovascolare nel diabete mellito di tipo 2

- Riduzione di peso corporeo e obesità viscerale
- HbA1c < 7.0 %
- Colesterolemia LDL < 100 mg/dl
- Colesterolemia HDL > 40 mg/dl
- Trigliceridemia < 150 mg/dl
- Pressione arteriosa < 135/85 mmHg
- Sospensione del fumo
- Attività fisica (≥ 10 MET)