

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

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

# Esercizio fisico nel diabete - implicazioni -

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

Problematiche specifiche dell'anziano

Glucosio



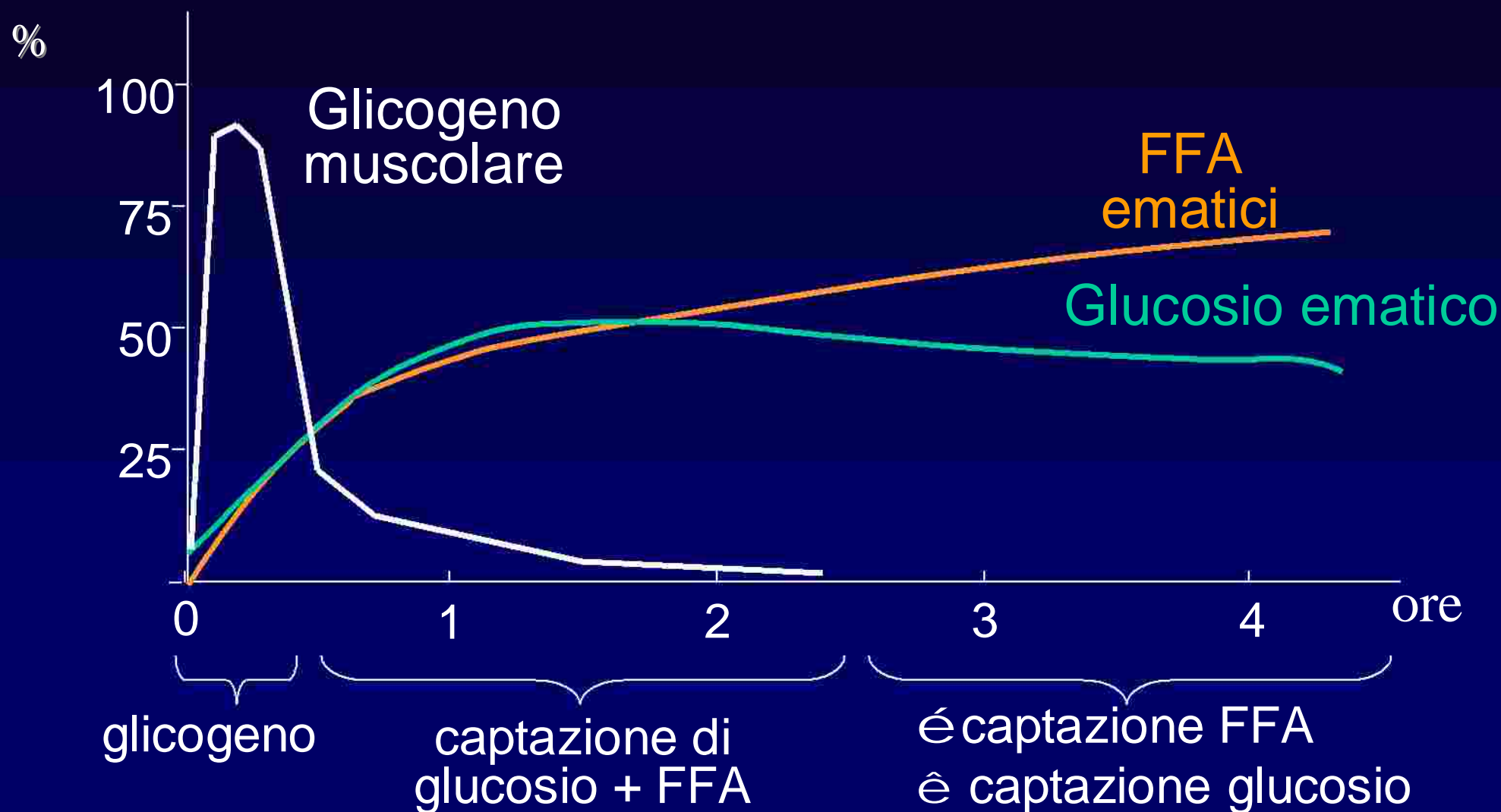
Lattato



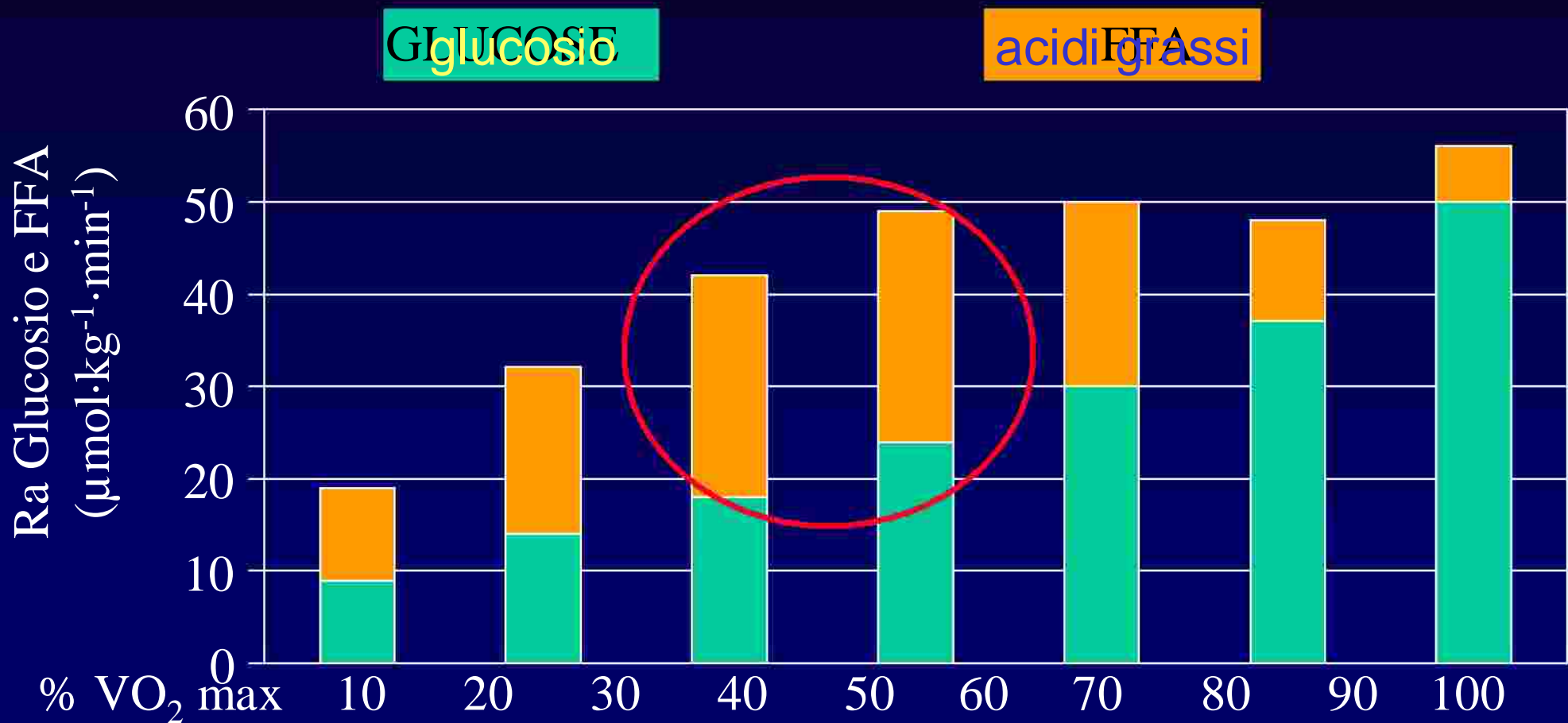
Corpi chetonici



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



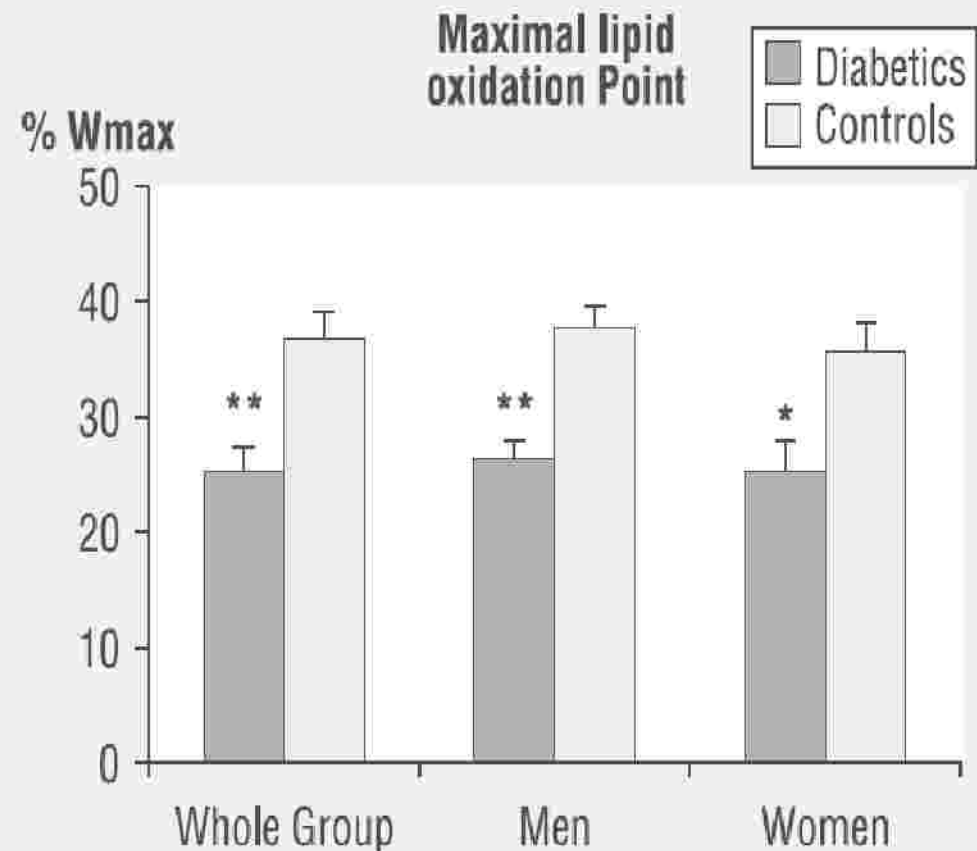
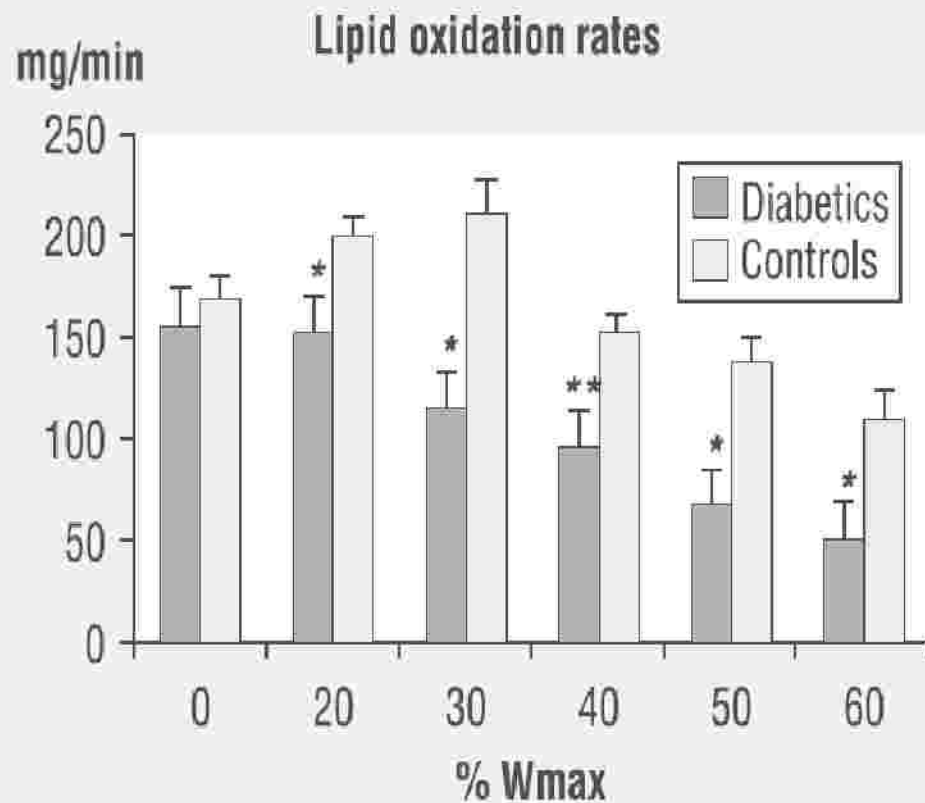
# CONTRIBUTO DEL GLUCOSIO E DEGLI FFA COME FONTE ENERGETICA NELL' ESERCIZIO IN RAPPORTO ALLA INTENSITA'



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**

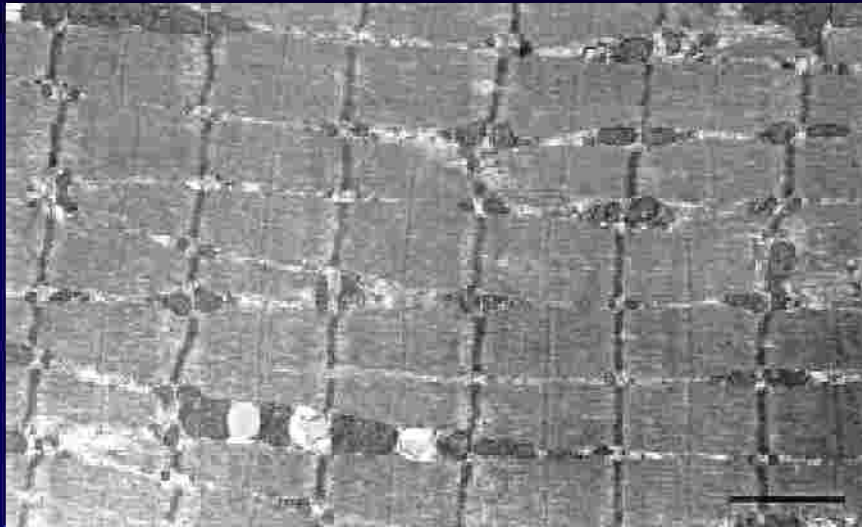
(Ghanassia et al, Diabetes Metab 2006)

## Respiratory quotient

**Diabetic subjects      Control subjects**

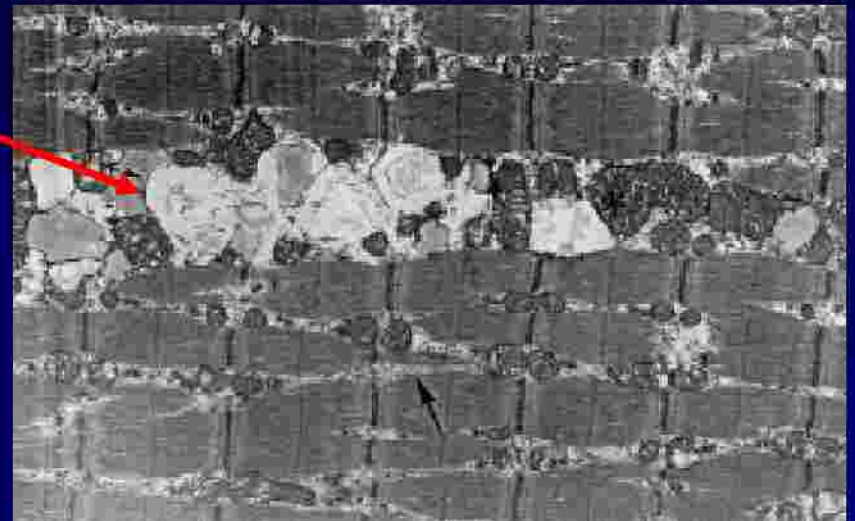
	<b>Diabetic subjects</b>	<b>Control subjects</b>
Rest	0.83±0.01	0.83±0.01
20%Wmax	0.9±0.01**	0.85±0.01
30%Wmax	0.94±0.02**	0.9±0.008
40%Wmax	0.95±0.01*	0.92±0.007
50%Wmax	0.99±0.02**	0.94±0.004
60%Wmax	1±0.02**	0.95±0.006

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



normale

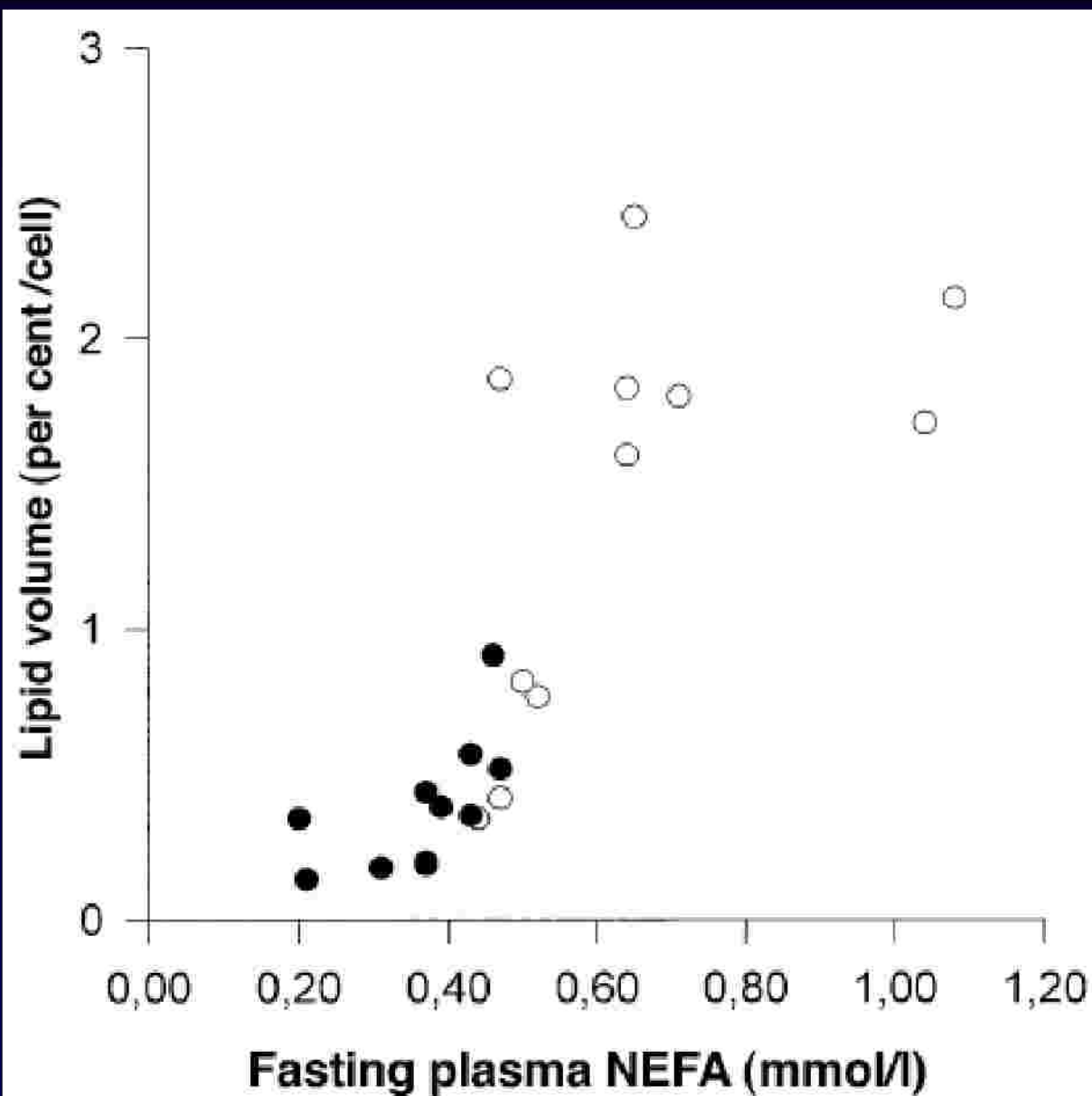
grasso



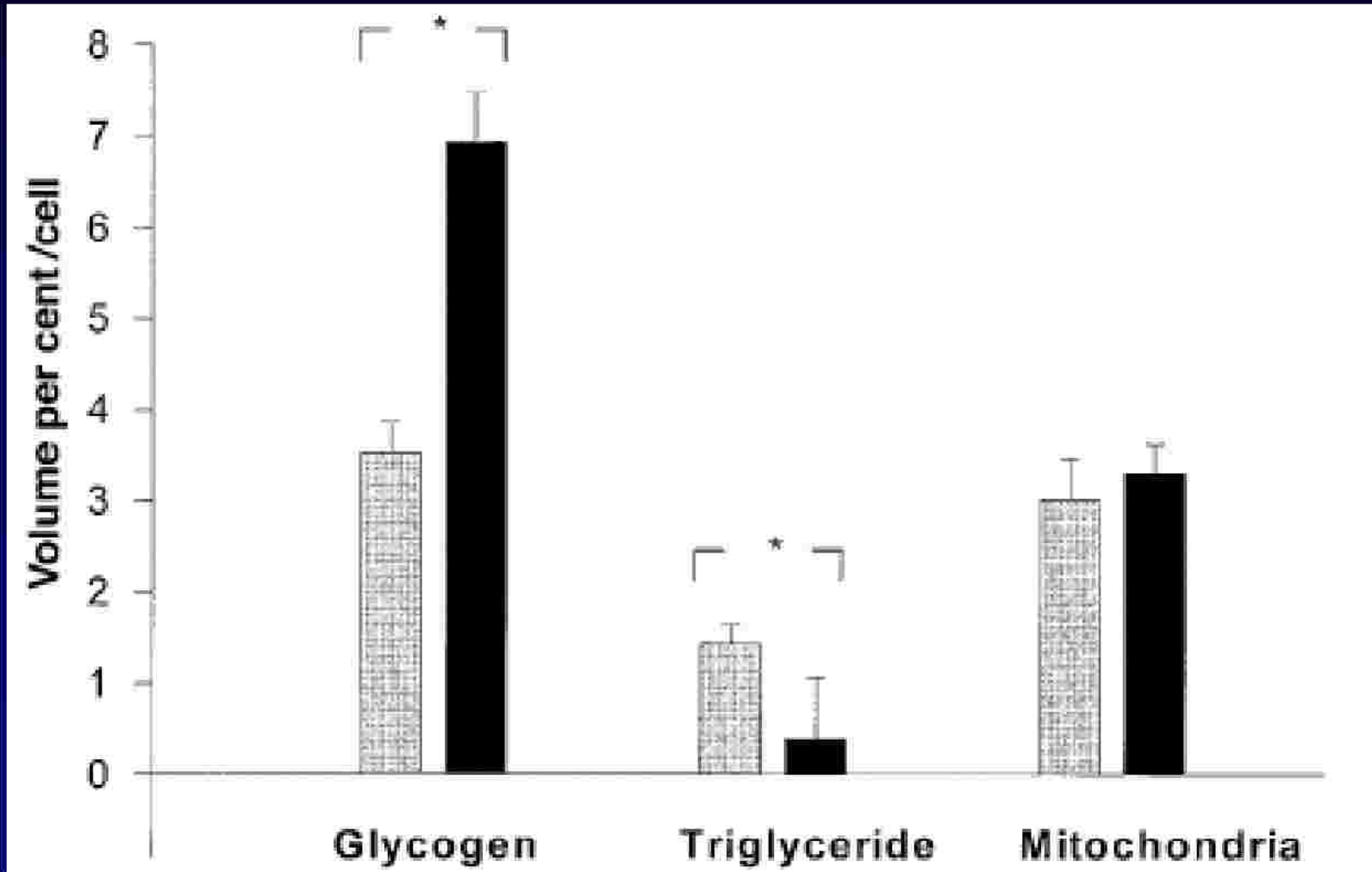
diabete



**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

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

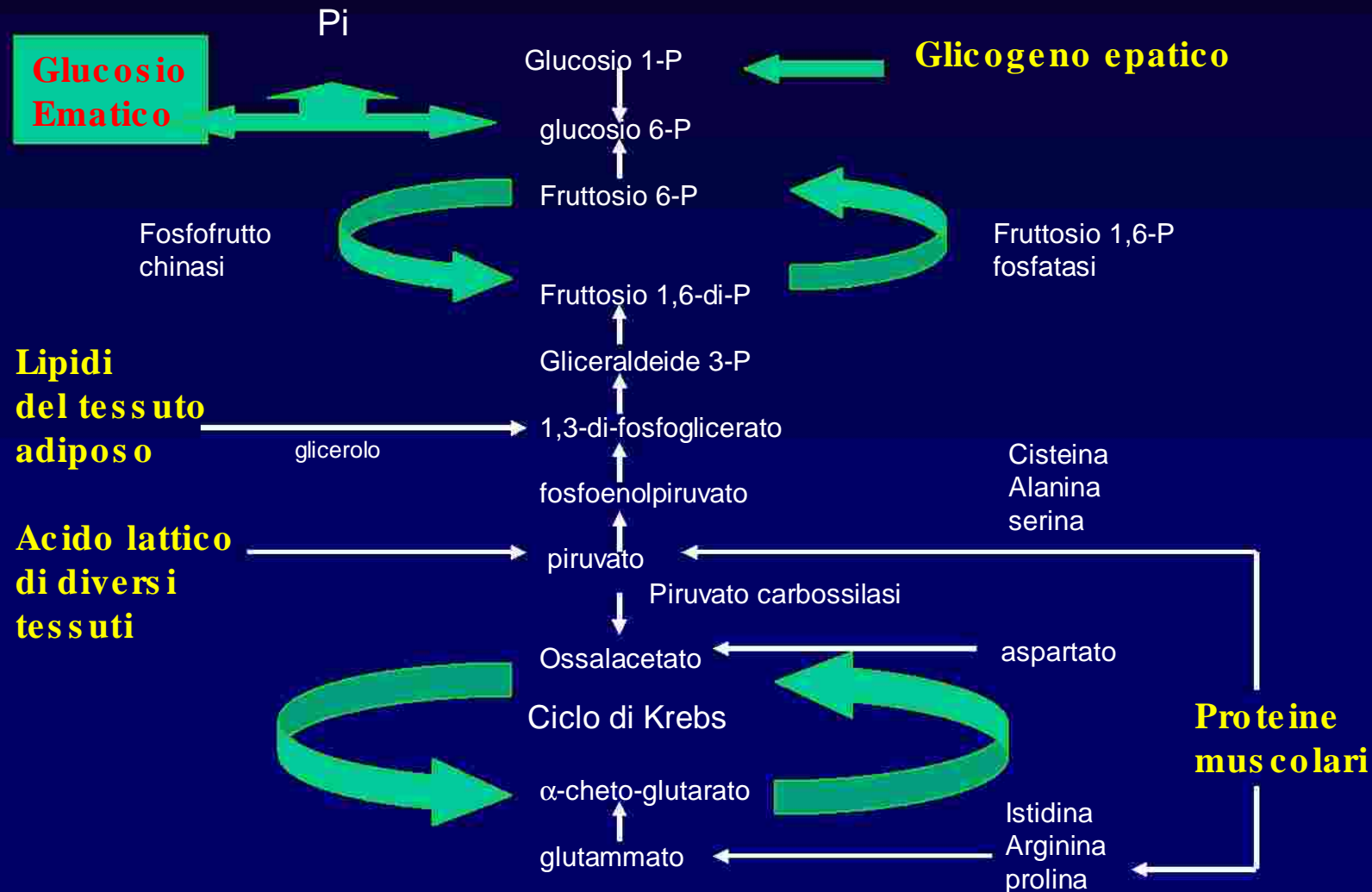
	Type II diabetic subjects		Normoglycaemic obese subjects	
	Basal	Insulin	Basal	Insulin
Glucose infusion (GINF)		3.12 (2.21–4.42)		8.43 (7.06–10.1) <sup>d</sup>
Total glucose disposal (Rd)	3.78 ± 0.24	4.96 ± 0.49 <sup>a</sup>	3.58 ± 0.15	10.35 ± 0.89 <sup>b, d</sup>
Hepatic glucose output	3.66 ± 0.24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

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

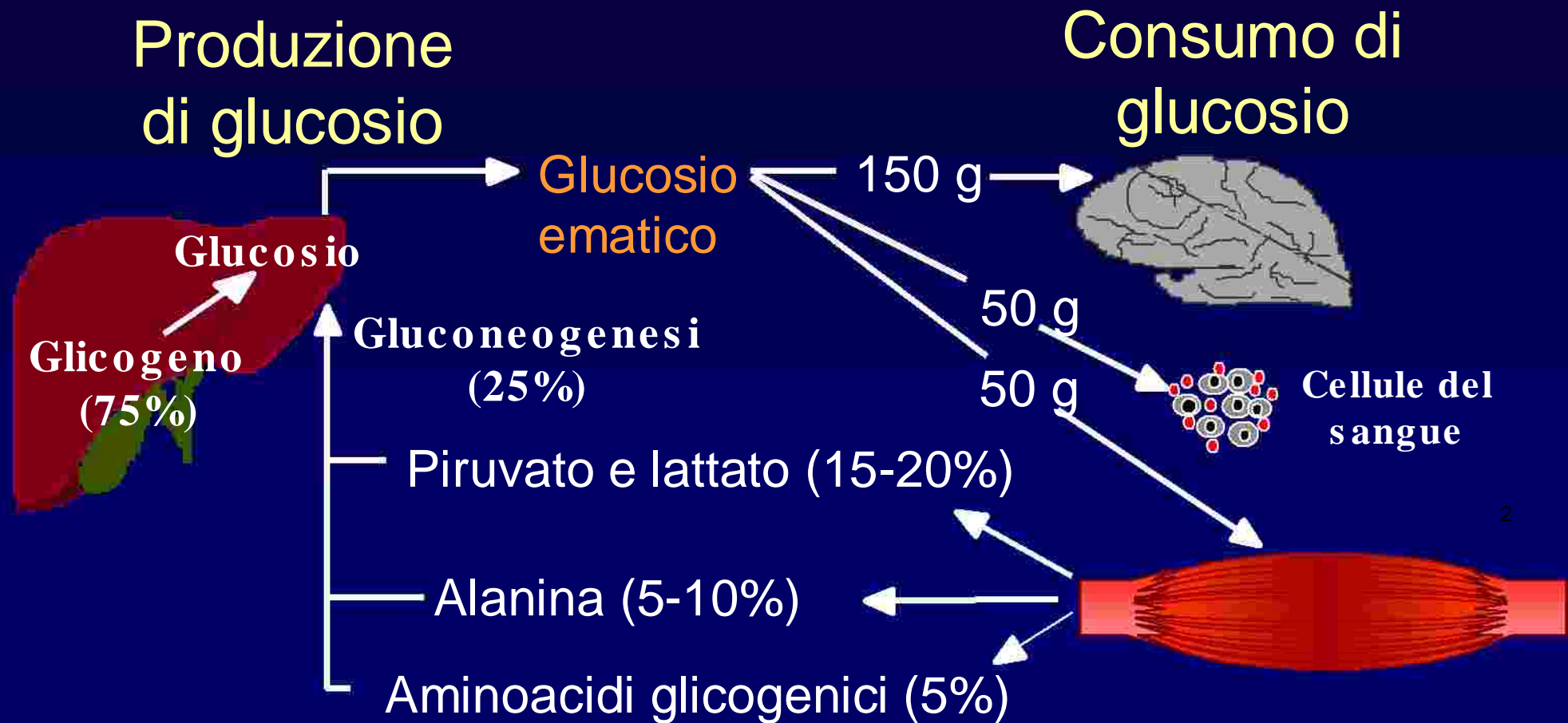
Indices of insulin sensitivity are expressed as  $\mu l \cdot min^{-1} \cdot kg \text{ ffm}^{-1}$  per pmol/l

<sup>a</sup>  $p < 0.05$  vs basal values, <sup>b</sup>  $p < 0.001$  vs basal values, <sup>c</sup>  $p < 0.05$  vs diabetic subjects, <sup>d</sup>  $p < 0.001$  vs diabetic subjects

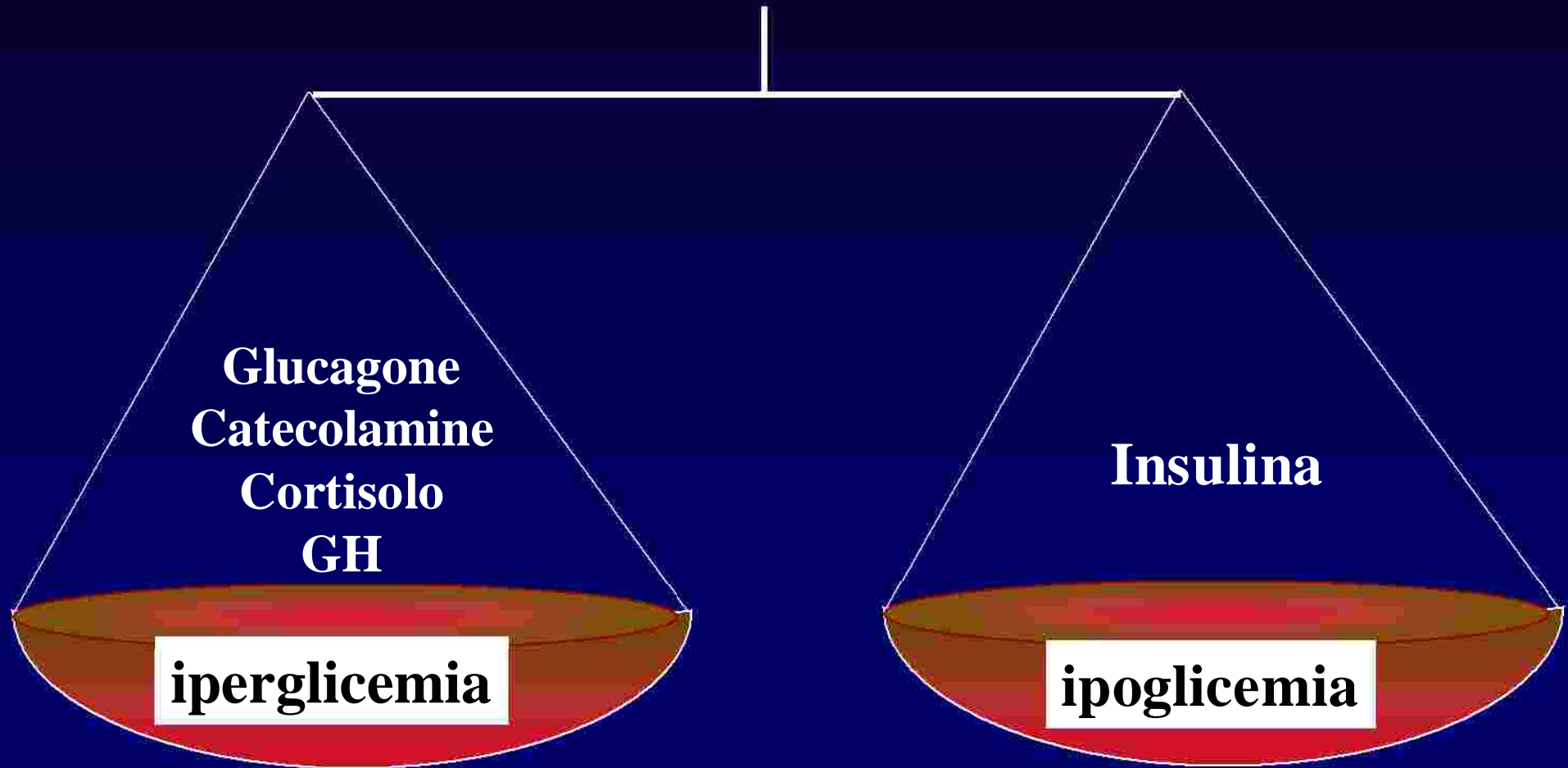
# Produzione epatica di glucosio nei periodi di digiuno



# BILANCIO DEL GLUCOSIO NELL'UOMO A DIGIUNO E A RIPOSO



# 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

# 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 $\geq 126$ Digiuno $< 126$ ma 2-h OGTT $\geq 200$
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

# DIABETE MELLITO

## Tipo 1 :

carezza assoluta di insulina

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

## Tipo 2 :

carezza relativa + inefficacia dell'insulina (insulinoresistenza)

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

# CLASSIFICAZIONE DEL DIABETE MELLITO

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

# CLASSIFICAZIONE DEL DIABETE MELLITO

## Diabete Tipo 1

A. Autoimmune

B. Idiopatico

## Diabete Tipo 2

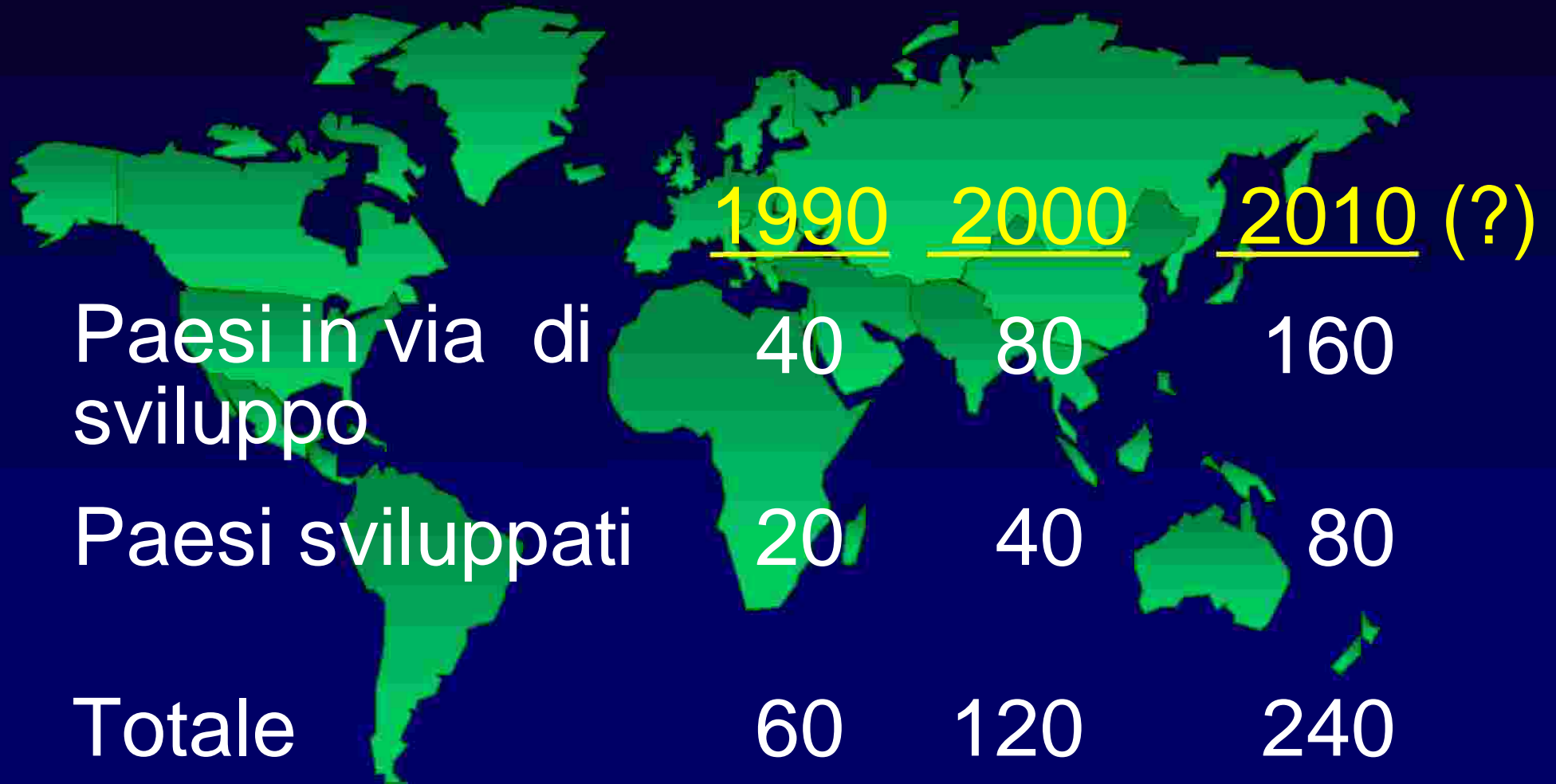
Include forme con predominante insulino-resistenza e modesta insulino-deficienza e forme con predominante difetto di secrezione insulinica (con o senza insulino-resistenza)

# 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)

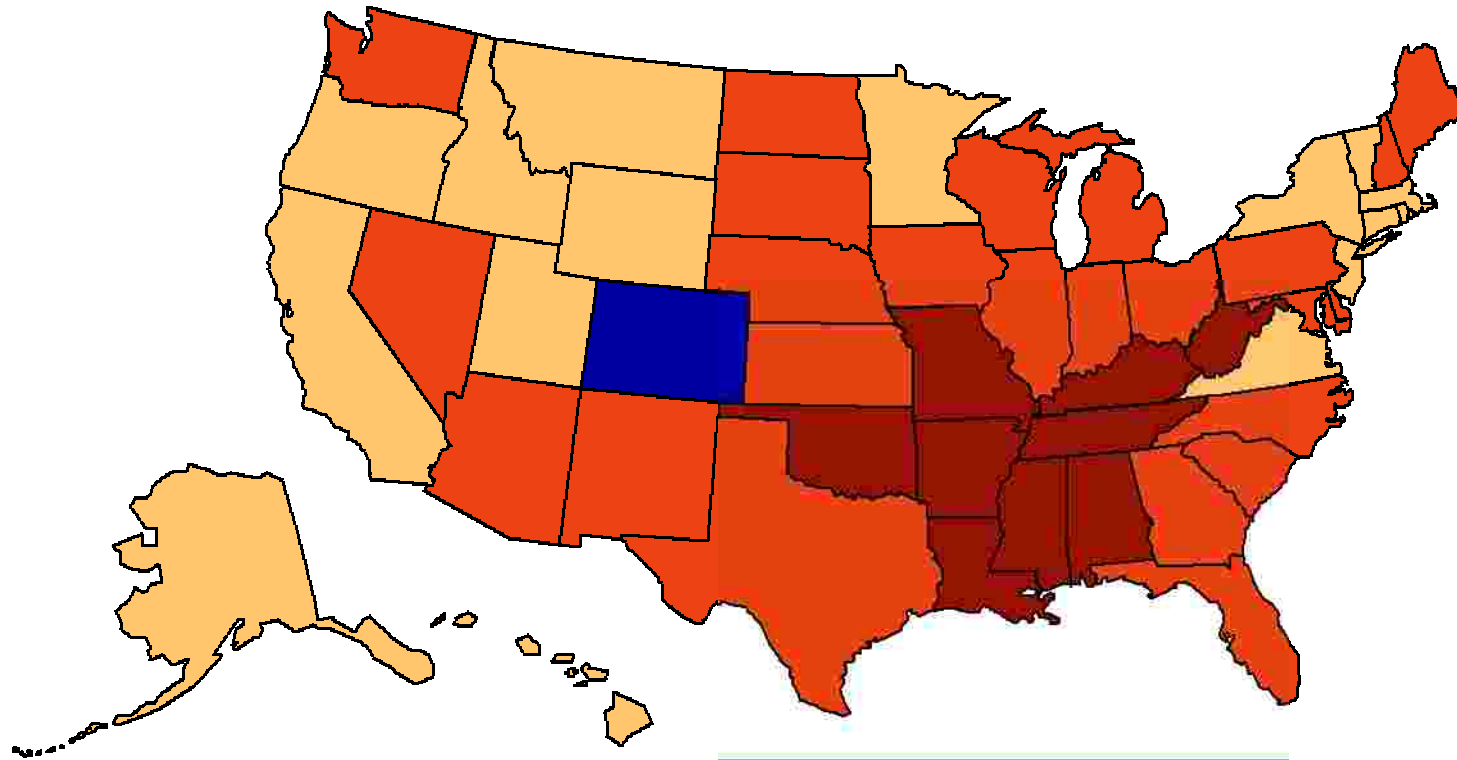
# Diabetici (milioni)



# Obesity Trends\* Among U.S. Adults

## BRFSS, 2009

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



No data

<10%

10%-14%

15%-19%

20%-24%

25%-29%

≥30%



Source: CDC Behavioral Risk Factor Surveillance System.

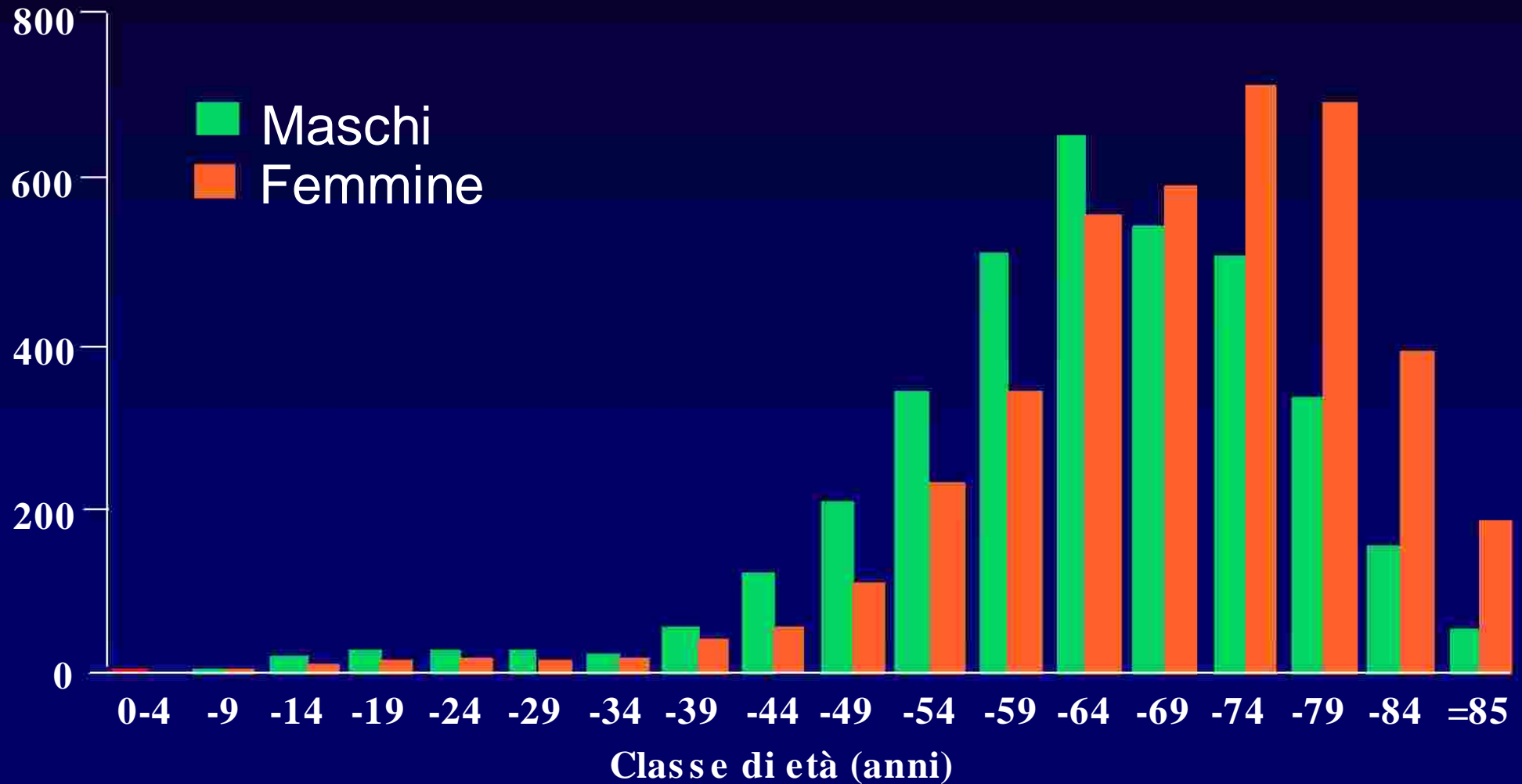


**RAPPORTO**  
**DIABETE NOTO/DIABETE IGNOTO**  
**IN ITALIA**  
(Studi con OGTT)

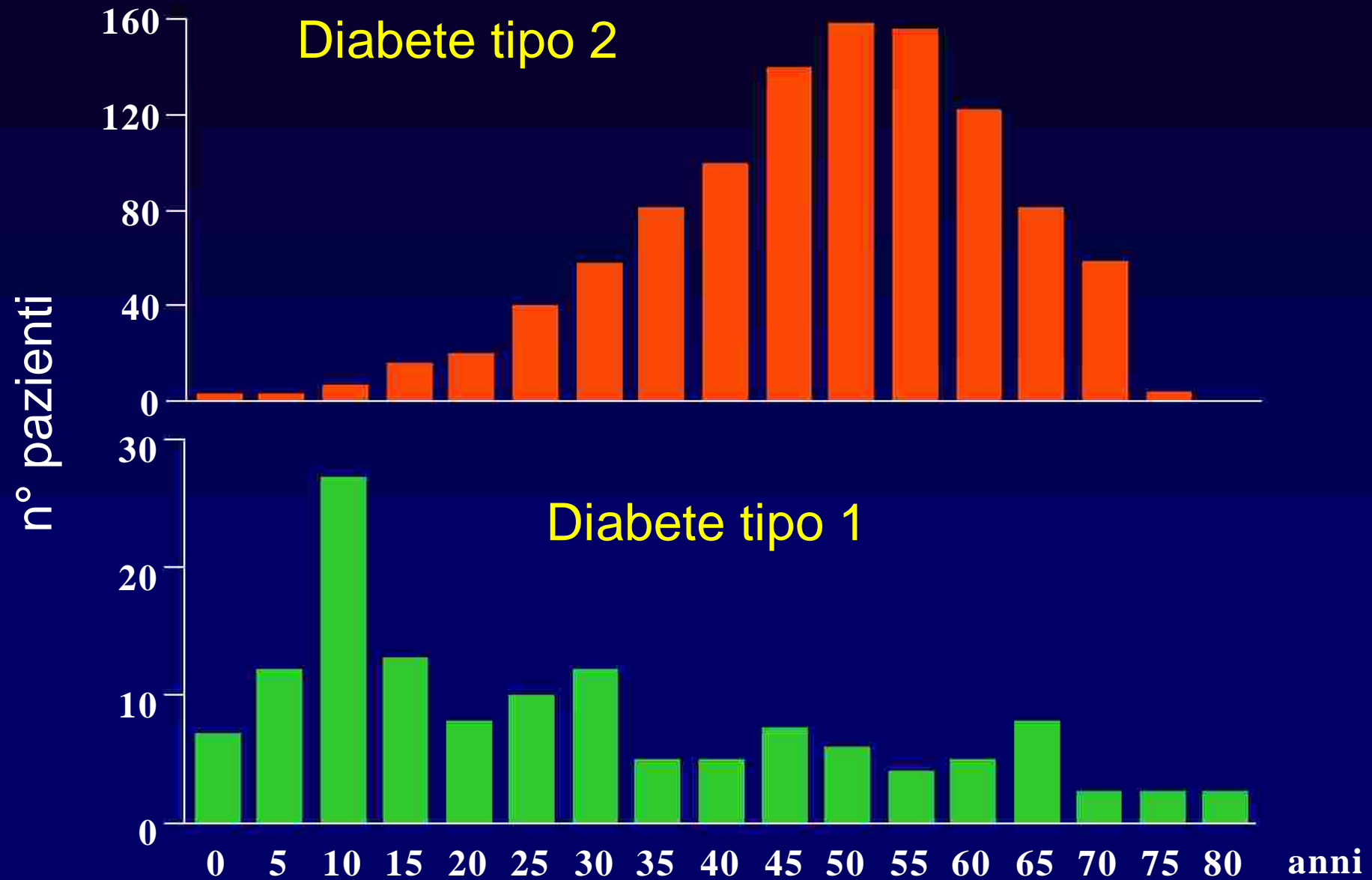
Circa 1 caso ignoto ogni 2 noti

# 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



# PREVALENZA DEL DIABETE IN RAPPORTO ALL'ETA'

- La prevalenza del diabete nella popolazione generale è intorno al 3-5%
- Supera il 10% nei soggetti con oltre 65 anni
- Sale fino al 20% se questi soggetti sono sottoposti sistematicamente ad un OGTT

# DIABETE TIPO 1 O INSULINO-DIPENDENTE

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

# DIABETE TIPO 2 O NON INSULINO-DIPENDENTE

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

# GENETICA DEL DIABETE TIPO 2

## Studi sui gemelli

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

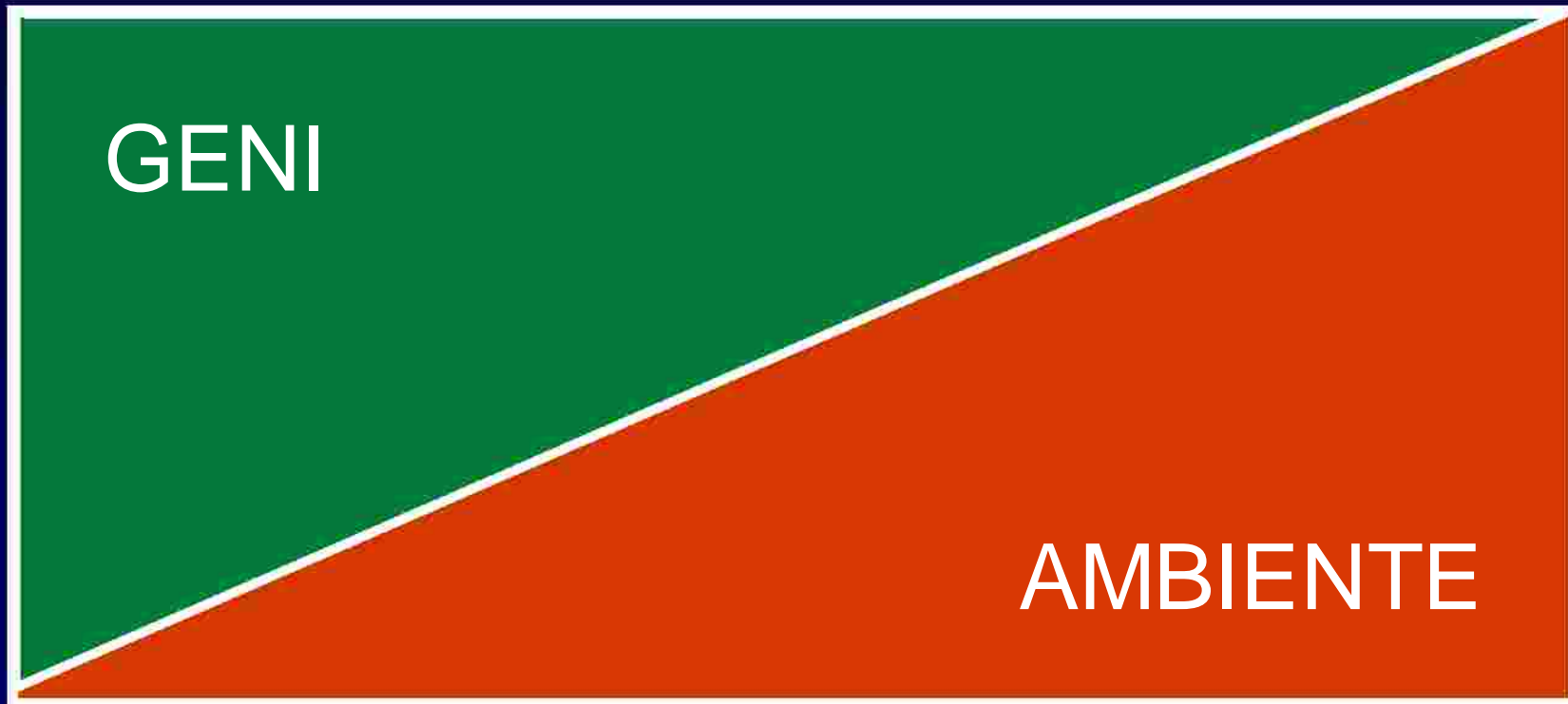
## Studi sulle famiglie

- 25% dei diabetici ha un familiare diabetico
- Sviluppano il diabete tipo 2:
  - 15% dei figli di un genitore diabetico
  - 50% dei figli di 2 genitori diabetici
  - 15% dei fratelli di 1 diabetico

Nessuna correlazione coi geni del sistema HLA

# DIABETE TIPO 2

Patogenesi





# ALTERAZIONI ALLA BASE DEL DIABETE TIPO 2

Insulinoresistenza

deficit  $\beta$ -cellulare



DIABETE TIPO 2

# INSULINORESISTENZA

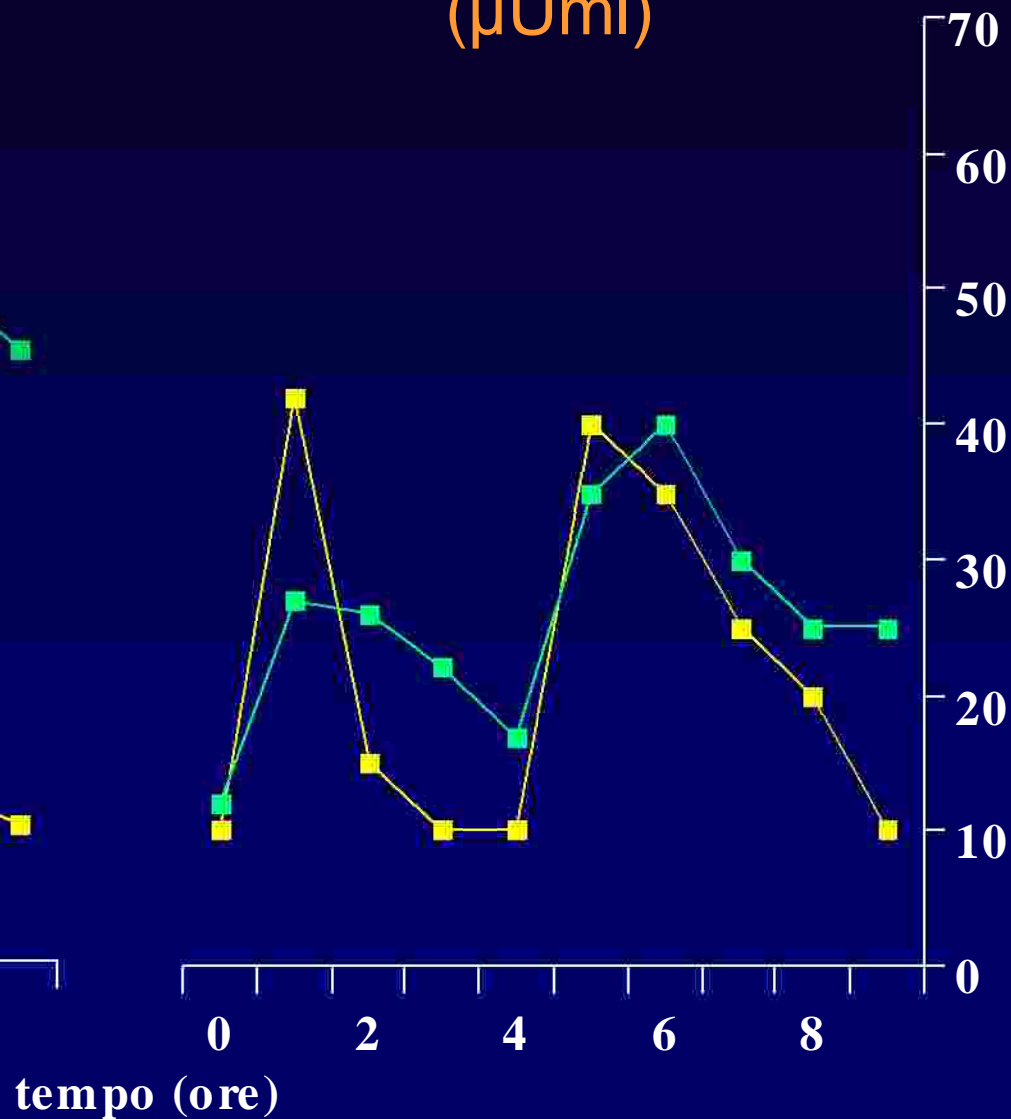
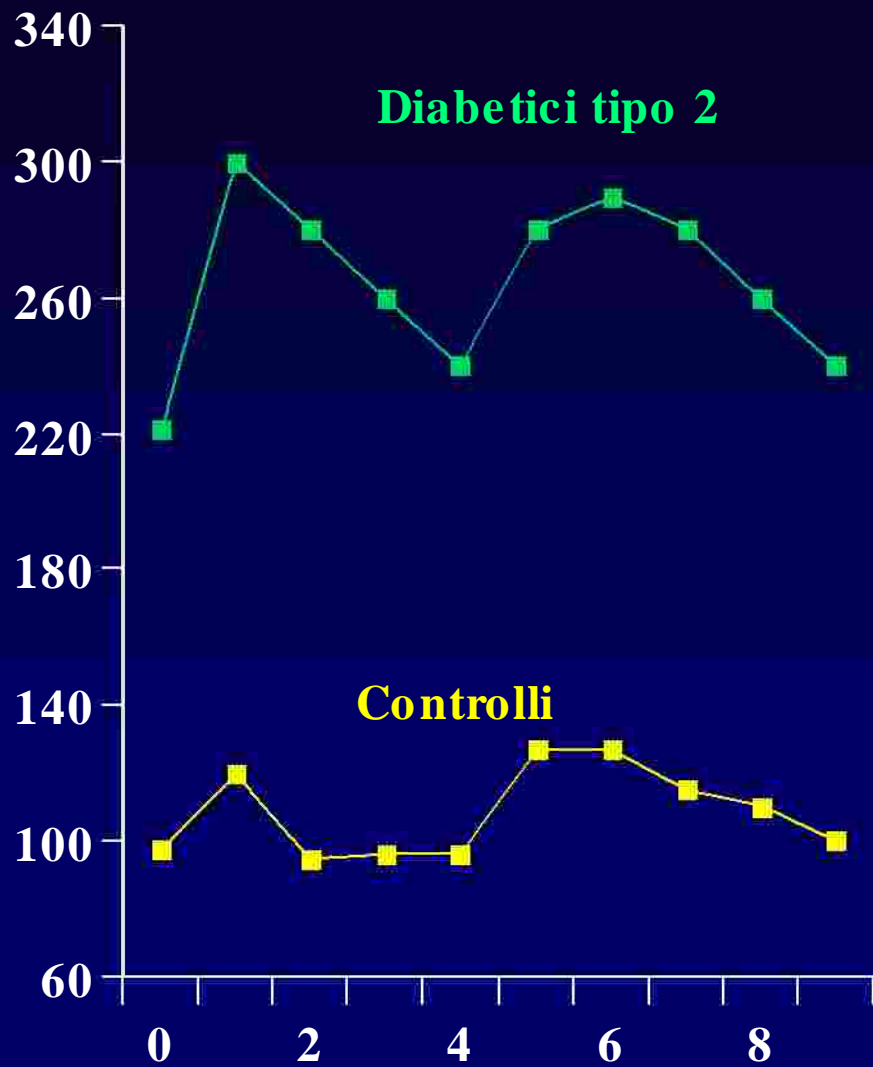
Condizione clinica in cui l'insulina esercita un effetto biologico inferiore al normale

## GLICEMIA (mg/dl)

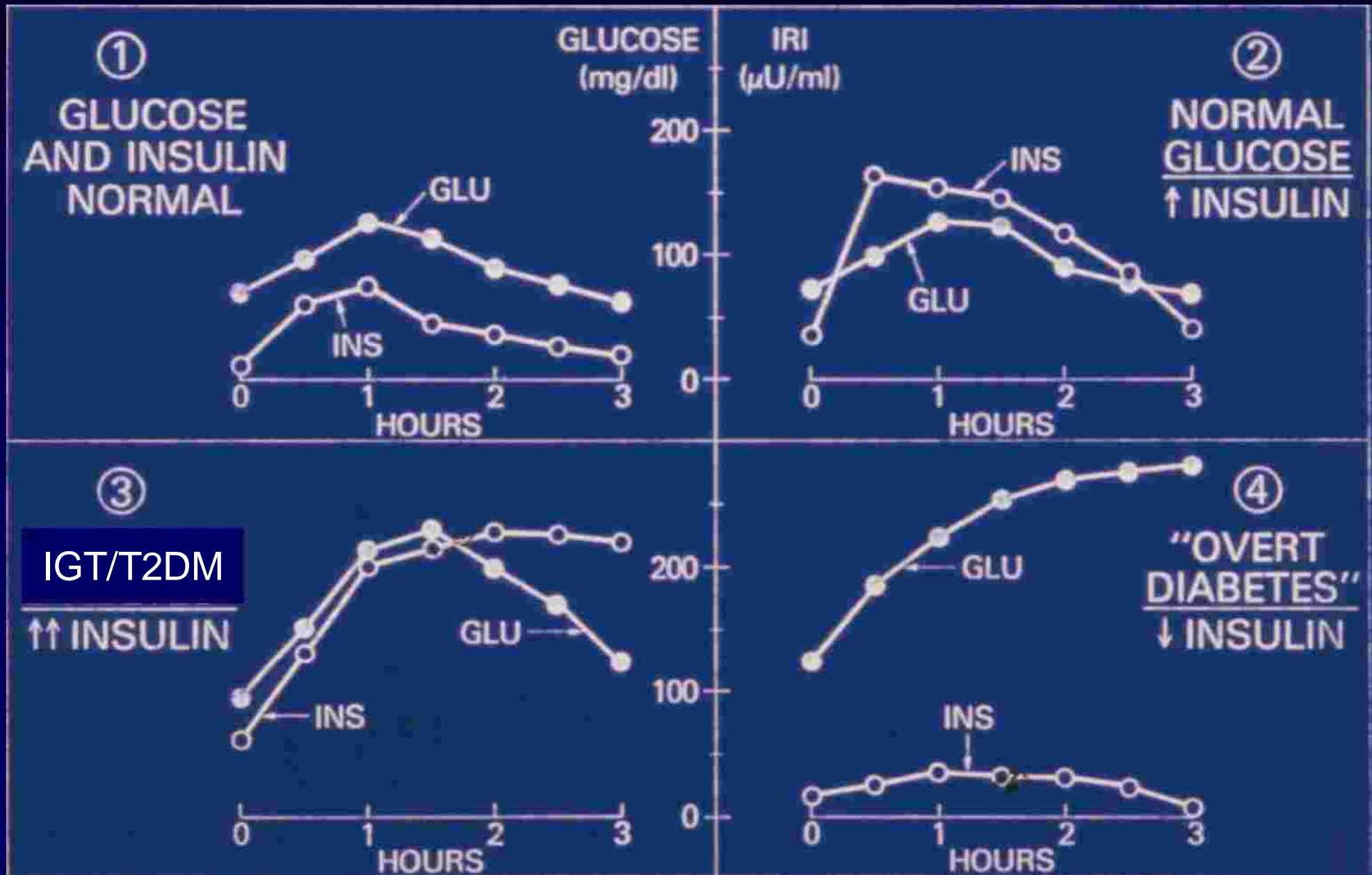
## INSULINEMIA ( $\mu$ U/ml)

Diabetici tipo 2

Controlli

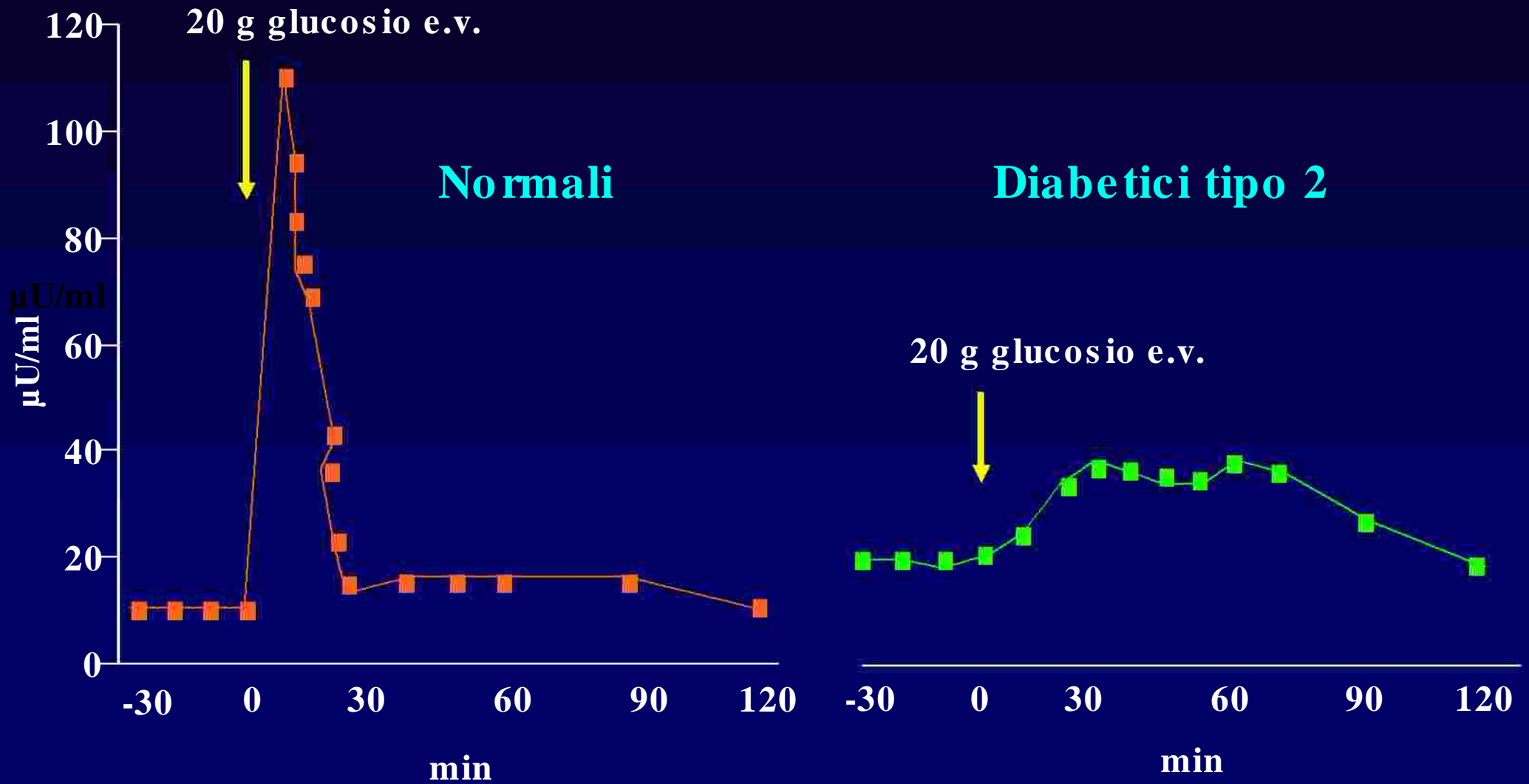


# Tolleranza glucidica e insulinoresistenza



# RISPOSTA INSULINEMICA AL GLUCOSIO E.V.

(Pfeiffer et al, 1981)

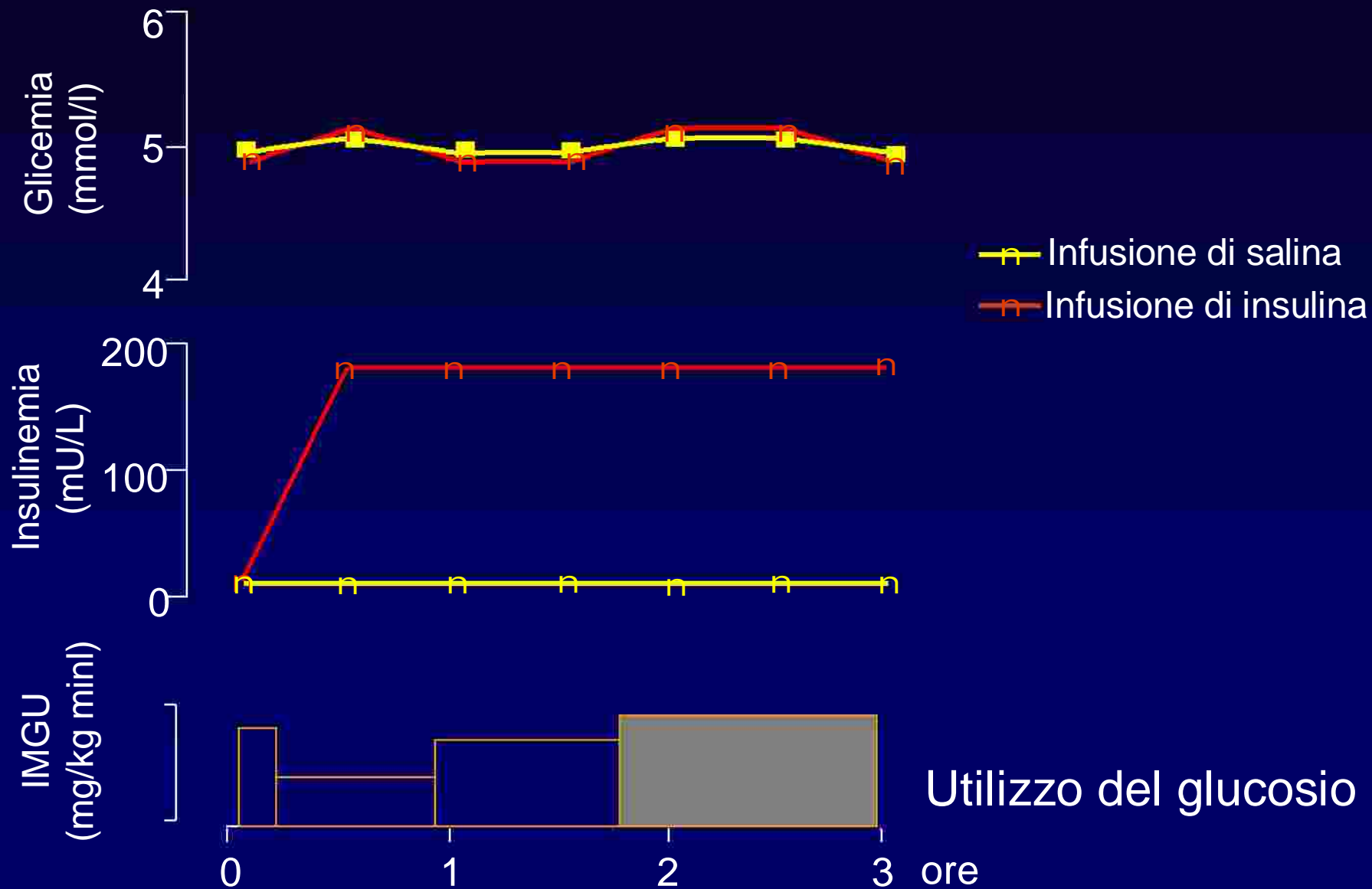


# METODI PER MISURARE L'INSULINORESISTENZA

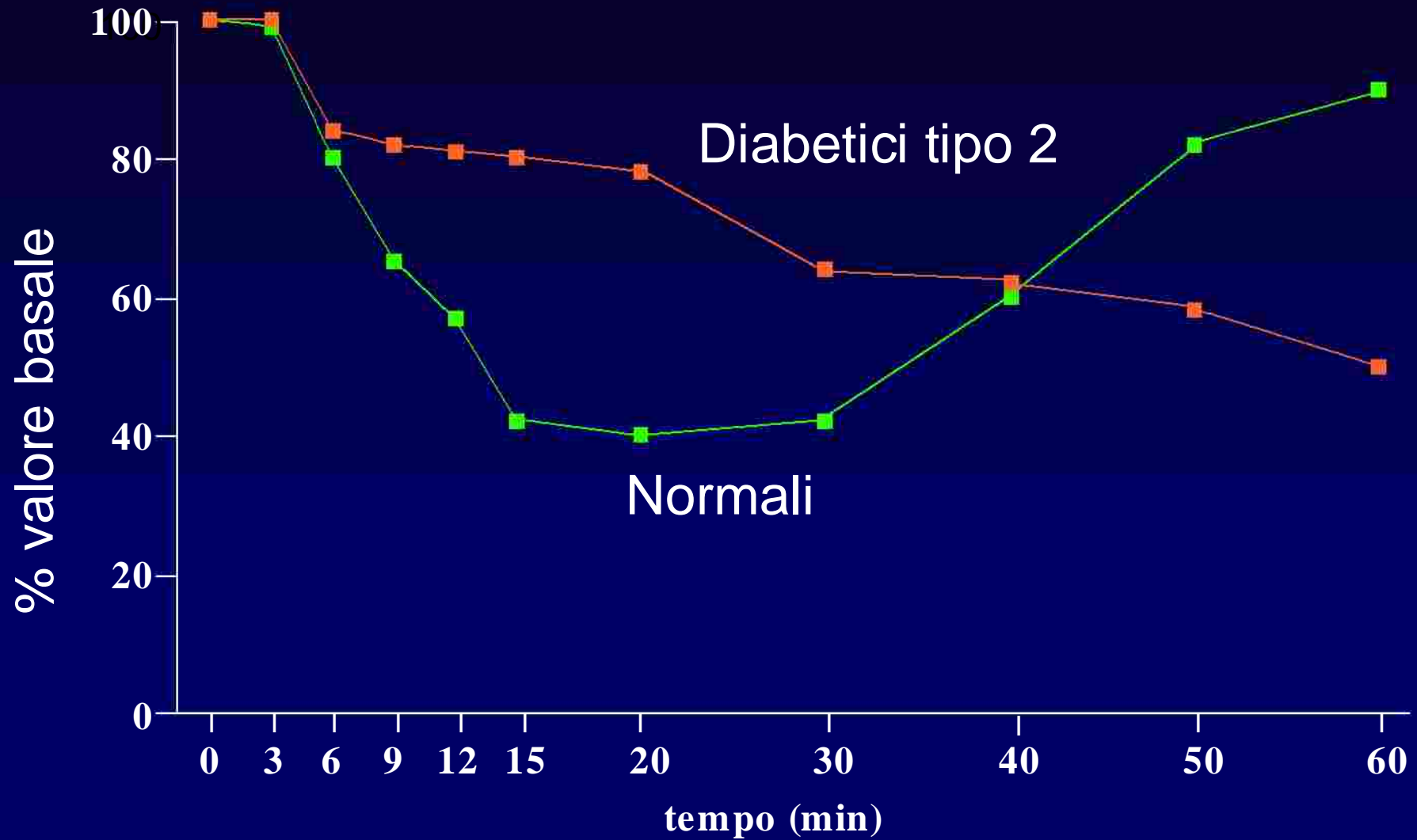
---

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

# PRINCIPALI CARATTERISTICHE DIFFERENZIALI DEL DIABETE TIPO 1 E DEL DIABETE TIPO 2

## Diabete tipo 1:

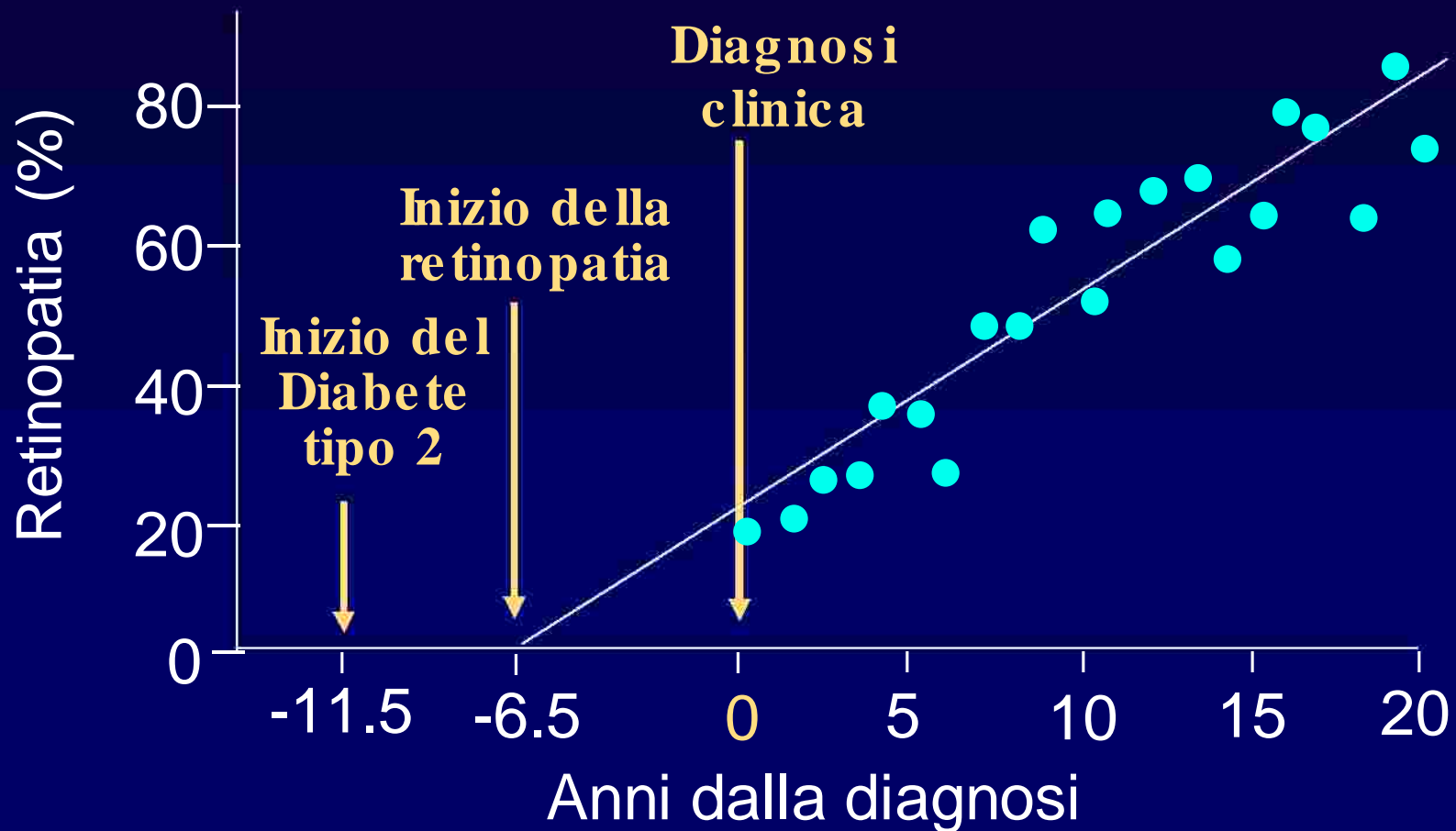
- Esordio quasi sempre improvviso, con sintomi di iperglicemia/acidosi
- Complicanze croniche non prima di 5 anni
- Peso corporeo spesso normale
- Età in genere giovane (<30 anni)
- Familiarità spesso assente
- Carenza assoluta di insulina (=necessità assoluta di insulina)

## Diabete tipo 2

- Esordio spesso insidioso, senza sintomi
- Complicanze talora già alla diagnosi
- Obesità frequente
- Età in genere avanzata (>40 anni)
- Familiarità spesso presente
- Carenza relativa di insulina (=non necessità assoluta di insulina)

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)



# COMPLICANZE ACUTE DEL DIABETE

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

# COMPLICANZE CRONICHE DEL DIABETE

## Microangiopatia

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

## Neuropatia

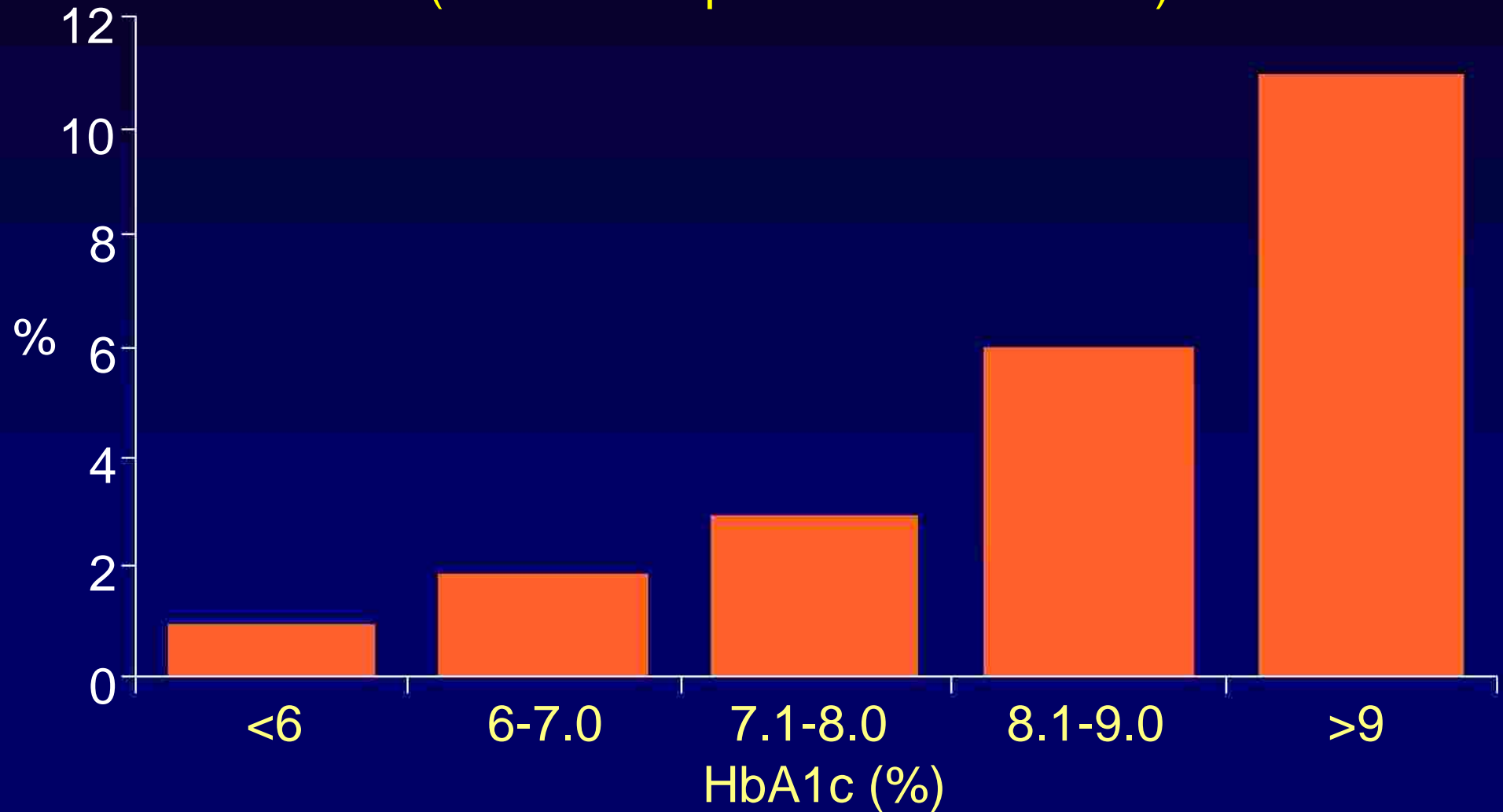
- sensitiva (dolori e perdita di sensibilità)
- motoria (paralisi, atrofia muscolare)
- autonoma (gastroparesi, impotenza, vescica paralitica, ipotensione ortostatica, aritmie cardiache, morte improvvisa, piede diabetico, etc.)

## Macroangiopatia

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

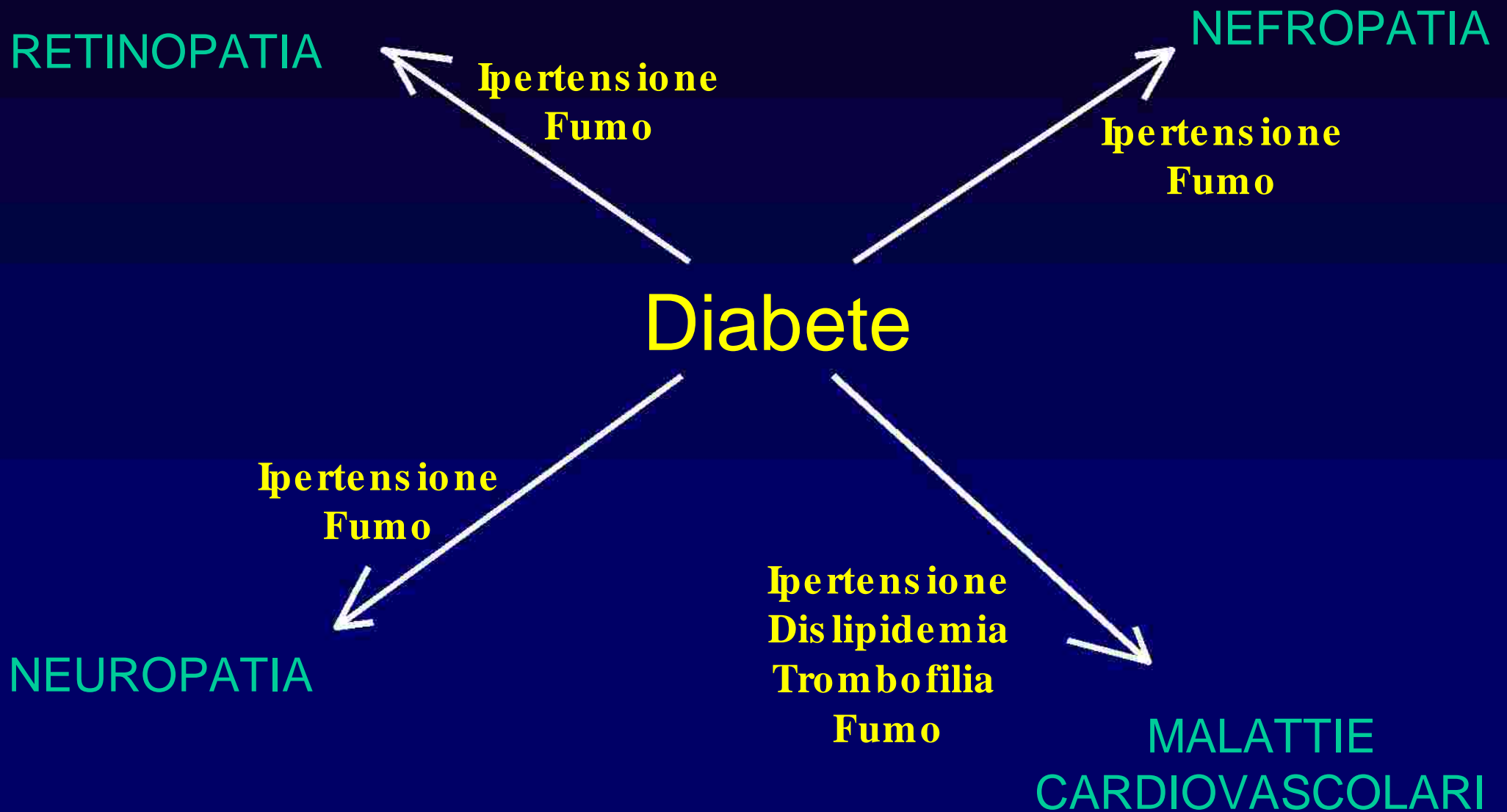
La gravità e la frequenza delle complicanze croniche del diabete sono proporzionali alla gravità della alterazione metabolica (iperglicemia)

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





# COMPLICANZE CRONICHE DEL DIABETE MELLITO



# PREVALENZA DELLA RETINOPATIA DIABETICA

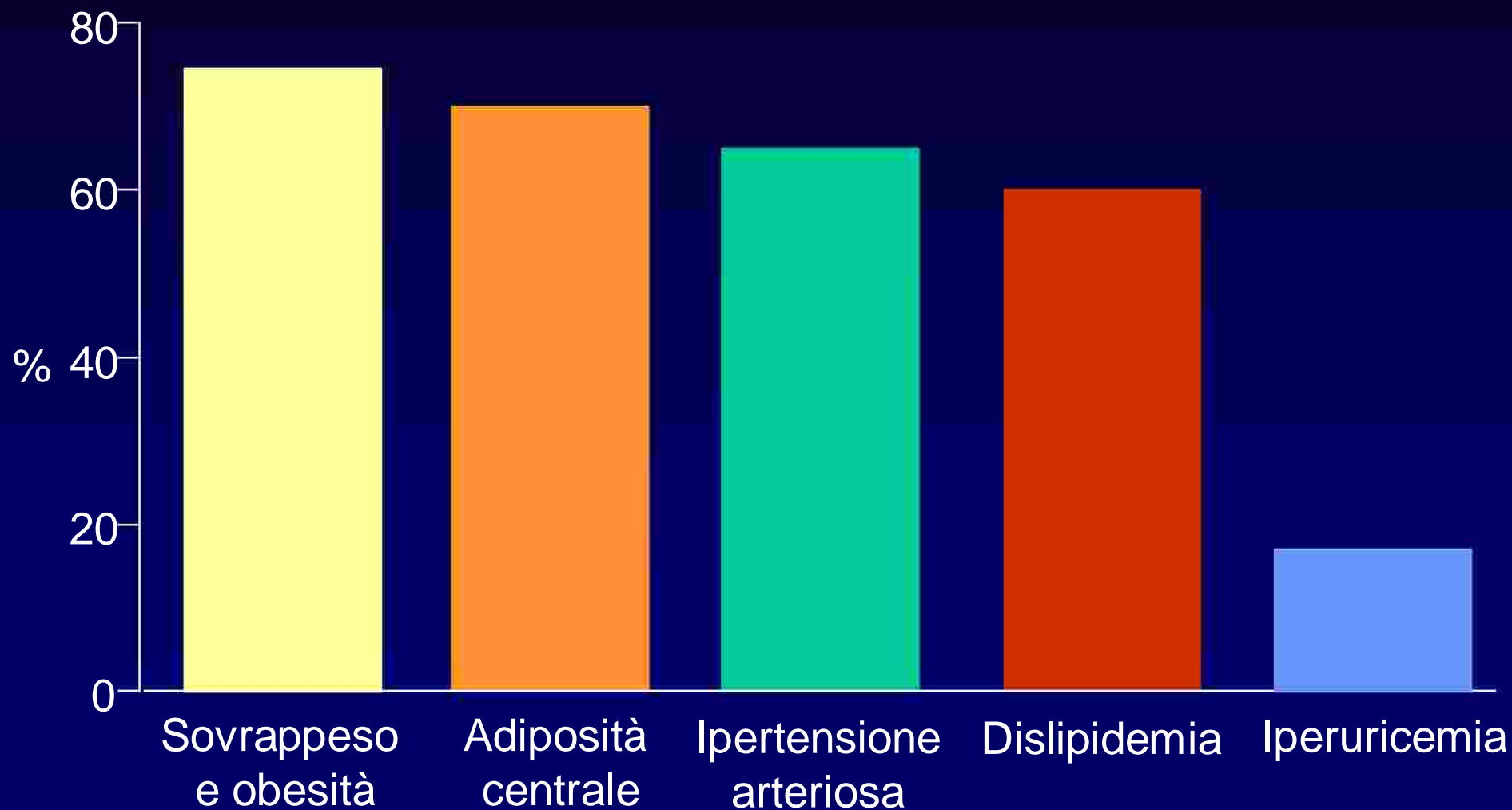
	Alla diagnosi	Dopo 20 anni di malattia	
		Lieve (Background)	Grave (Proliferante)
Tipo 1	0%	45-50%	50-55%
Tipo 2	15-20%	70-80%	15-20%

# RISCHIO DELLA MACROANGIOPATIA NEL DIABETE

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

# PREVALENZA DI DISORDINI METABOLICI NEL DIABETE TIPO 2

(Verona NIDDM Complications Study, n=1780)

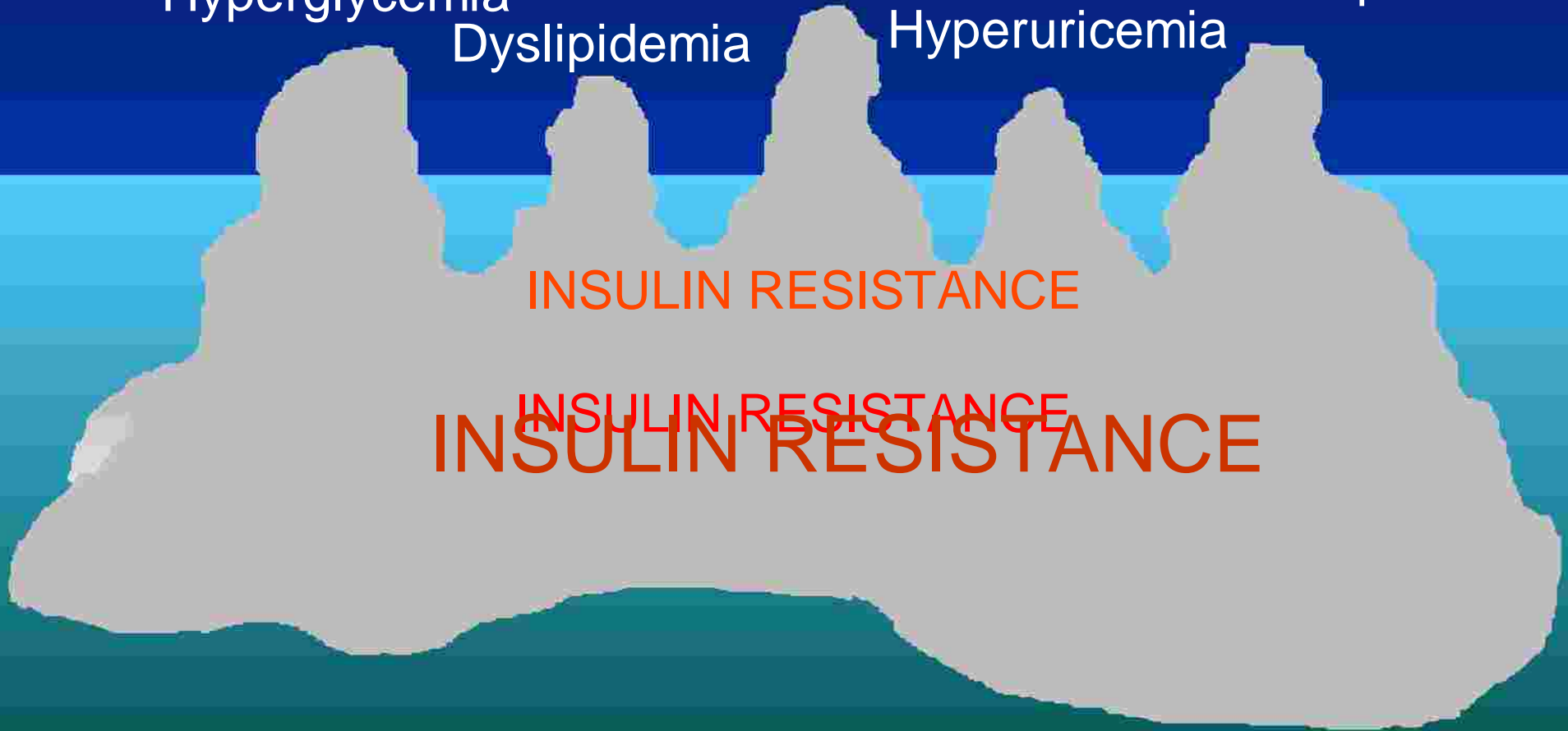


# INSULIN RESISTANCE: THE ORIGIN OF SEVERAL ABNORMALITIES IN TYPE 2 DIABETES AND THE METABOLIC SYNDROME

Hyperglycemia      Hypertension      Thrombophilia  
Dyslipidemia      Hyperuricemia

INSULIN RESISTANCE

INSULIN RESISTANCE  
INSULIN RESISTANCE



**Insulinoresistenza**

**Iperinsulinemia  
compensatoria**

**inadeguata**

**adeguata**

**Diabete tipo 2**

fattori  
favorenti

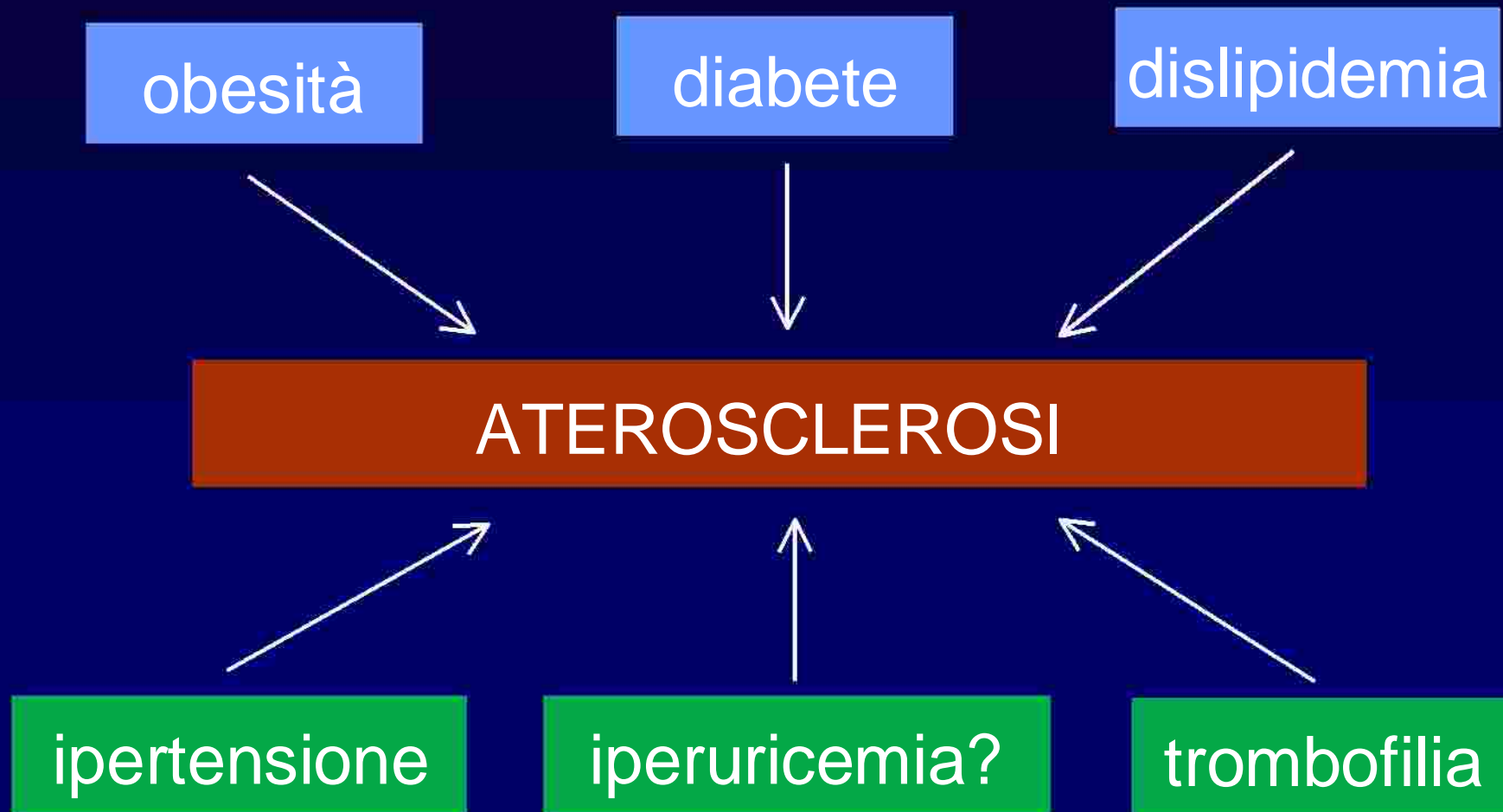
**Sindrome  
dell'insulinoresistenza**

**Rischio  
cardiovascolare**

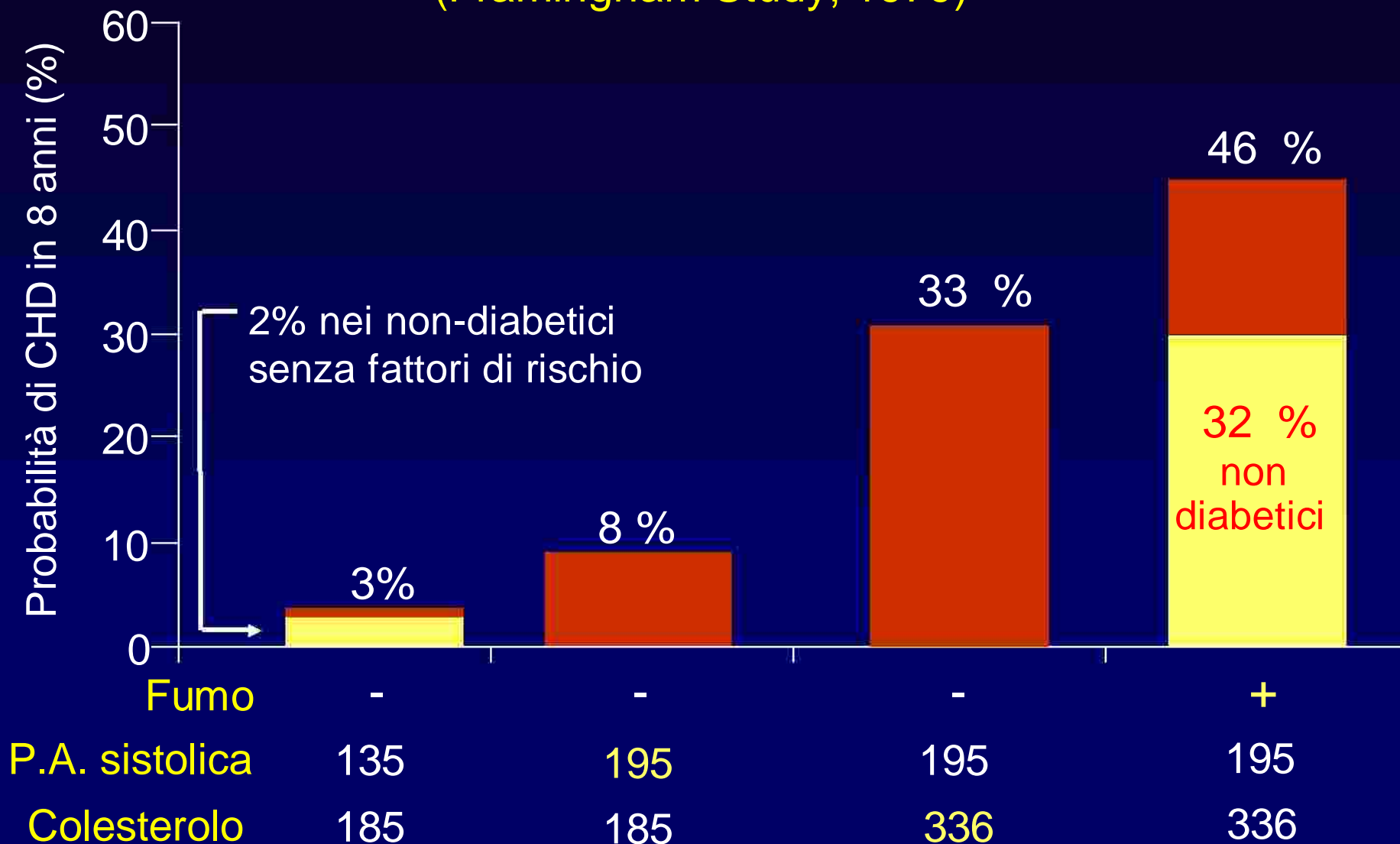
**Complicanze  
microangiopatiche**

**Alterazioni  
metaboliche**

# ATEROSCLEROSI E SINDROME METABOLICA



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





# Criteria Diagnostici della Sindrome Metabolica

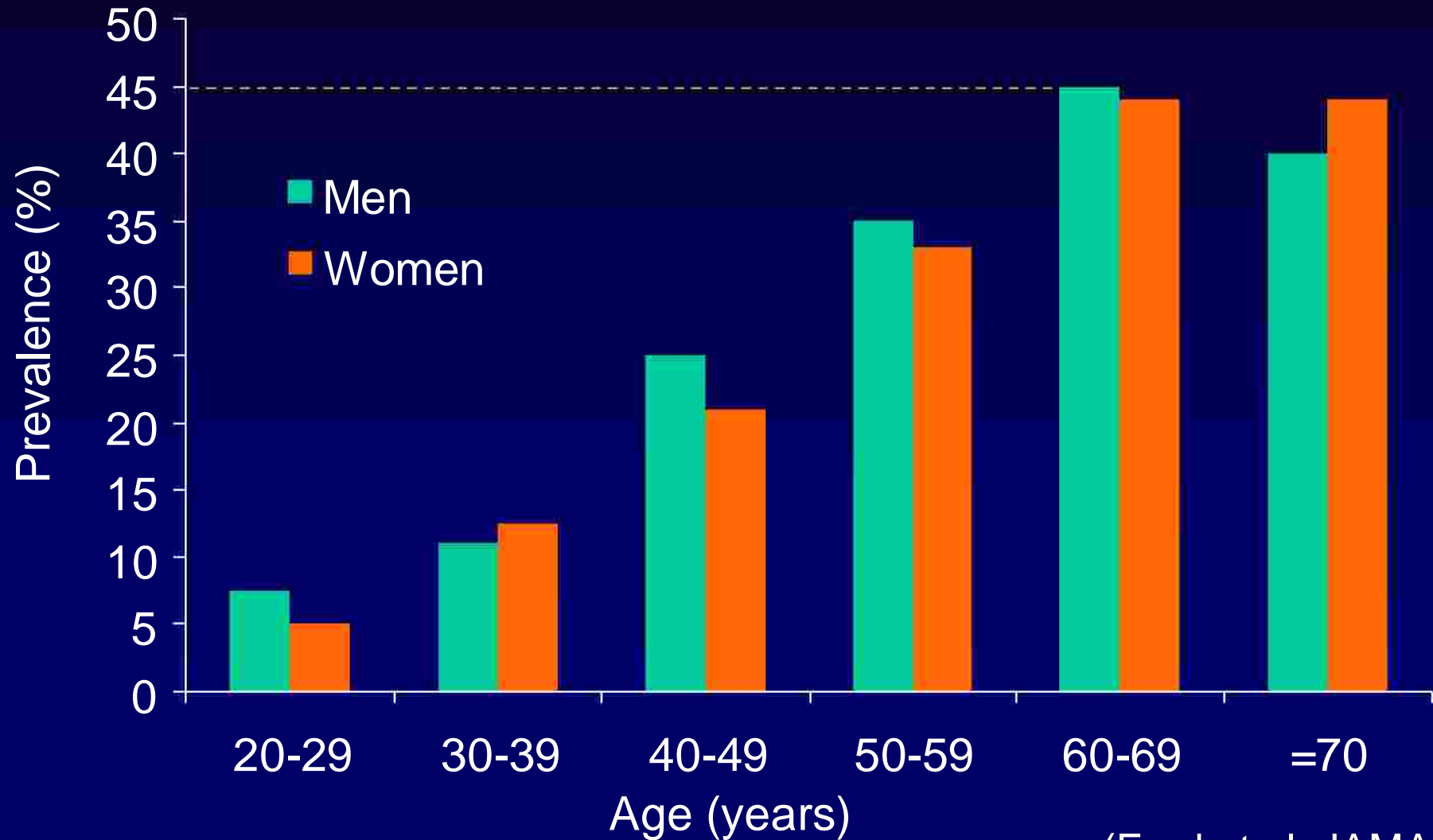
## Revisione IDF 2009 criteri ATP III 2001

Almeno tre alterazioni fra le seguenti:

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

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

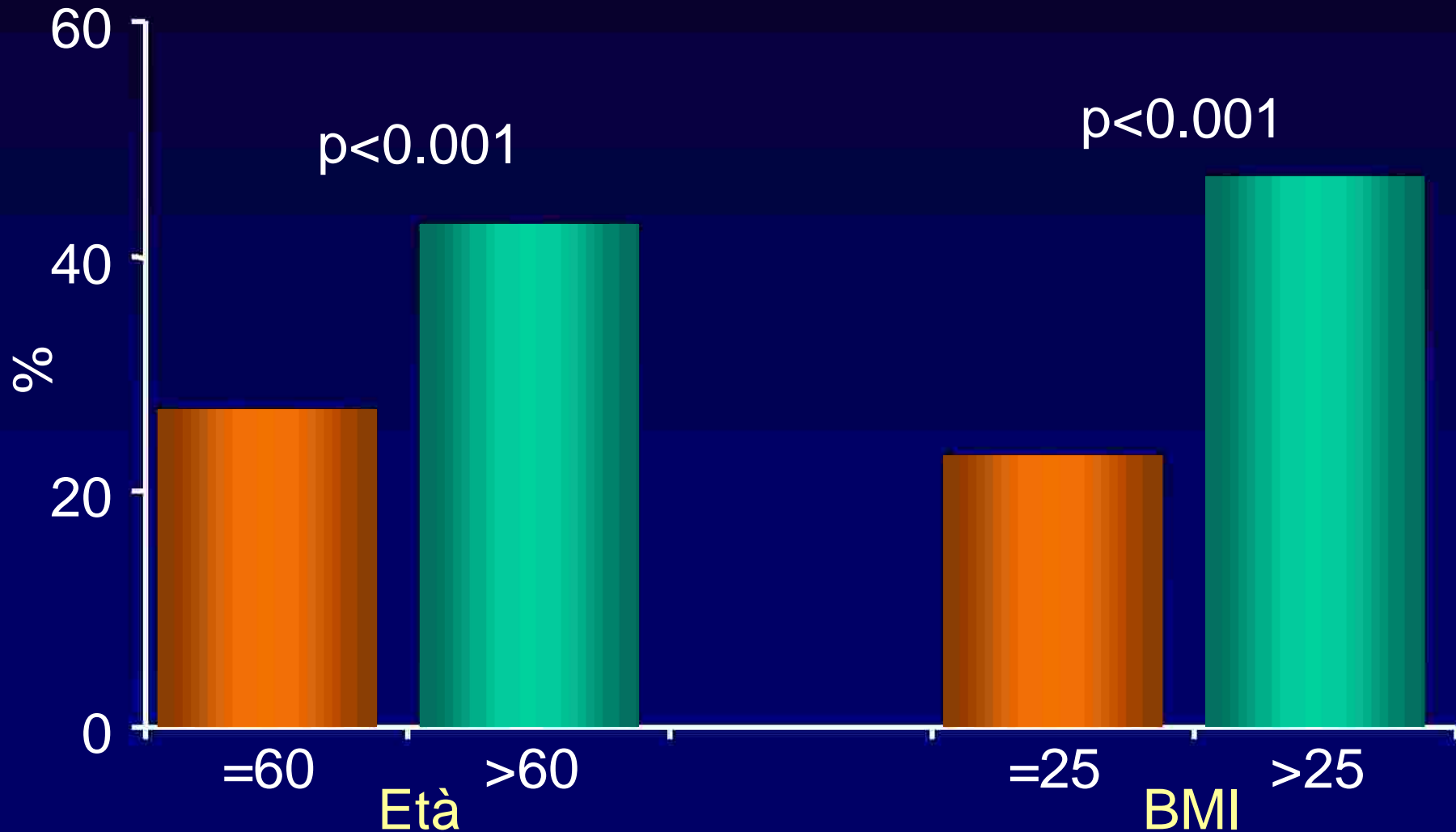
- National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-94 -  
(ATP III report criteria)



(Ford et al, JAMA 2002)

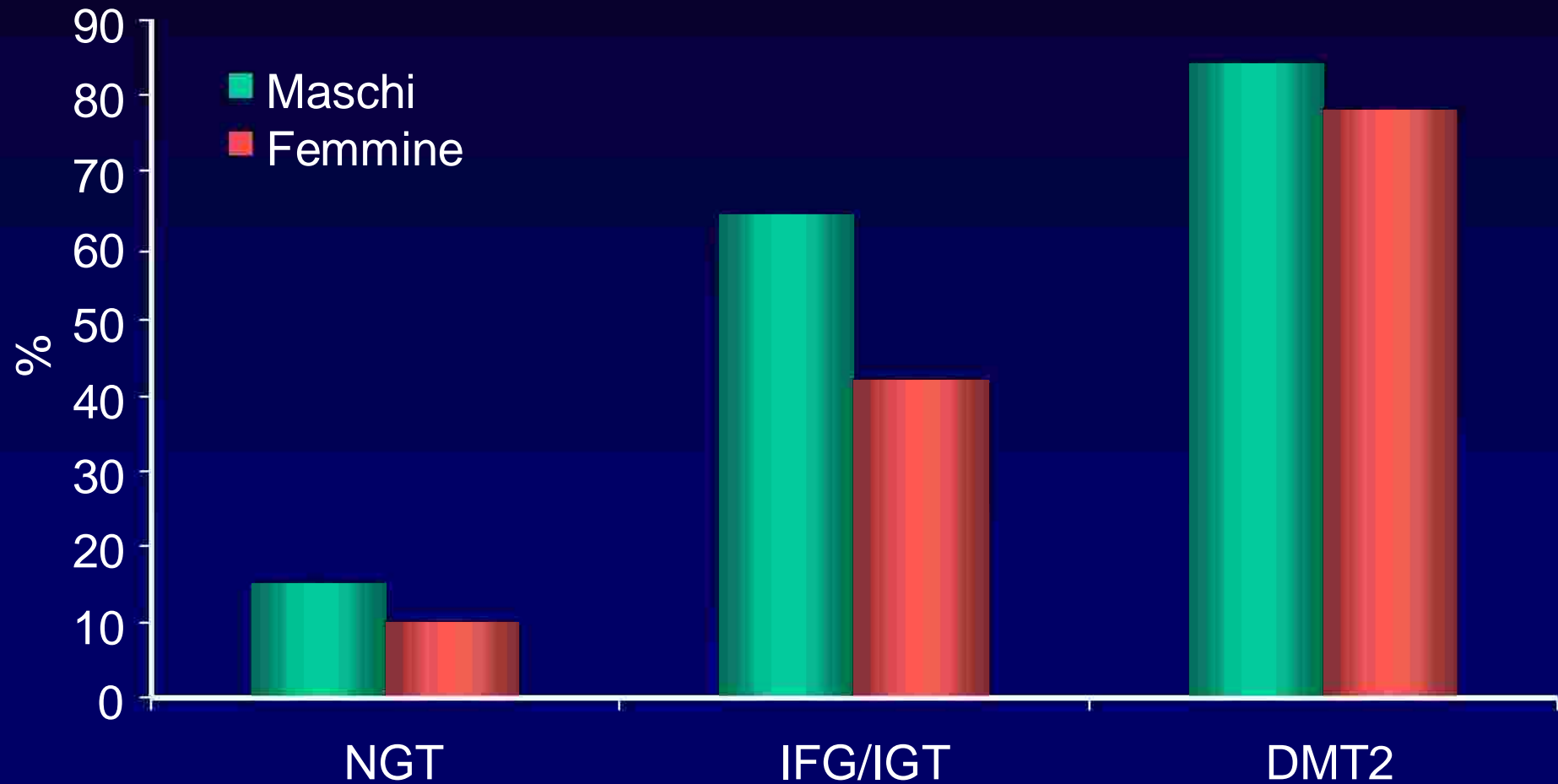
# PREVALENZA DELLA SINDROME METABOLICA IN RELAZIONE ALL'ETA' E AL BMI

(Studio di Brunico, 1990)



# PREVALENZA DELLA SINDROME METABOLICA IN RELAZIONE ALLA TOLLERANZA GLUCIDICA

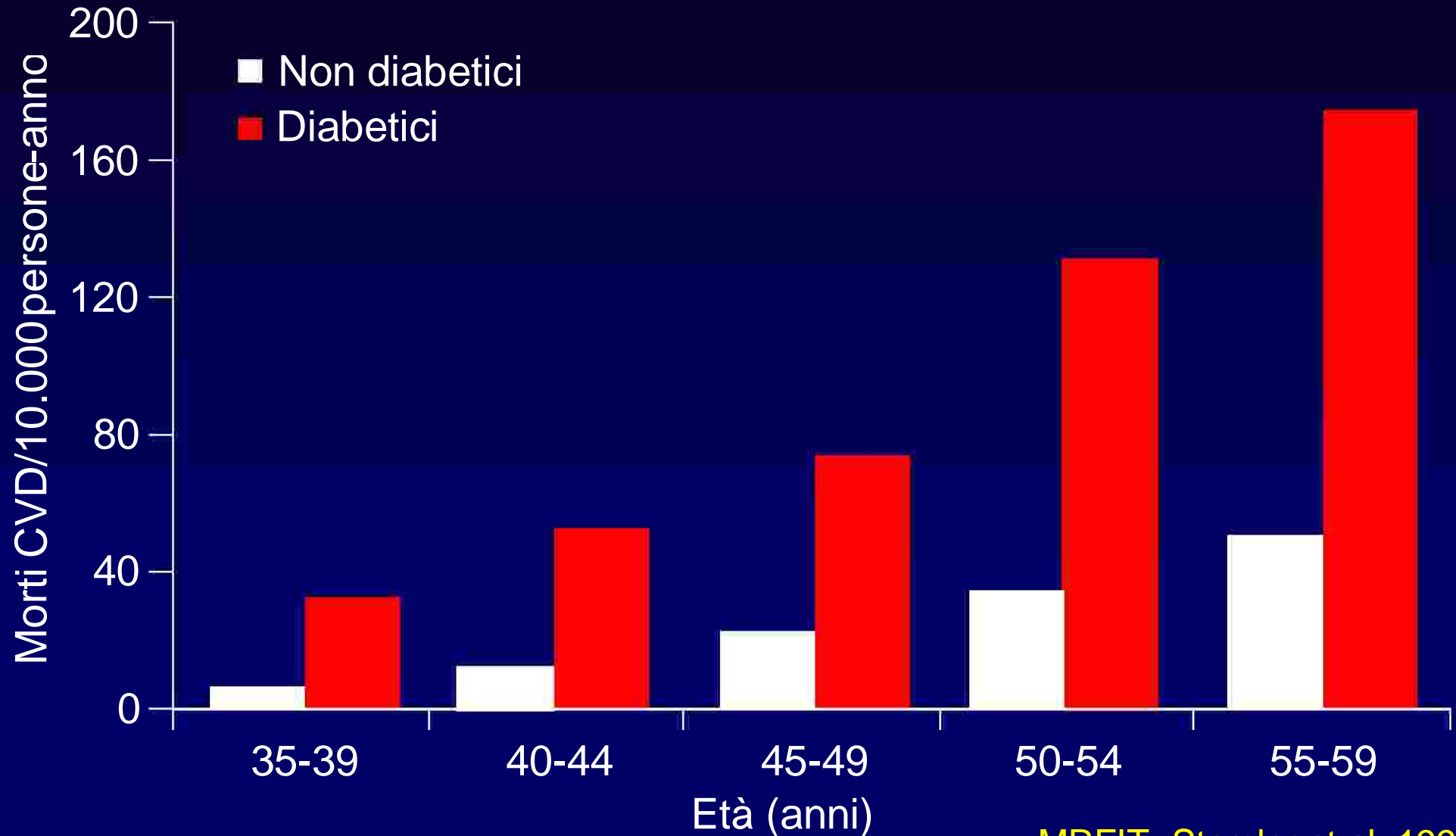
(Isomaa et al, Diabetes Care 24:683, 2001)



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

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

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



MRFIT- Stamler et al, 1993

# NEUROPATIA DIABETICA AUTONOMICA

## SEGNI E SINTOMI CARDIOVASCOLARI

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

# NEUROPATIA DIABETICA AUTONOMICA TURBE DELLA CONTROREGOLAZIONE

- Ipoglicemie inavvertite
- Ipoglicemie protratte



## Raccomandazioni dietetiche per tutte le persone con diabete

- Proteine: ~10-20% delle calorie totali
- Grassi saturi: <10% delle calorie totali
- Grassi monoinsaturi: ~ 10% delle calorie totali
- Grassi poliinsaturi:  $\leq$ 10% delle calorie totali
- Carboidrati complessi: ~ 55% delle calorie totali
- L'uso di dolcificanti calorici (zucchero, miele, etc.) è sconsigliato, ma non proibito
- Fibre: 20-35 g/die; Sodio: <3 g/die
- Colesterolo: =300 mg/die
- Alcool: è consentito un uso moderato ai pasti (vino o birra)

# TERAPIA FARMACOLOGICA DEL DIABETE

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

\*: possono causare ipoglicemia