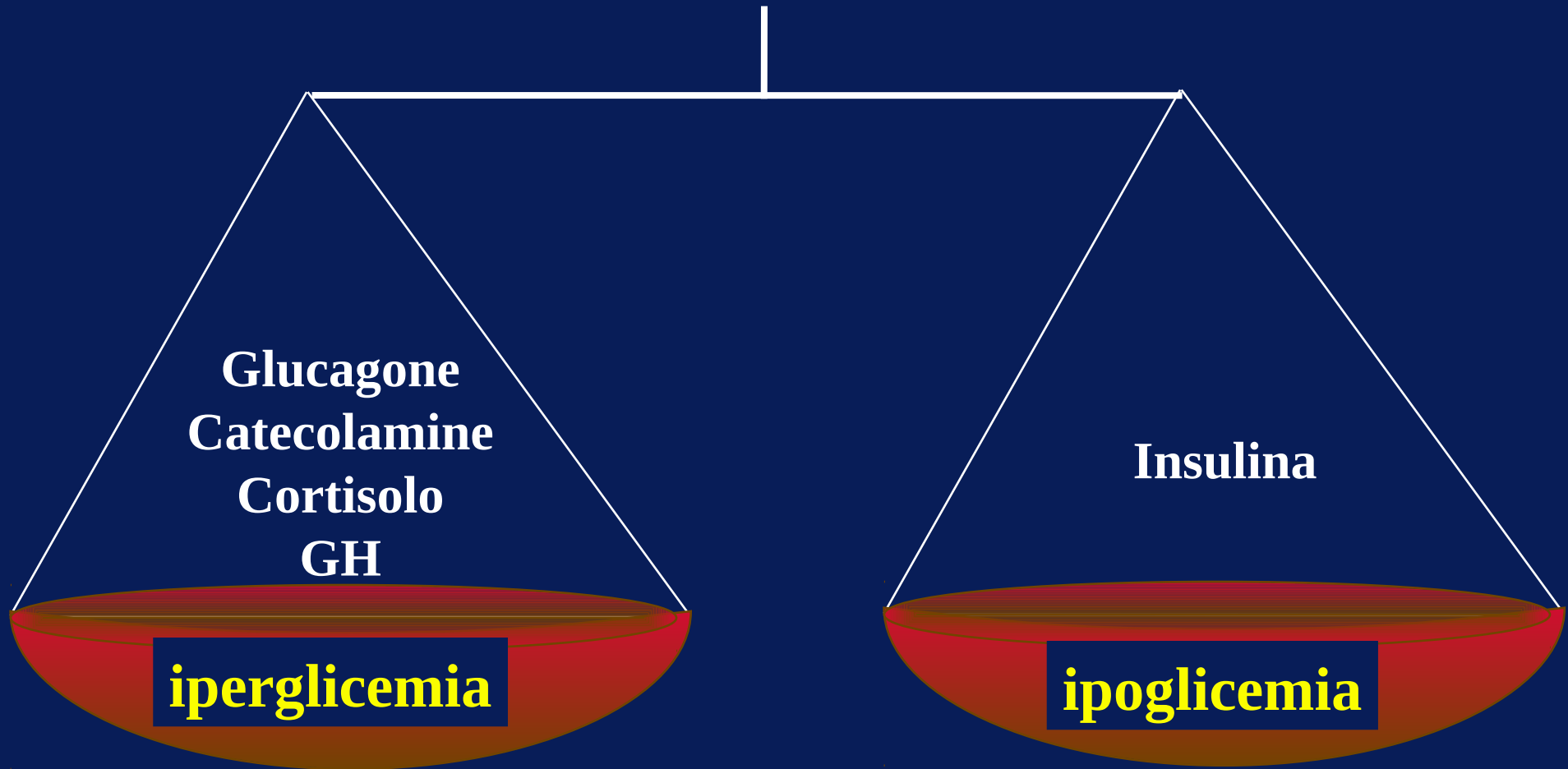


# Principali ormoni coinvolti nell'omeostasi glicemica



# 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

**Ormoni controinsulari**

**Insulina**

**FEGATO**

**+**



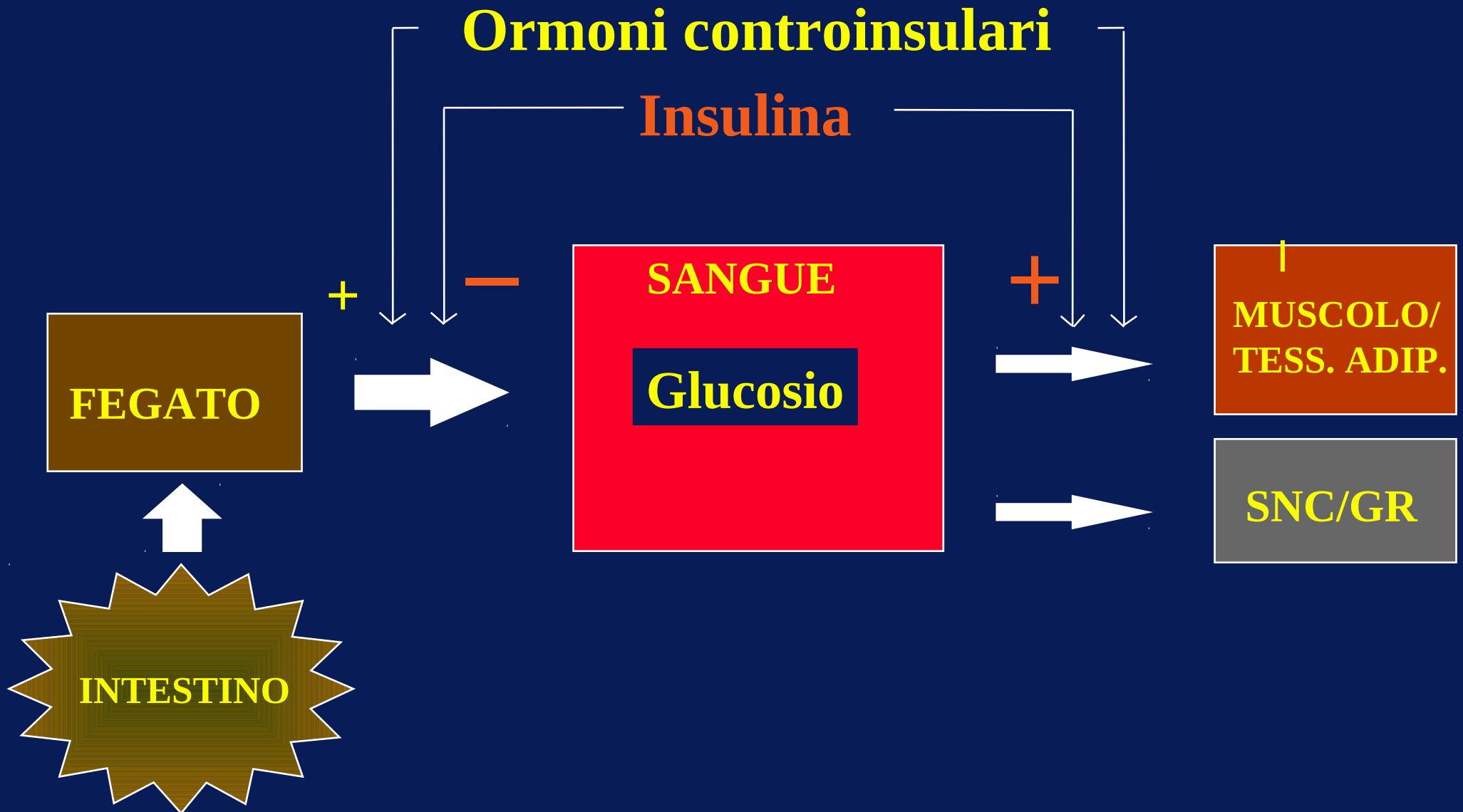
**-**



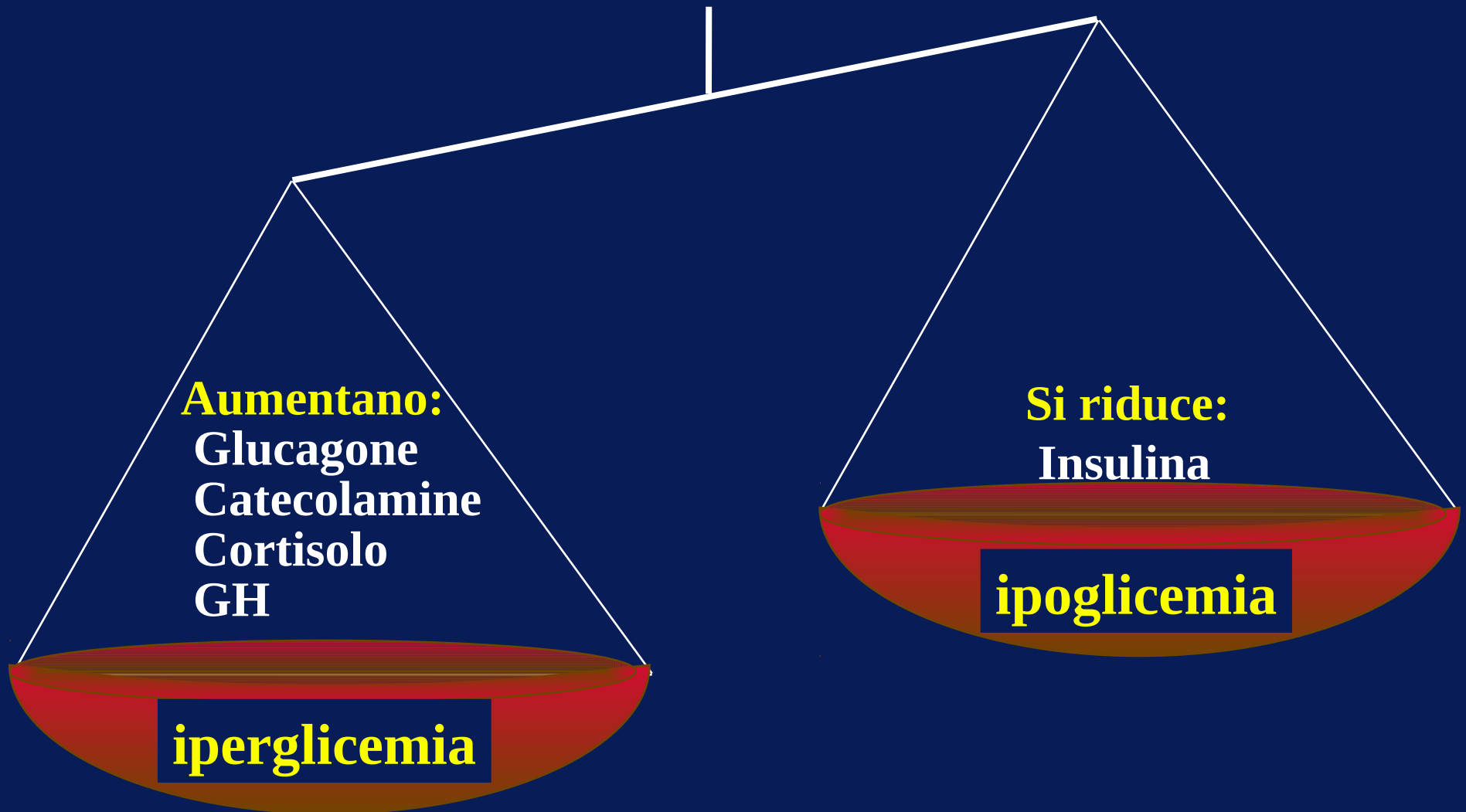
**+**



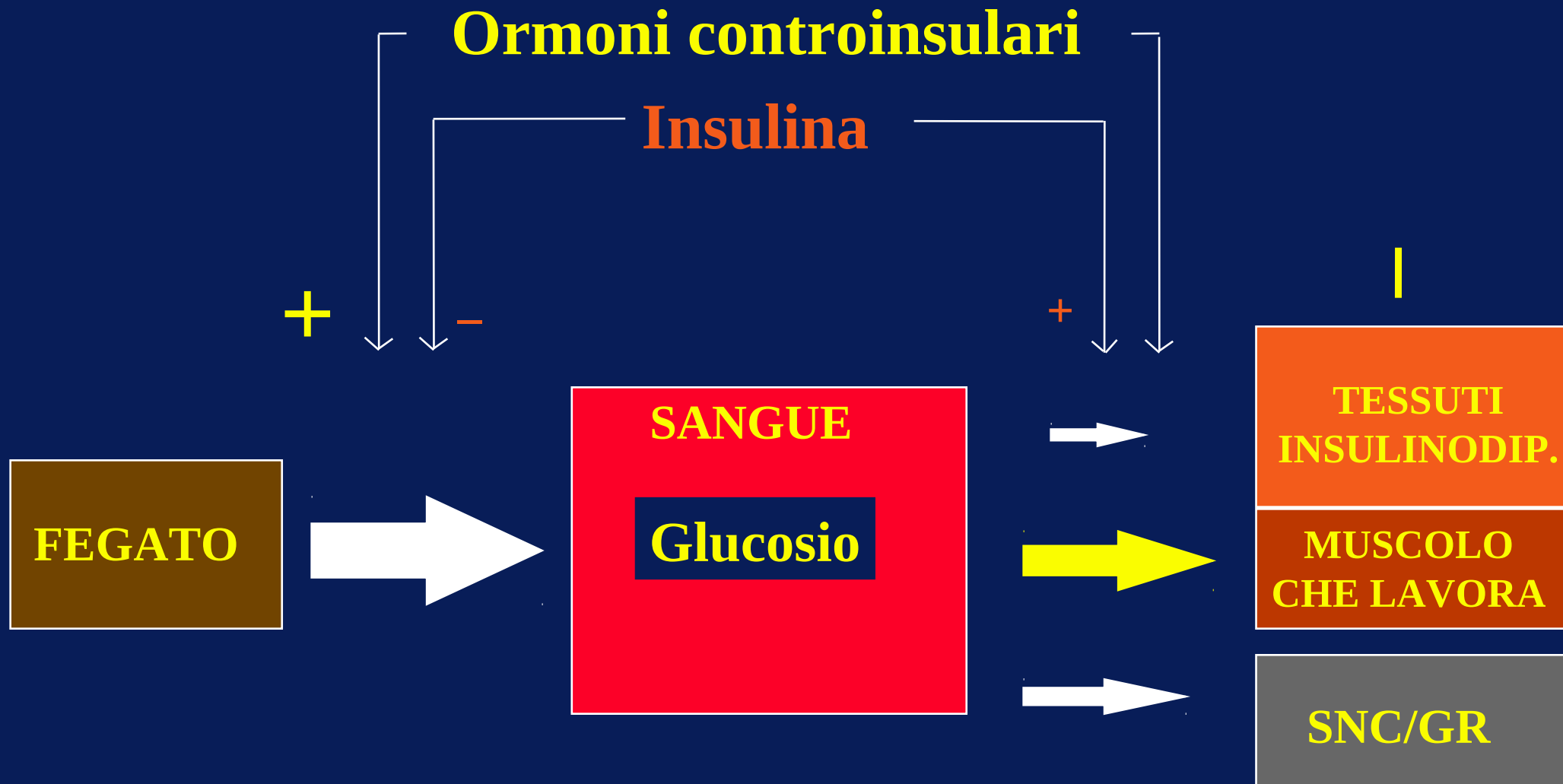
# REGOLAZIONE ENDOCRINA DELL'OMEOSTASI GLUCIDICA



# Principali risposte ormonali all'esercizio fisico



# REGOLAZIONE ENDOCRINA DELL'OMEOSTASI GLUCIDICA DURANTE ESERCIZIO FISICO



# 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



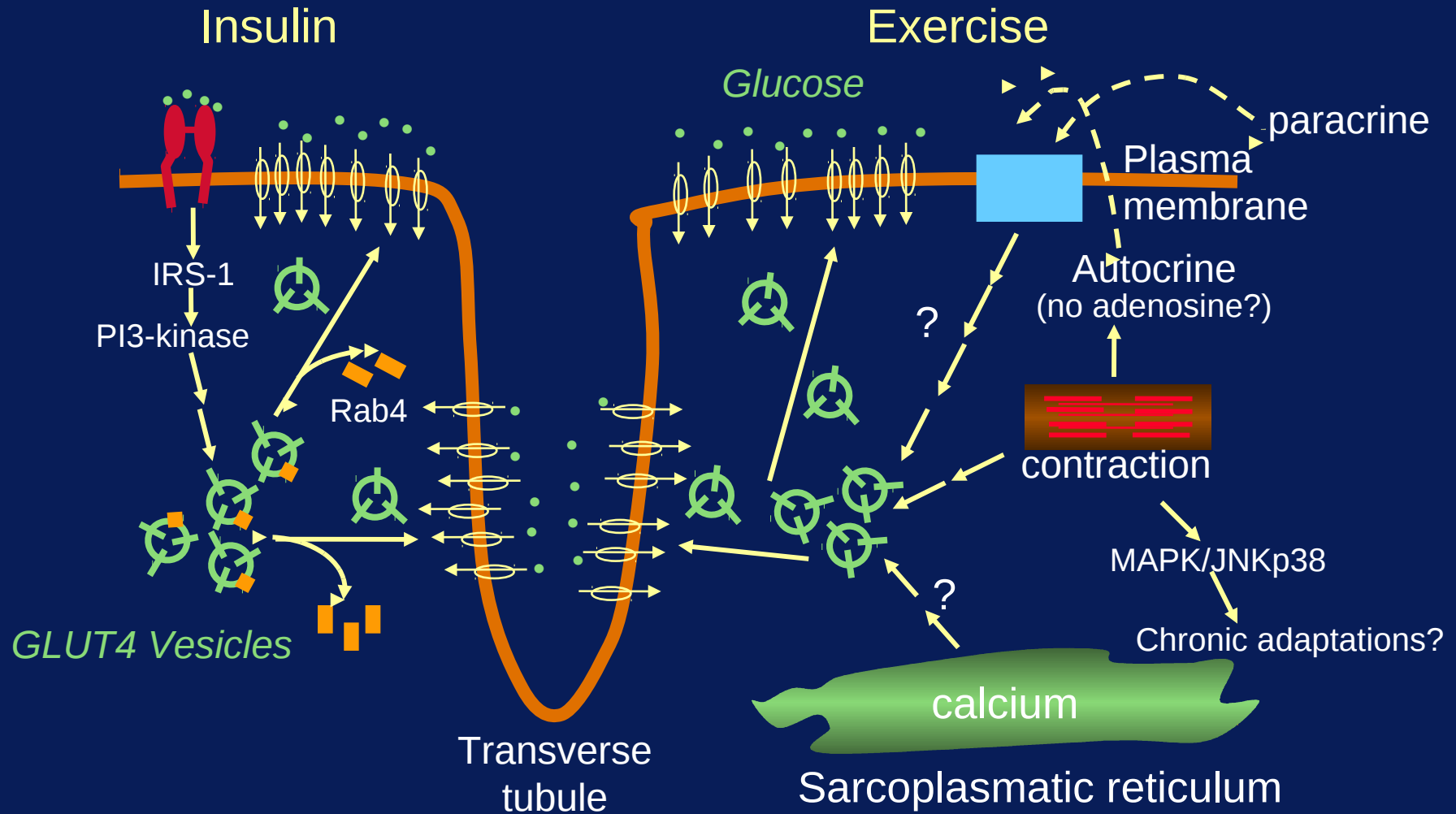
Attivazione  
Kinasi AMP-  
dipendente



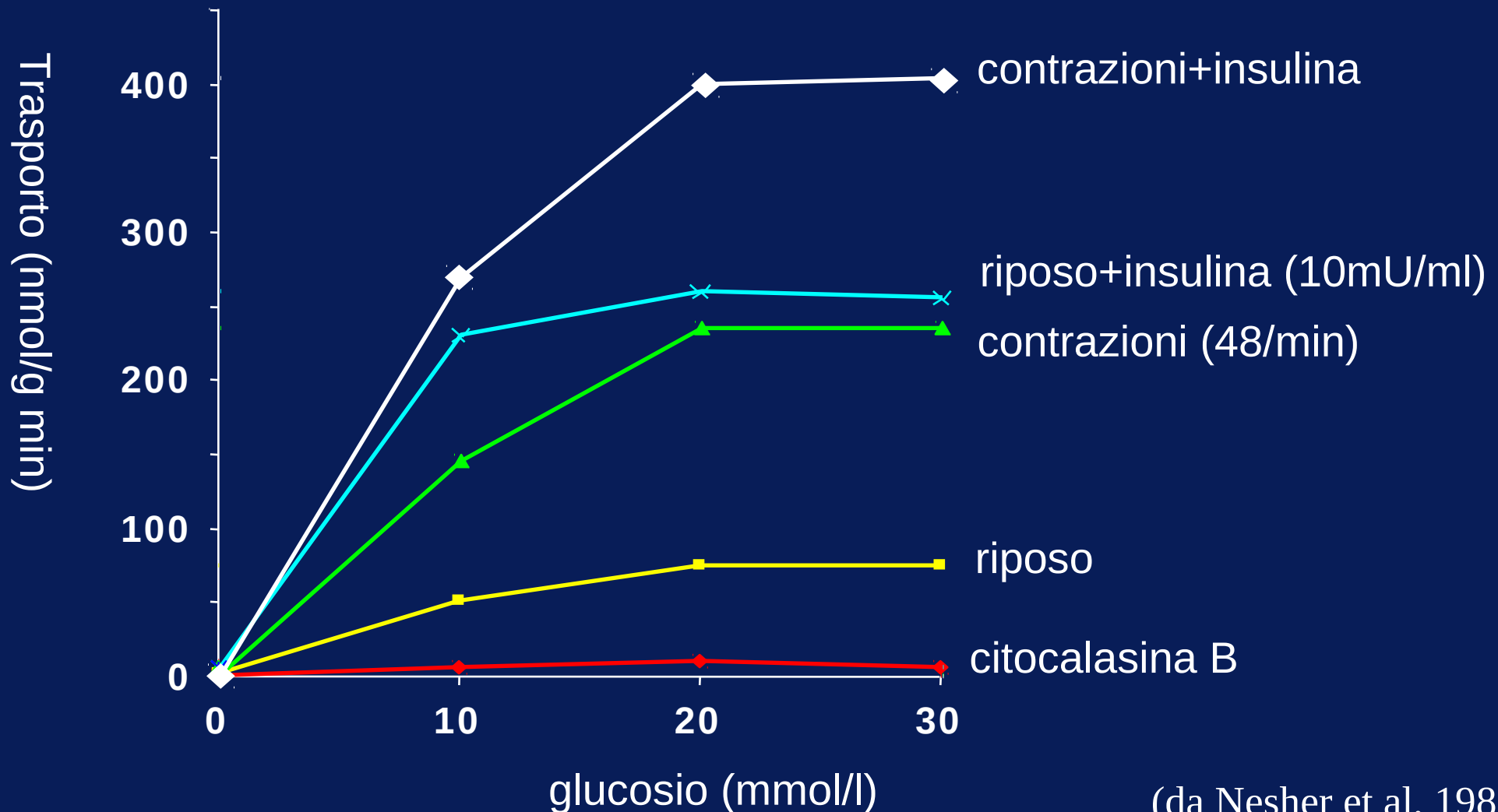
Traslocazione  
GLUT4



# Effetto dell'insulina e della contrazione sui GLUT-4



# Curve dose-risposta fra concentrazione di glucosio e trasporto del glucosio nel muscolo in vitro



(da Neshet et al, 1985)

# ESERCIZIO FISICO (Intenso)

Catecolamine ( $\alpha$ )

Effetti metabolici

RIDUZIONE INSULINEMIA

- aumento produzione epatica di glucosio
- aumento lipolisi
- aumento rilascio tessutale 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

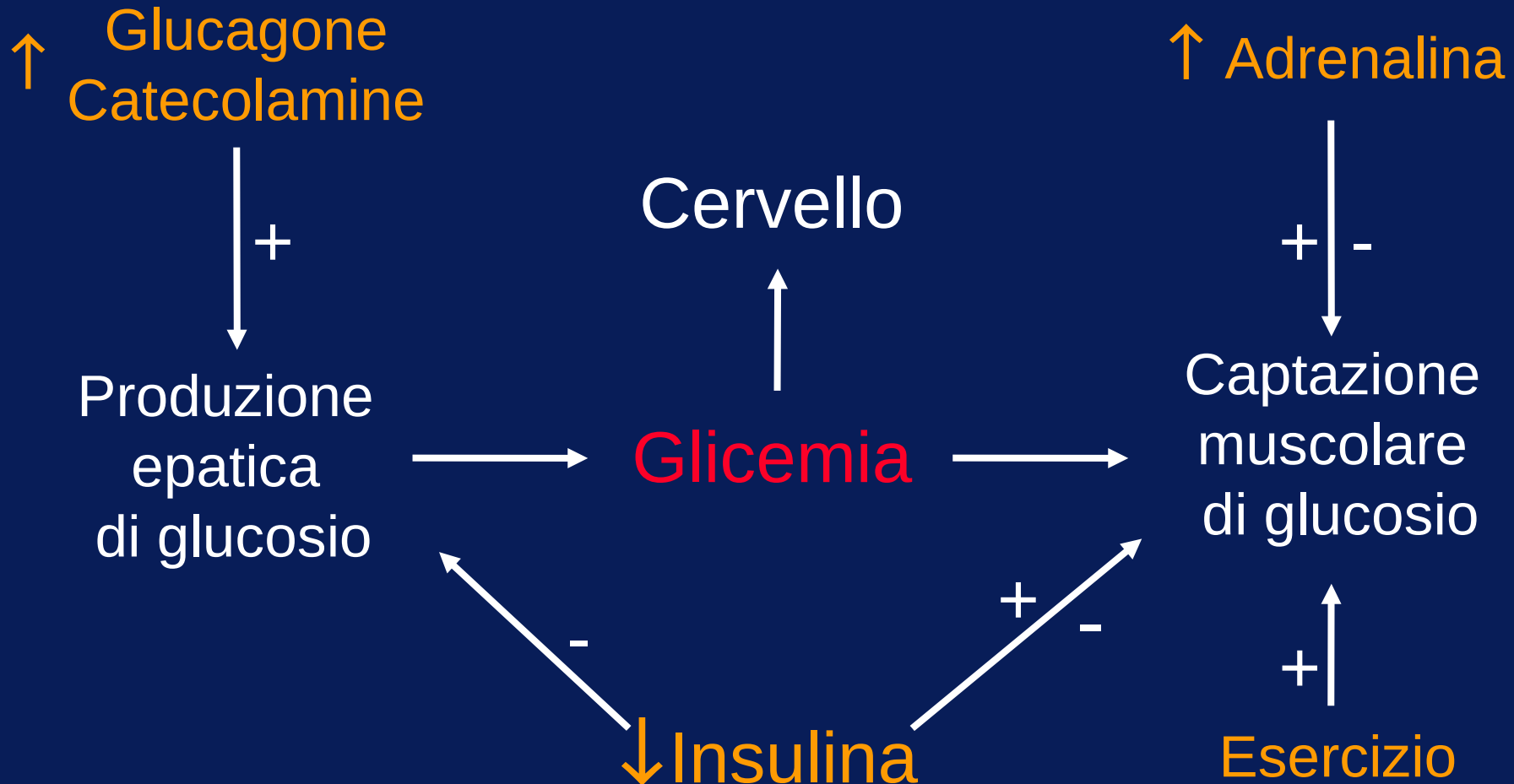
## Effetti metabolici

- 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

**Ormoni controinsulari**

~~Insulina~~

FEGATO

+

-



+



MUSCOLO/  
TESS. ADIP.

SNC/GR

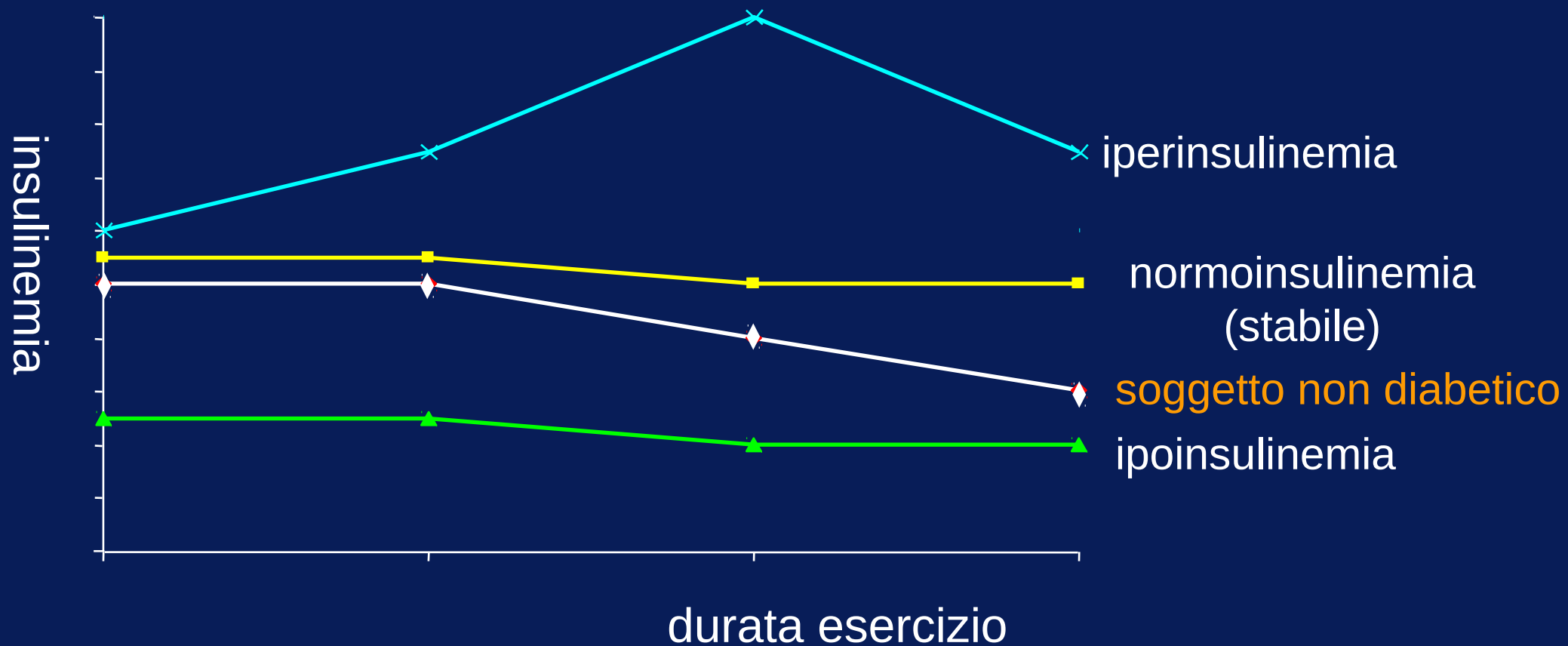
Insulina esogena



# 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 mancaza 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 e dopo

# 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

- Preferire la monoterapia alle miscele di insulina
- 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
- 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 pronta 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 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 :

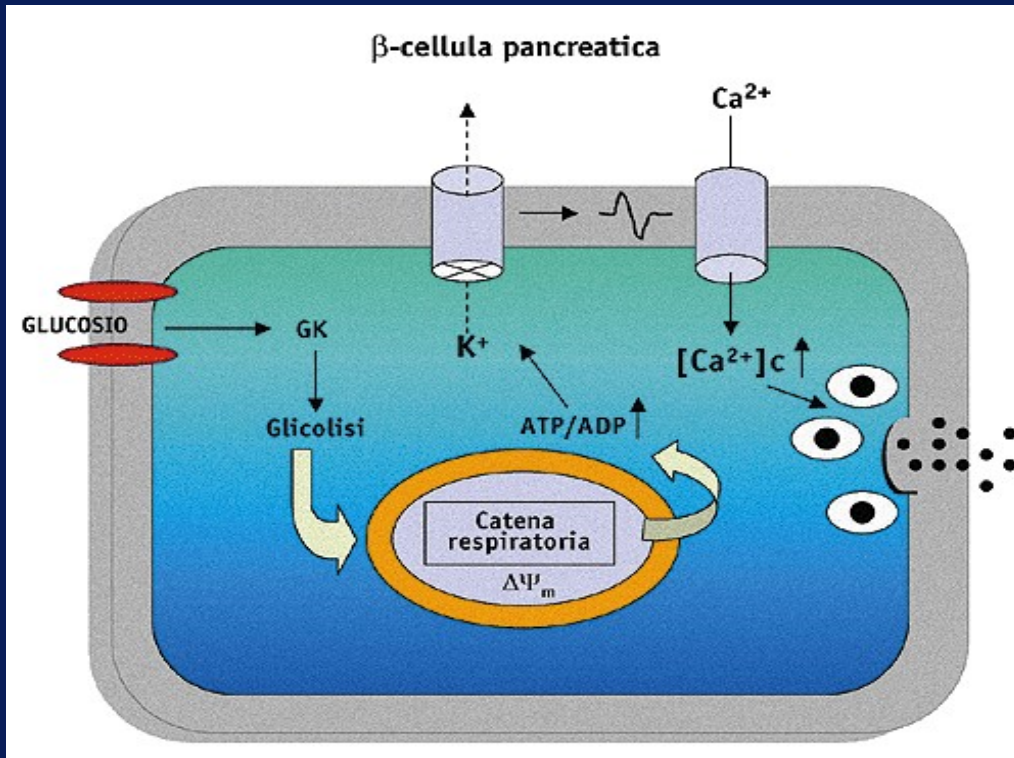
carezza relativa + inefficacia  
dell'insulina (insulinoresistenza)

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

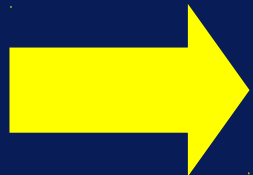
# INSULINORESISTENZA

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

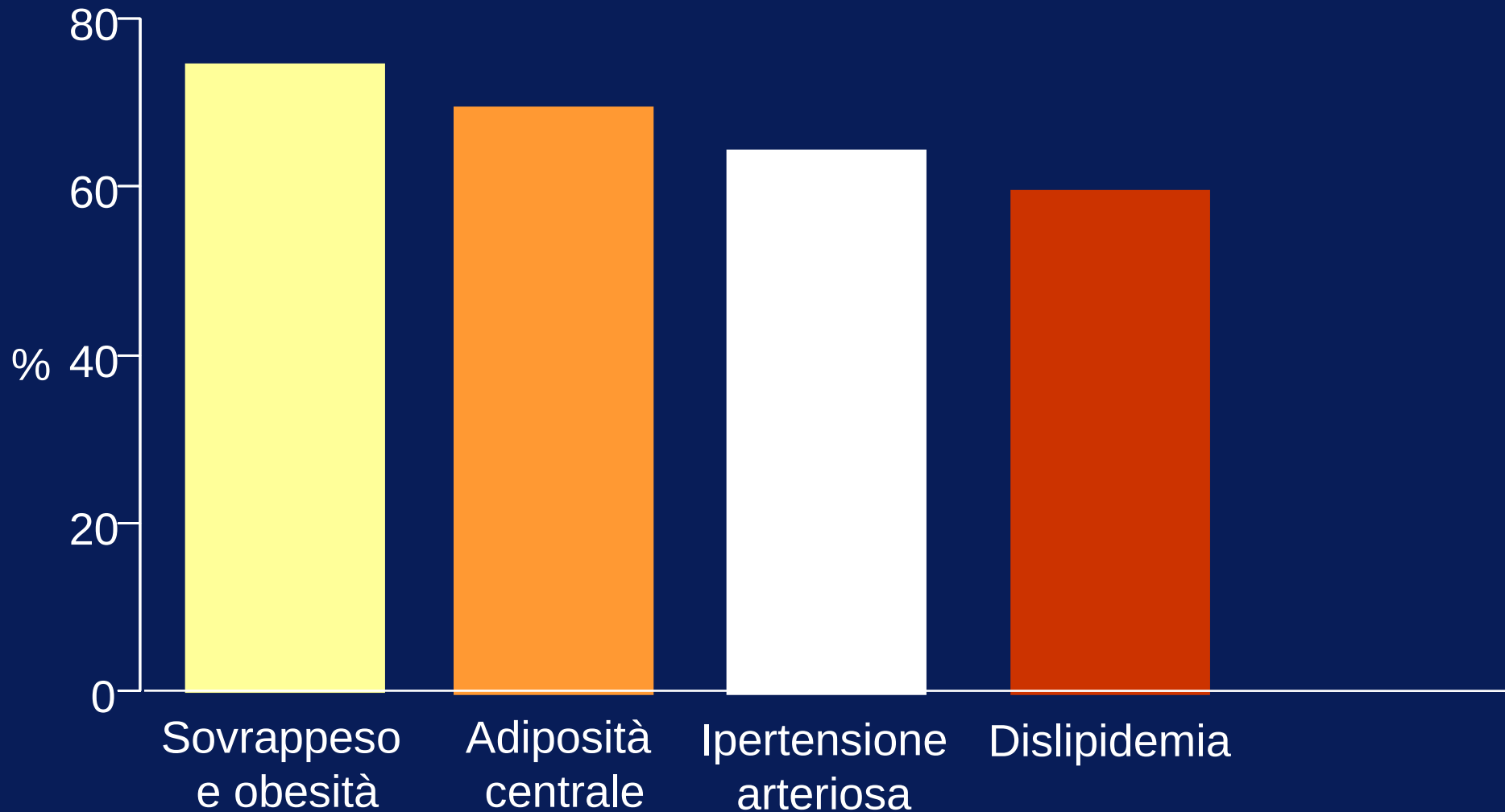


**L'ATP PRODOTTO DAI MITOCONDRI MODULA LA SECREZIONE INSULINA**

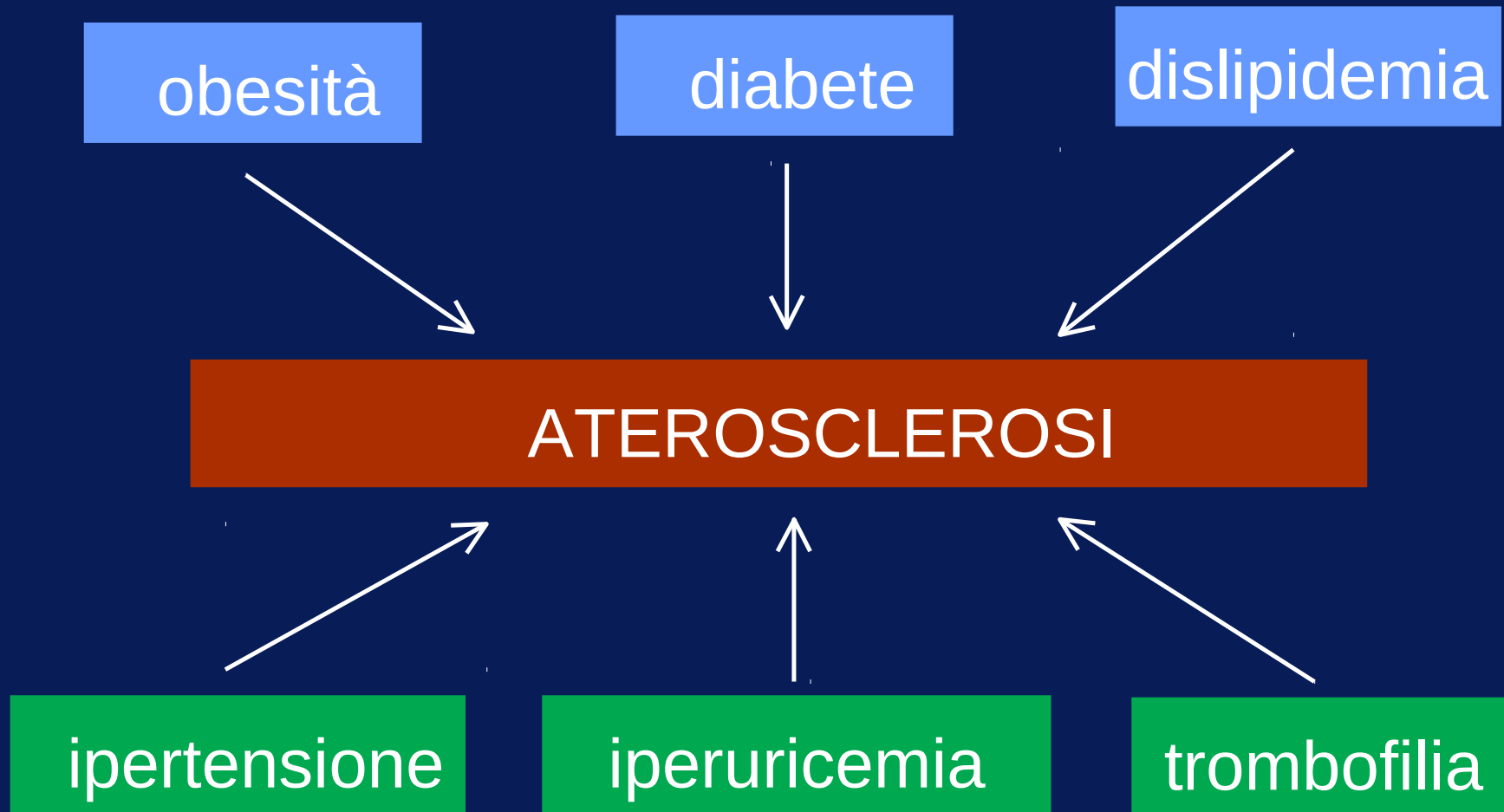


# PREVALENZA DI DISORDINI METABOLICI NEL DIABETE TIPO 2

(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, regolari e non superiori al 50-60% della  $\text{VO}_2$  max
- Sottoporsi a visita medica preliminare
- Effettuare autocontrollo glicemico in caso di terapia farmacologica con insulina o sulfoniluree



# Attività fisica nella cura del diabete tipo 2

## Indagini preliminari

Valutare la presenza e la gravità di:

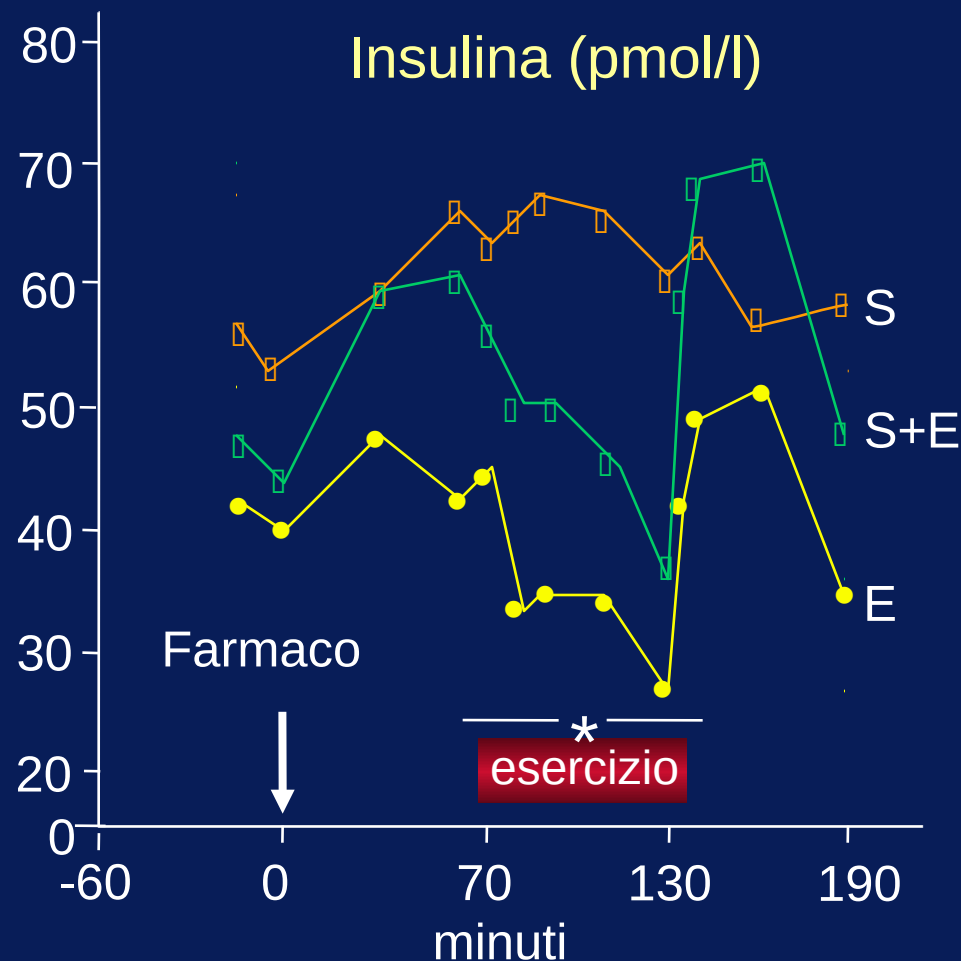
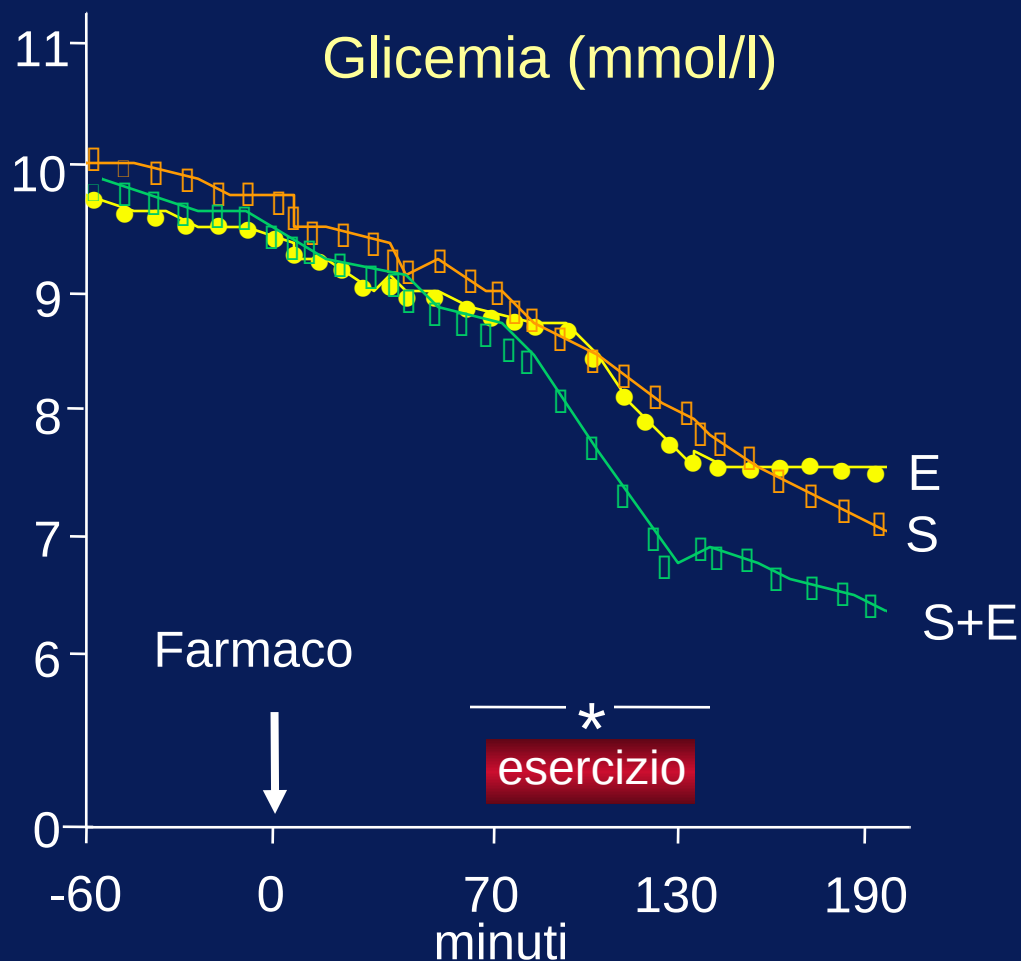
1. Retinopatia
2. Nefropatia
3. Coronaropatia (forme silenti!) e macroangiopatia
4. Neuropatia somatica
5. Neuropatia autonoma

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

Dopo farmaco (S)

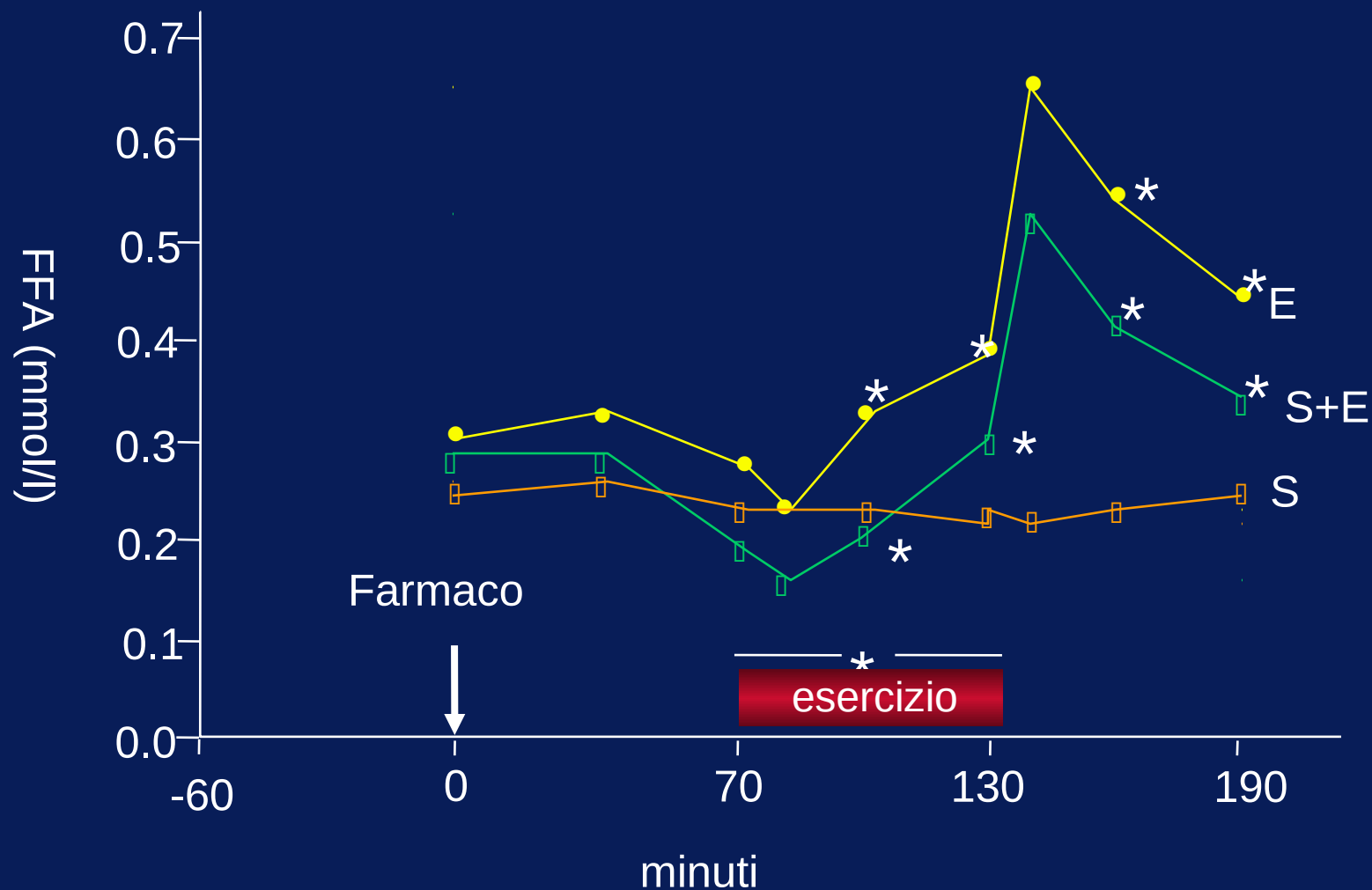
Dopo 60' di cicloergometro (E)

Dopo esercizio + farmaco (S+E)



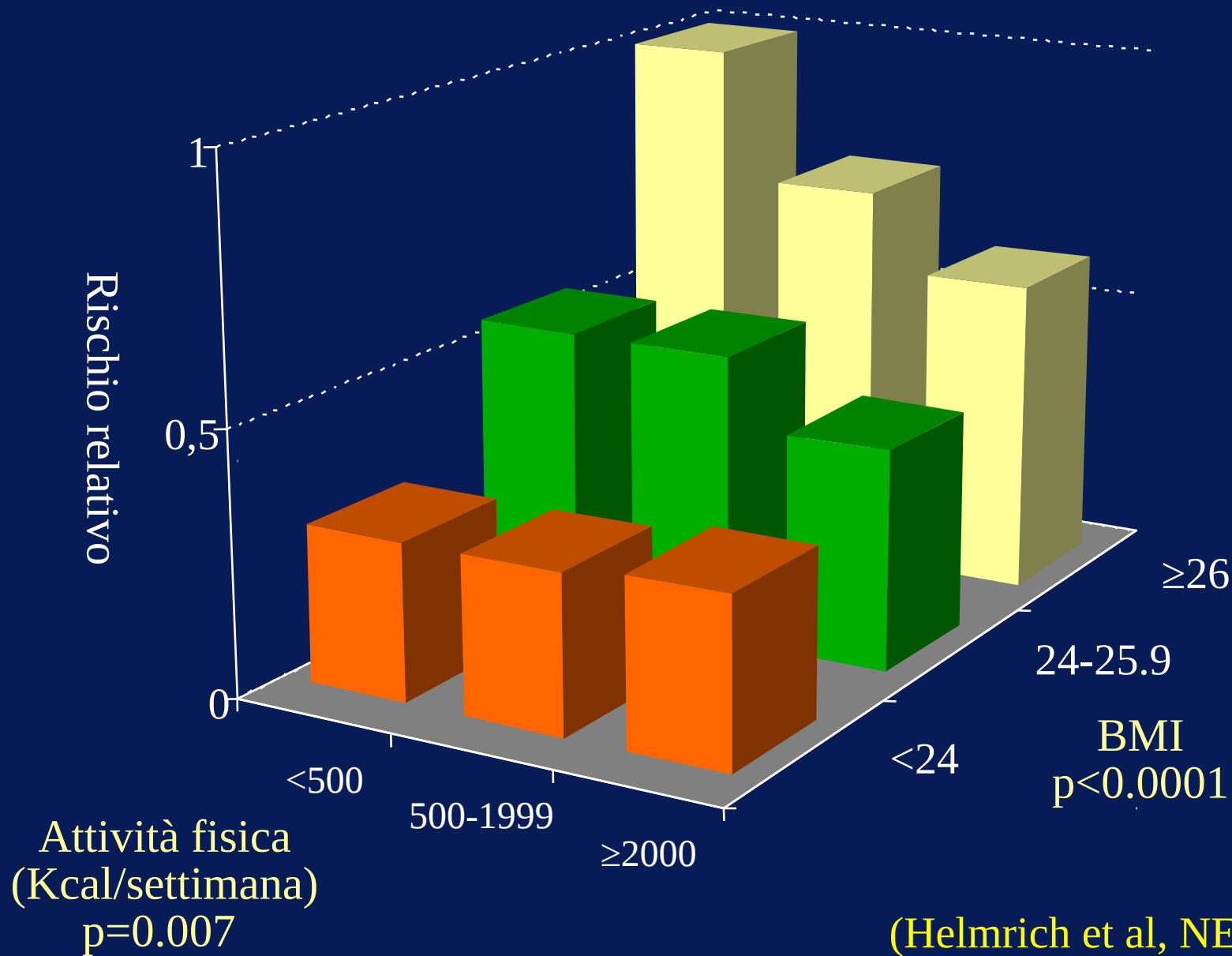
(Larsen et al, Diabetes Care 1999)

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)

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



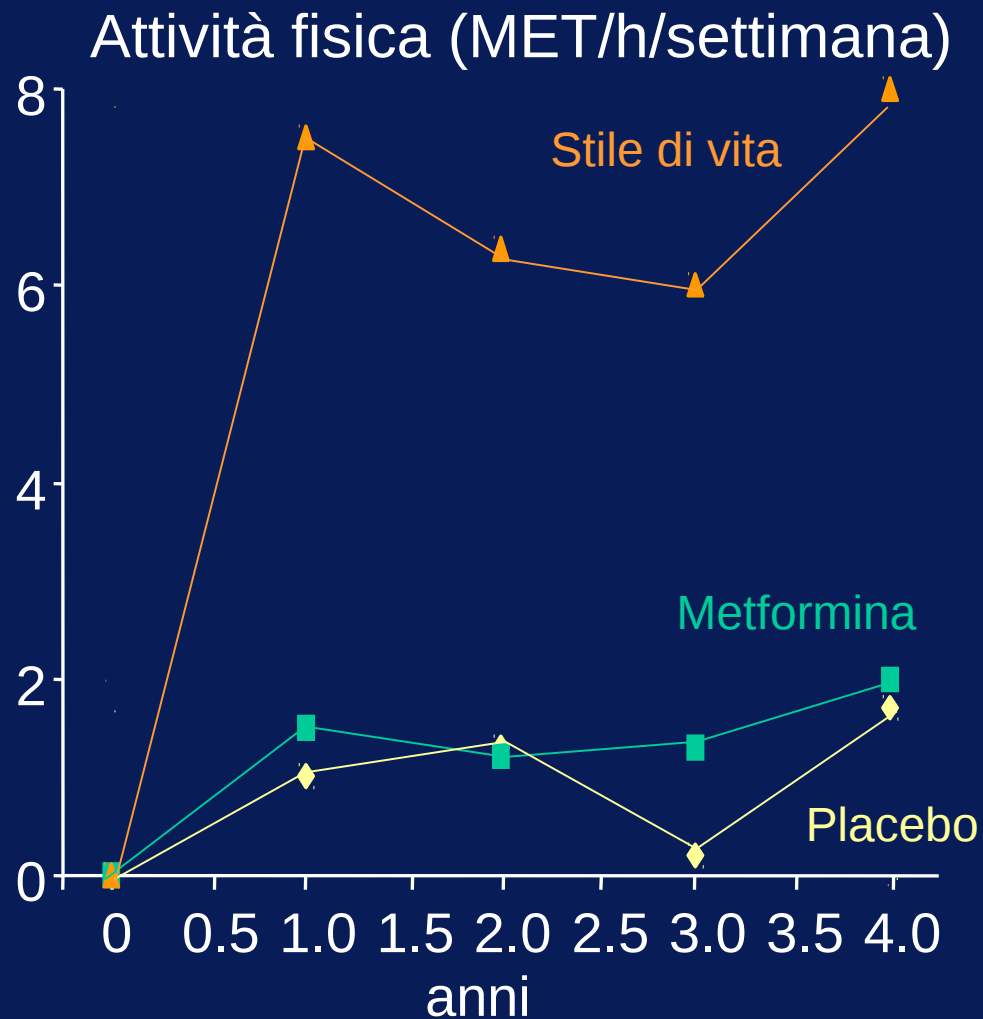
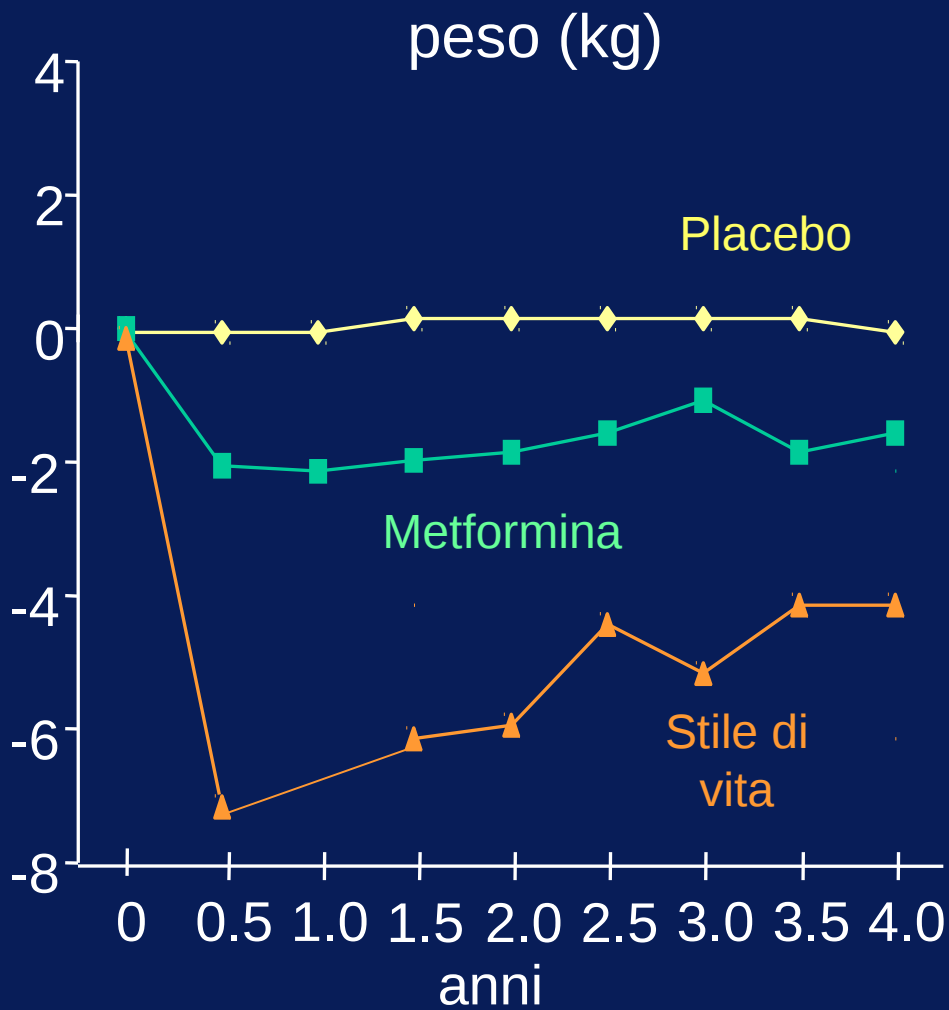
# CRITERI DIAGNOSTICI DEL DIABETE MELLITO E DELLE ALTRE CATEGORIE DI ALTERATA REGOLAZIONE GLICEMICA

	Concentrazione di glucosio nel plasma venoso (mg/dl)
Diabete mellito	Digiuno $\geq 126$ Digiuno $< 126$ ma 2-h OGTT $\geq 200$
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  $\geq 150$  min/settimana

Diabetes Prevention Program, NEJM 2002

# MET

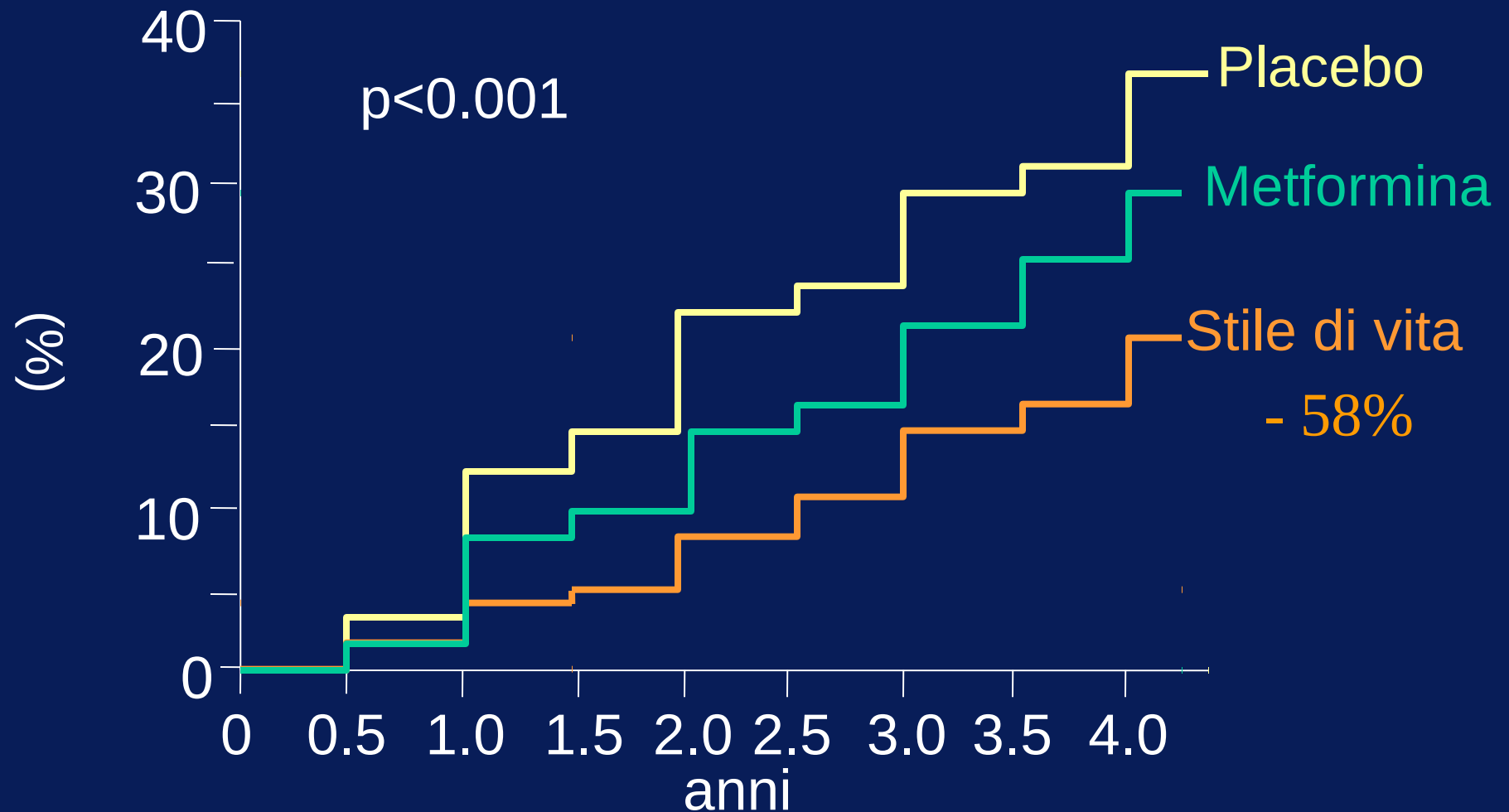
(Metabolic Equivalent)

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





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

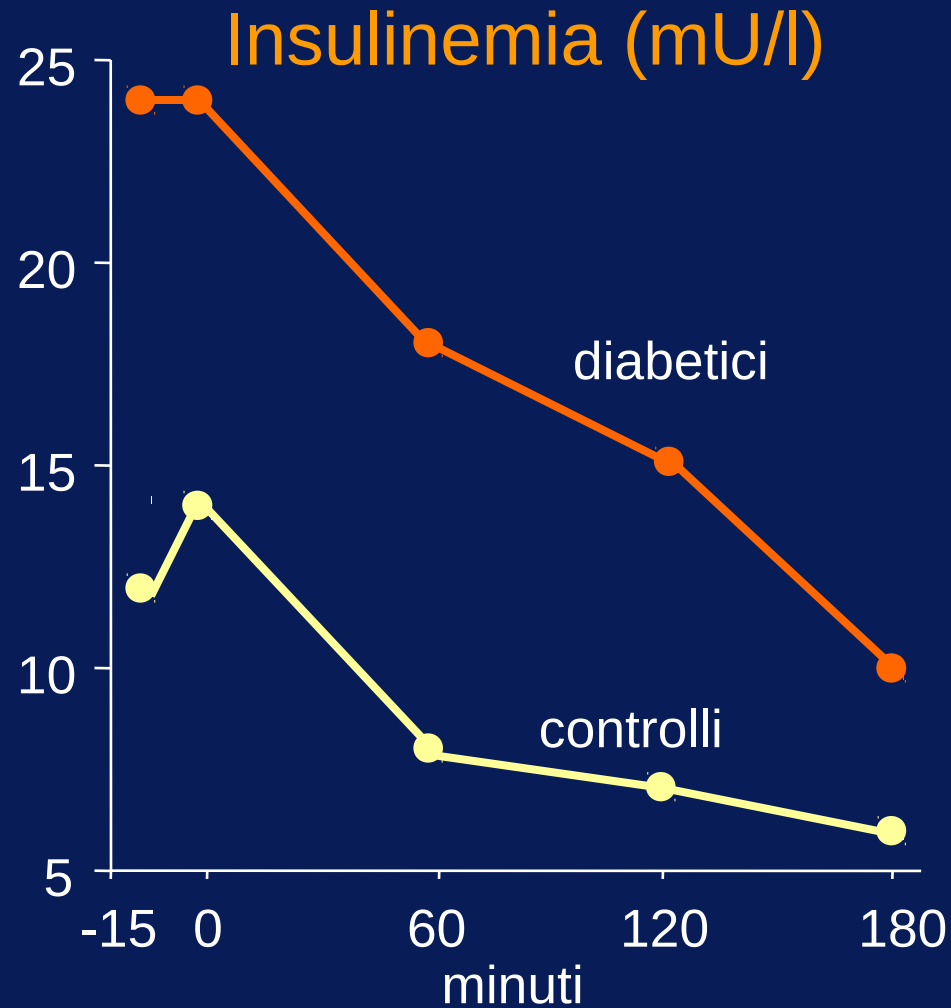
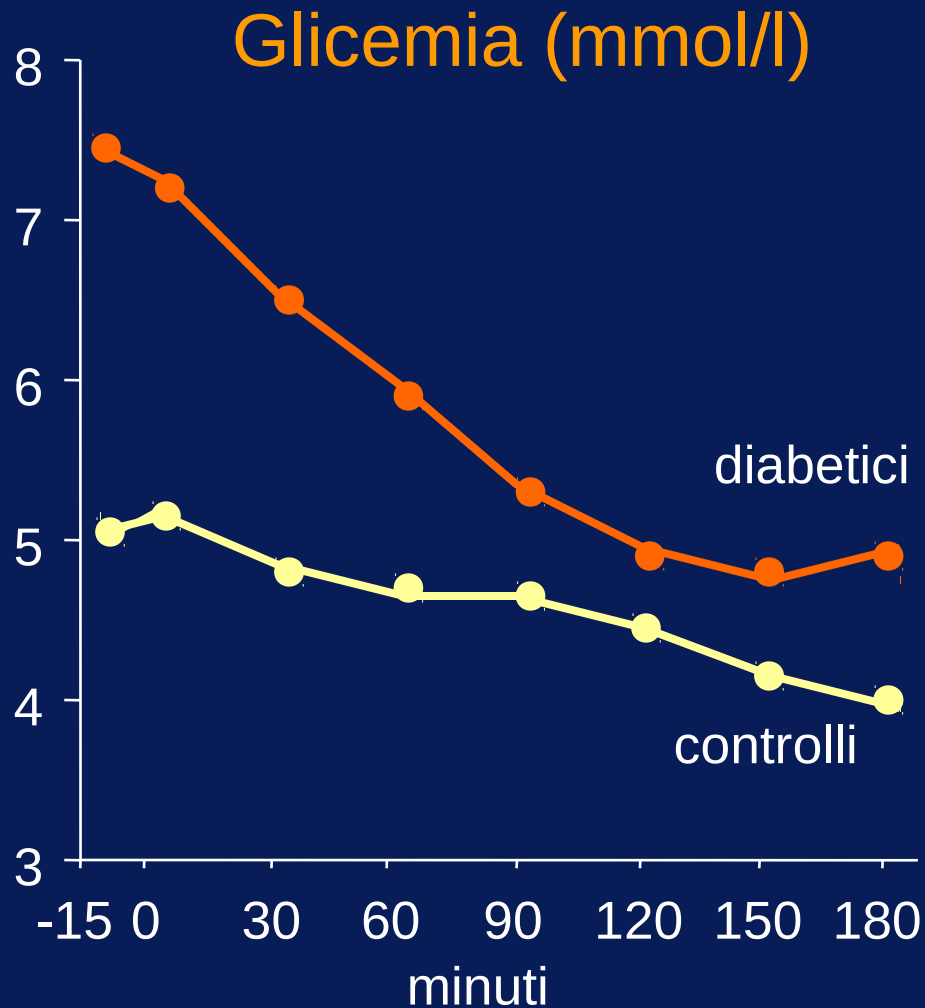
- Soggetti con ridotta tolleranza glucidica
- Soggetti con pregressa alterata tolleranza glucidica, attualmente normali
- Gemelli omozigoti di diabetici tipo 2
- Fratelli, figli di diabetici tipo 2
- Soggetti obesi
- Madri di figli con macrosomia
- Soggetti di gruppi etnici con aumentata prevalenza di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