

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



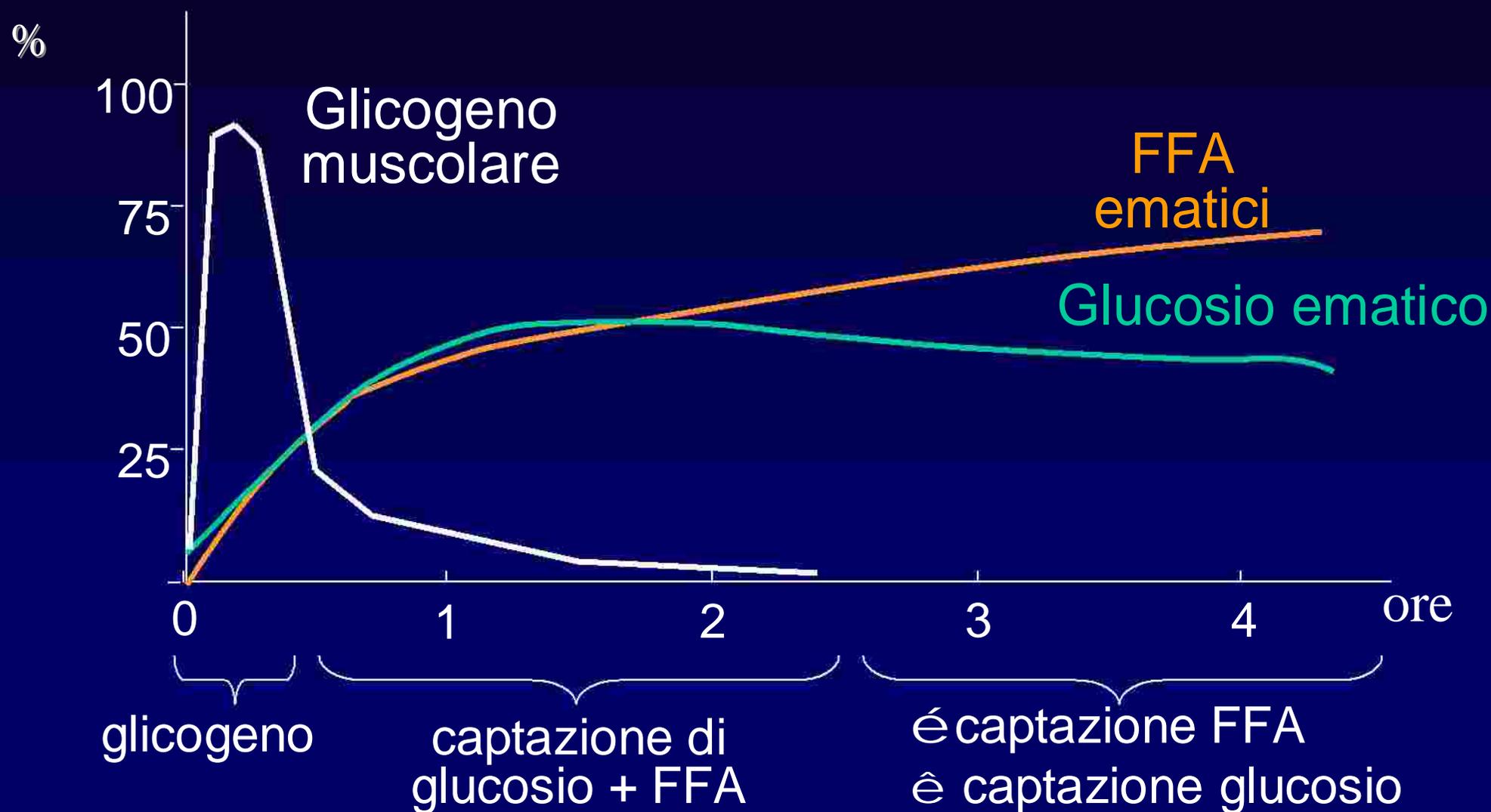
Lattato



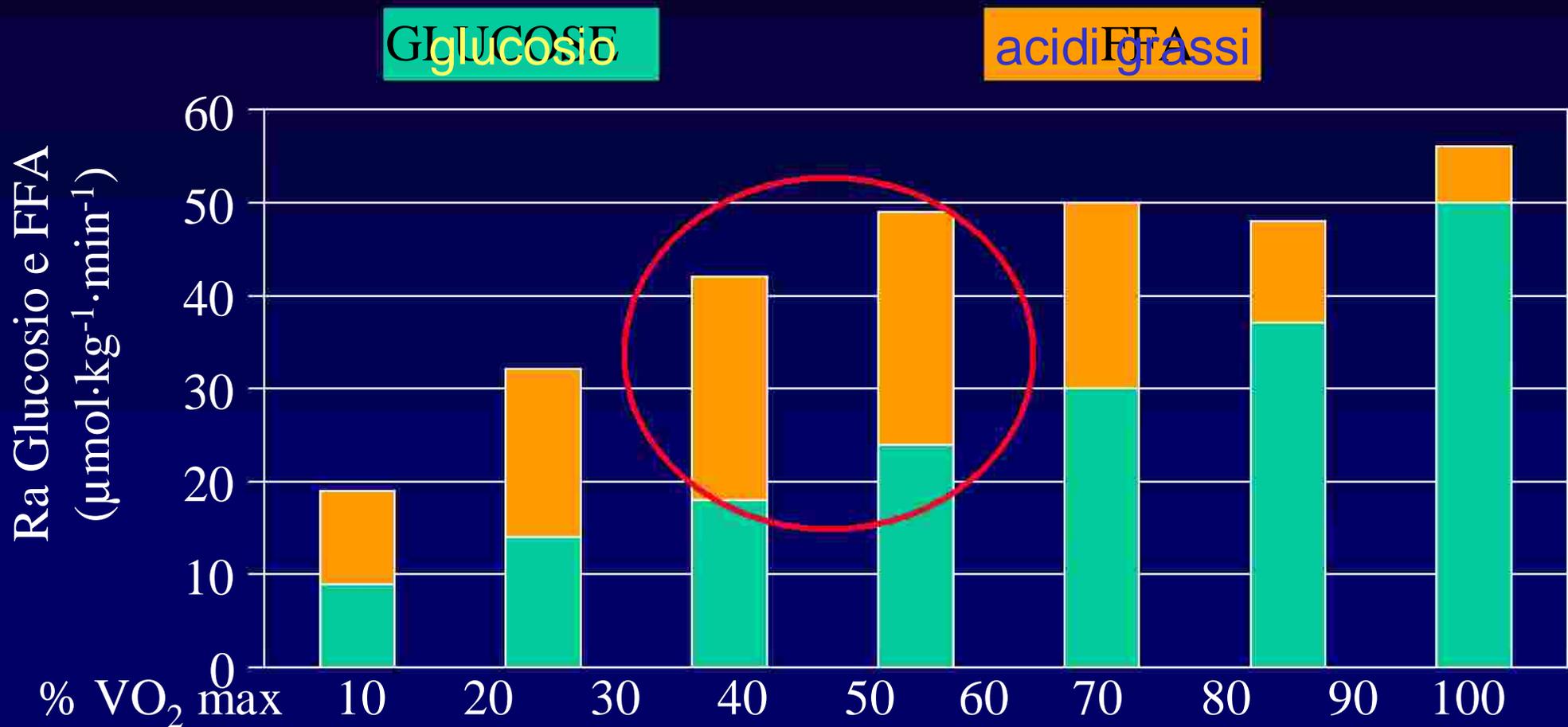
Corpi chetonici



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



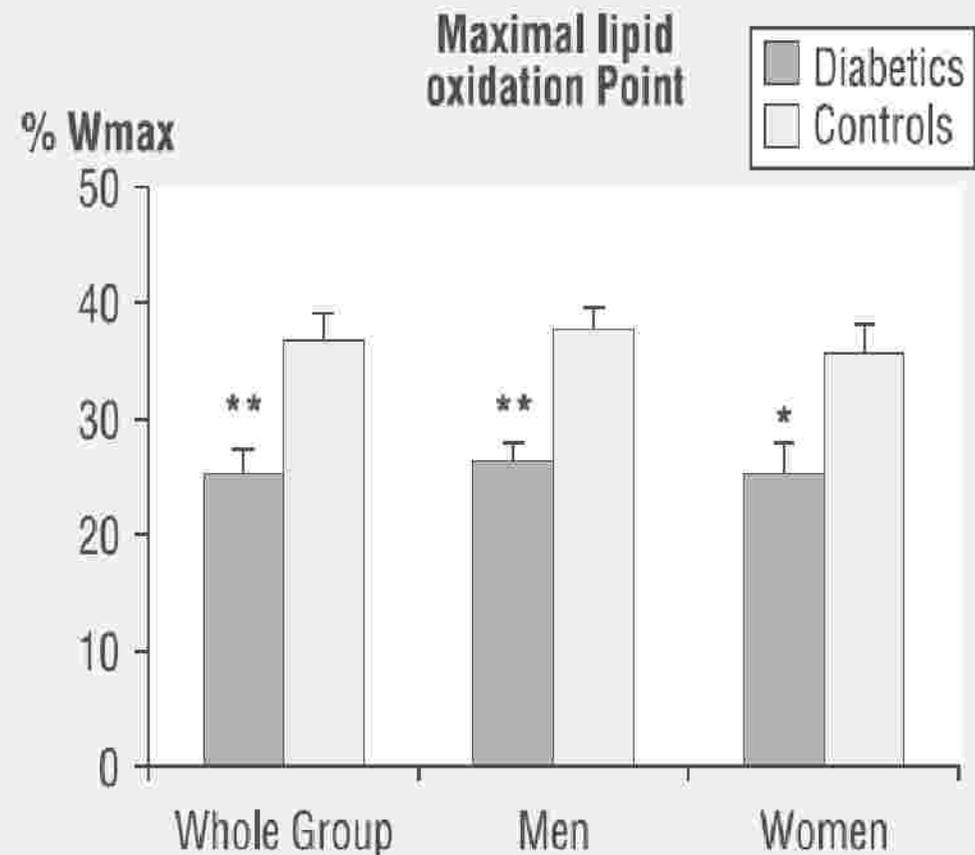
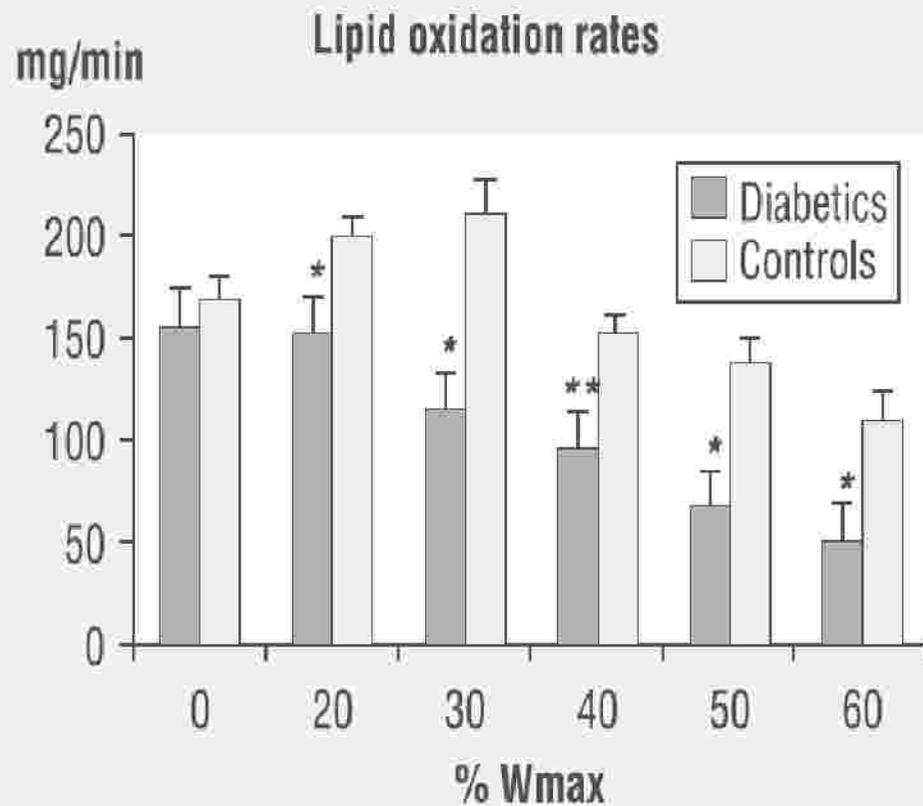
CONTRIBUTO DEL GLUCOSIO E DEGLI FFA COME FONTE ENERGETICA NELL' ESERCIZIO IN RAPPORTO ALLA INTENSITA'



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**

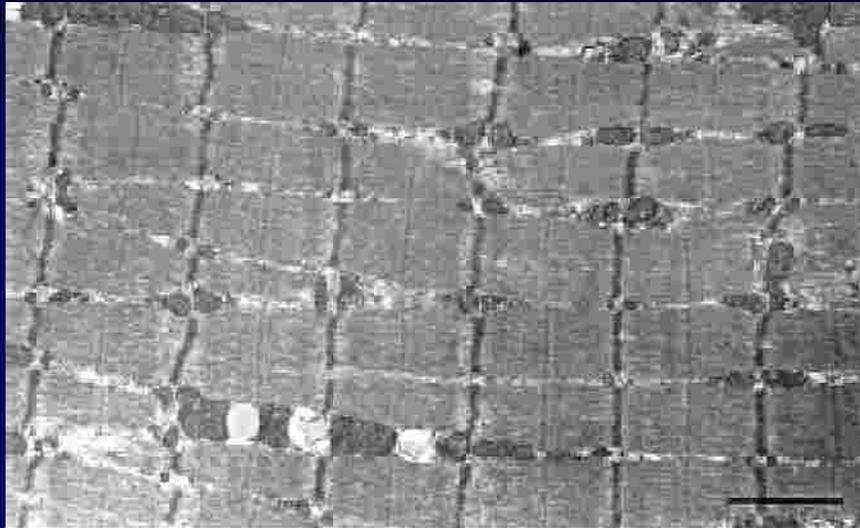
(Ghanassia et al, Diabetes Metab 2006)

Respiratory quotient

Diabetic subjects Control subjects

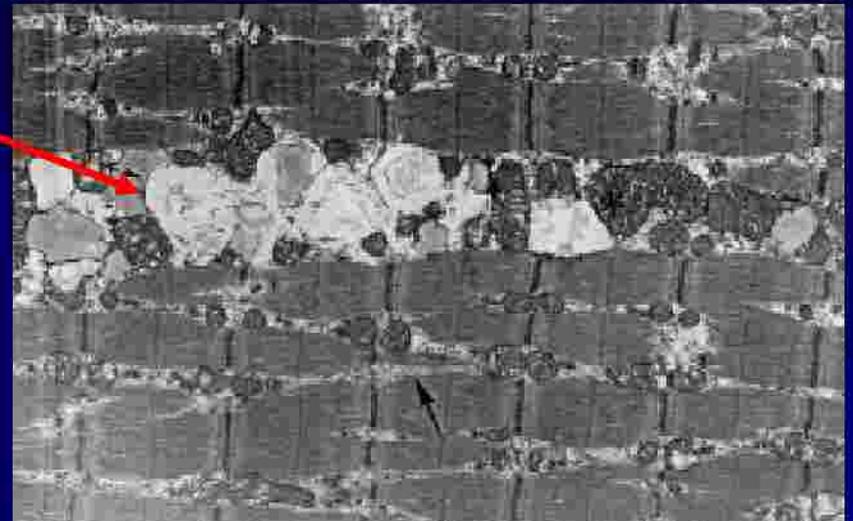
	Diabetic subjects	Control subjects
Rest	0.83±0.01	0.83±0.01
20%Wmax	0.9±0.01**	0.85±0.01
30%Wmax	0.94±0.02**	0.9±0.008
40%Wmax	0.95±0.01*	0.92±0.007
50%Wmax	0.99±0.02**	0.94±0.004
60%Wmax	1±0.02**	0.95±0.006

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



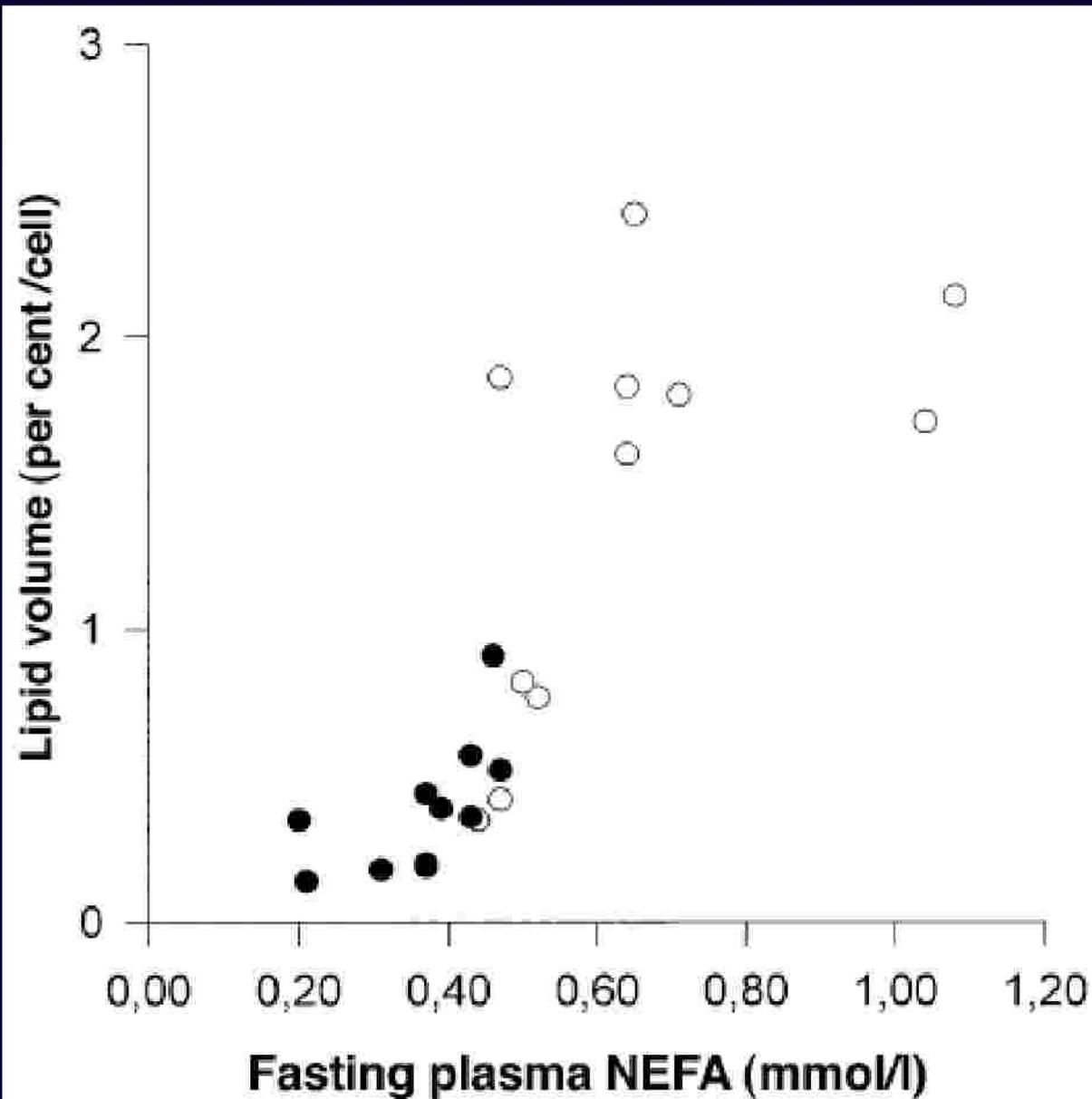
normale

grasso

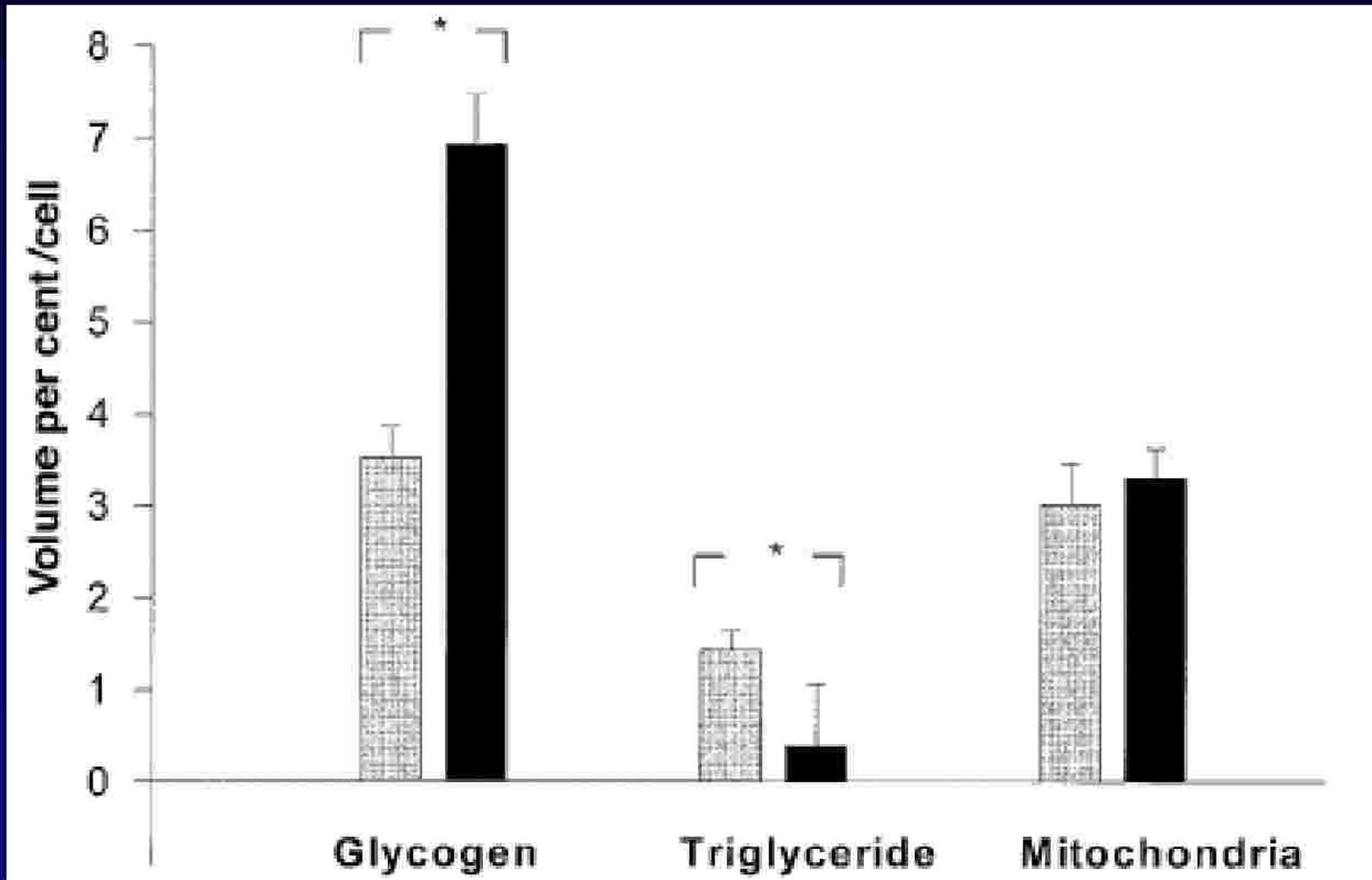


diabete

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}

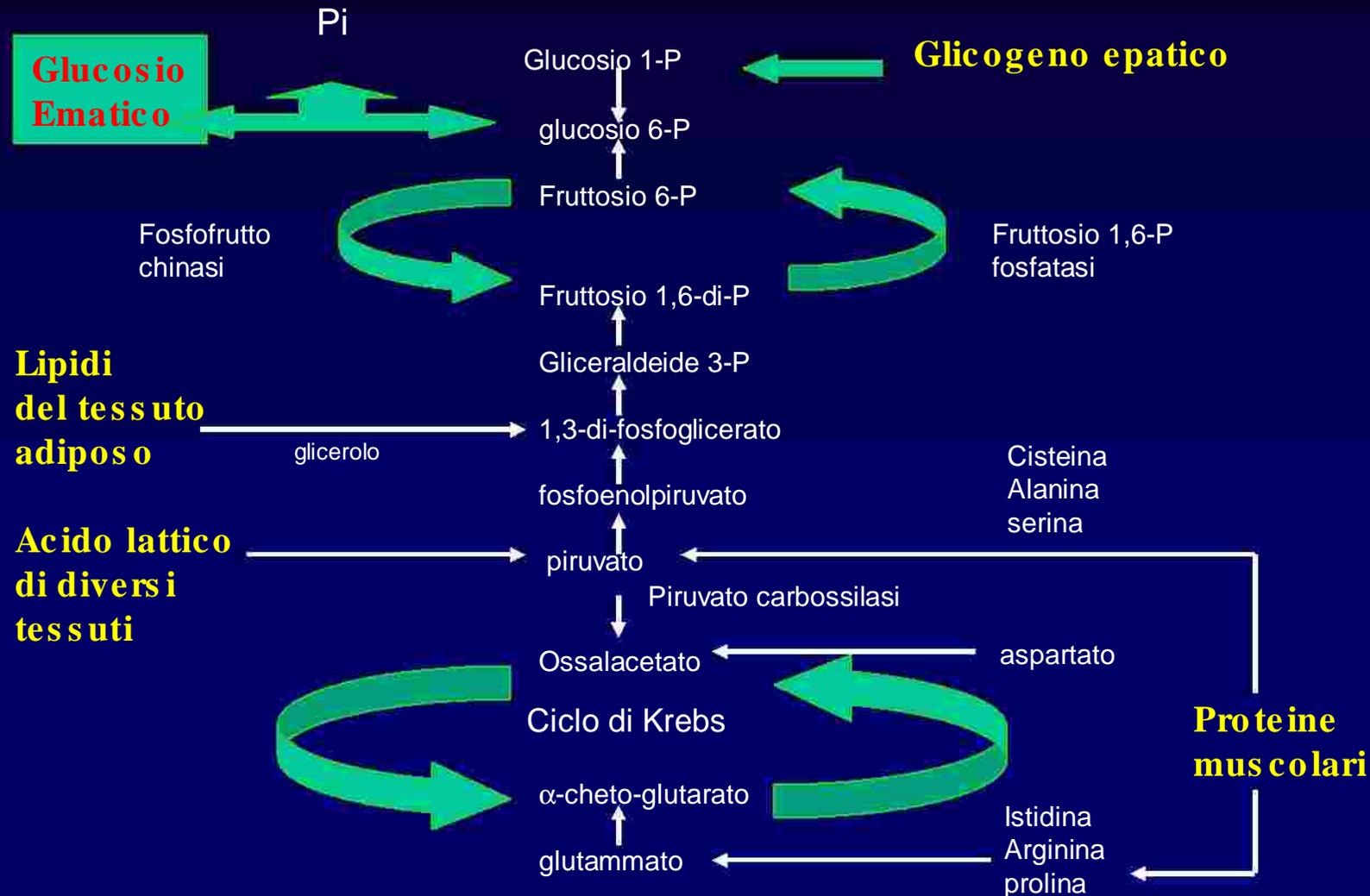
	Type II diabetic subjects		Normoglycaemic obese subjects	
	Basal	Insulin	Basal	Insulin
Glucose infusion (GINF)		3.12 (2.21–4.42)		8.43 (7.06–10.1) ^d
Total glucose disposal (Rd)	3.78 ± 0.24	4.96 ± 0.49 ^a	3.58 ± 0.15	10.35 ± 0.89 ^{b, d}
Hepatic glucose output	3.66 ± 0.24	1.51 ± 0.31 ^b	3.44 ± 0.16	1.70 ± 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 $mg \cdot min^{-1} \cdot kg \text{ ffm}^{-1}$

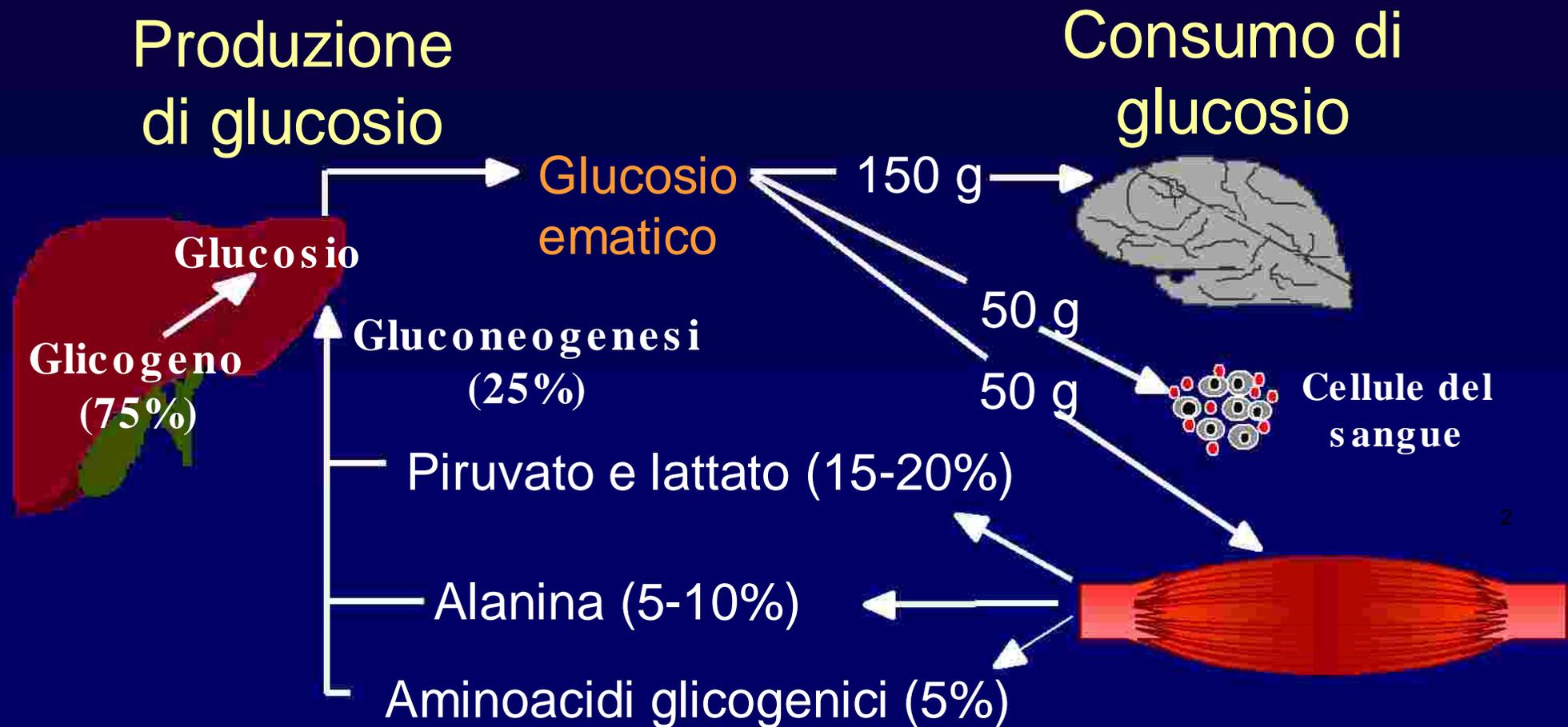
Indices of insulin sensitivity are expressed as $\mu l \cdot min^{-1} \cdot kg \text{ ffm}^{-1}$ per pmol/l

^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

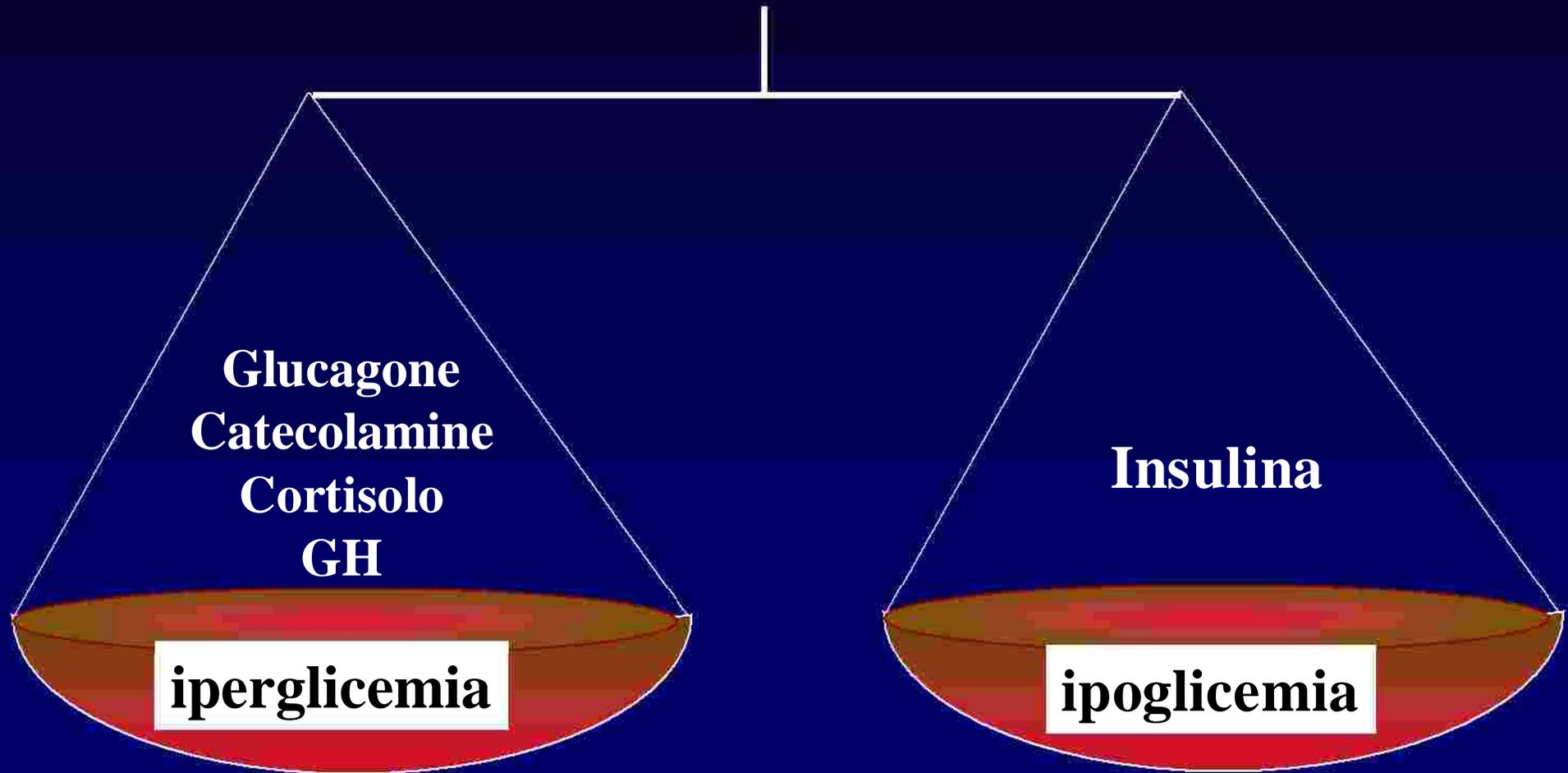
Produzione epatica di glucosio nei periodi di digiuno



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 ≥ 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

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

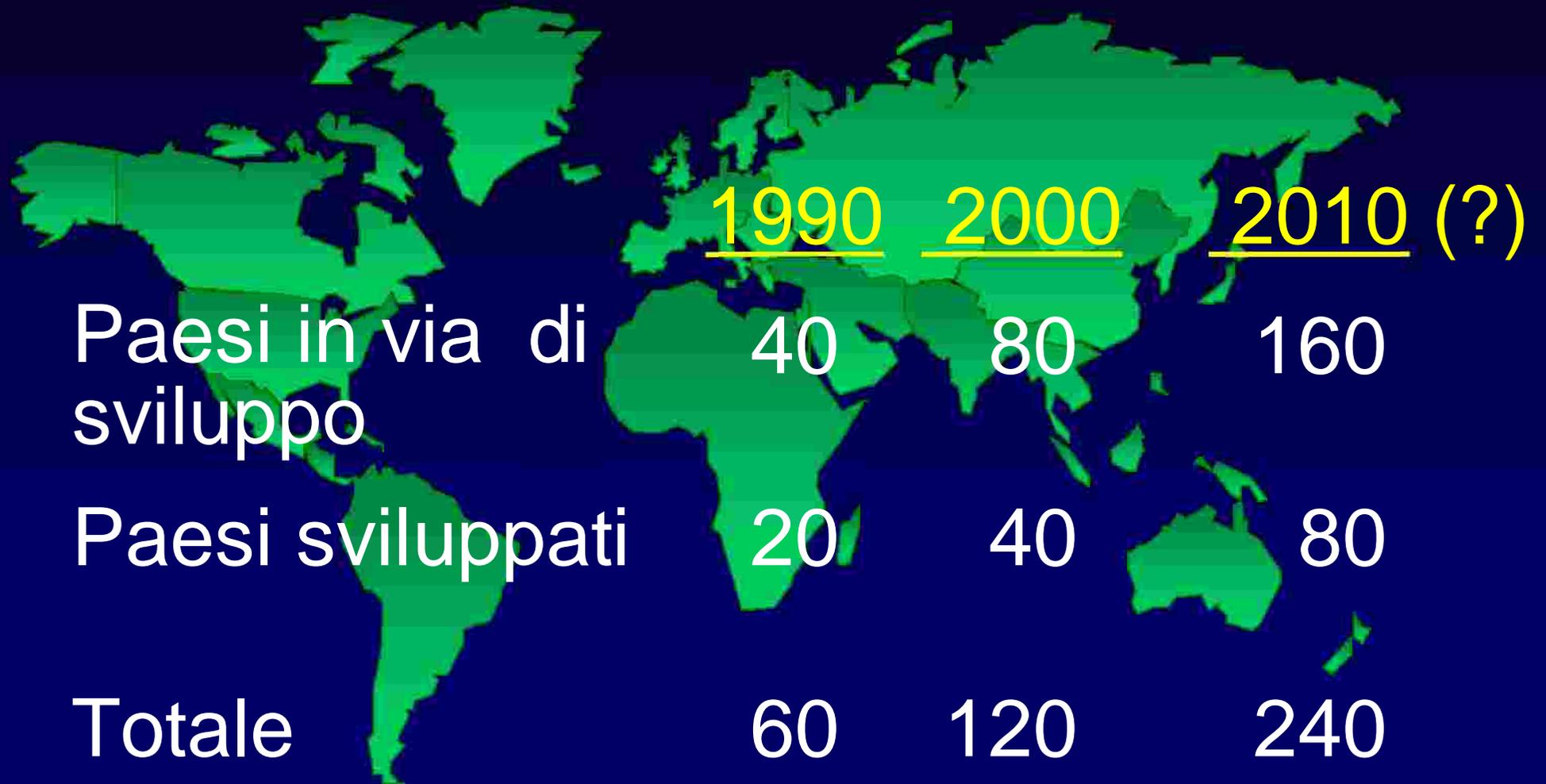
Include forme con predominante insulino-resistenza e modesta insulino-deficienza e forme con predominante difetto di secrezione insulinica (con o senza insulino-resistenza)

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)

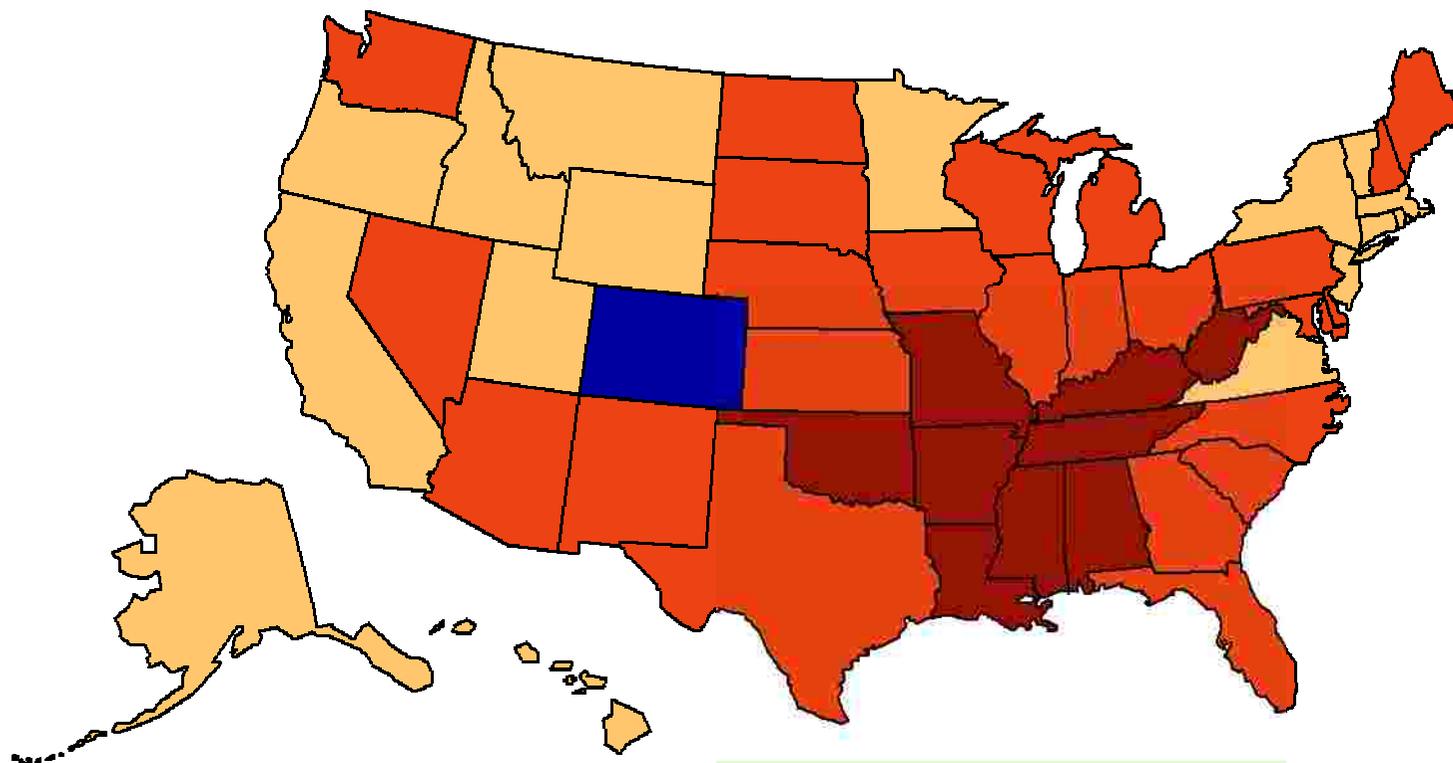
Diabetici (milioni)



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%



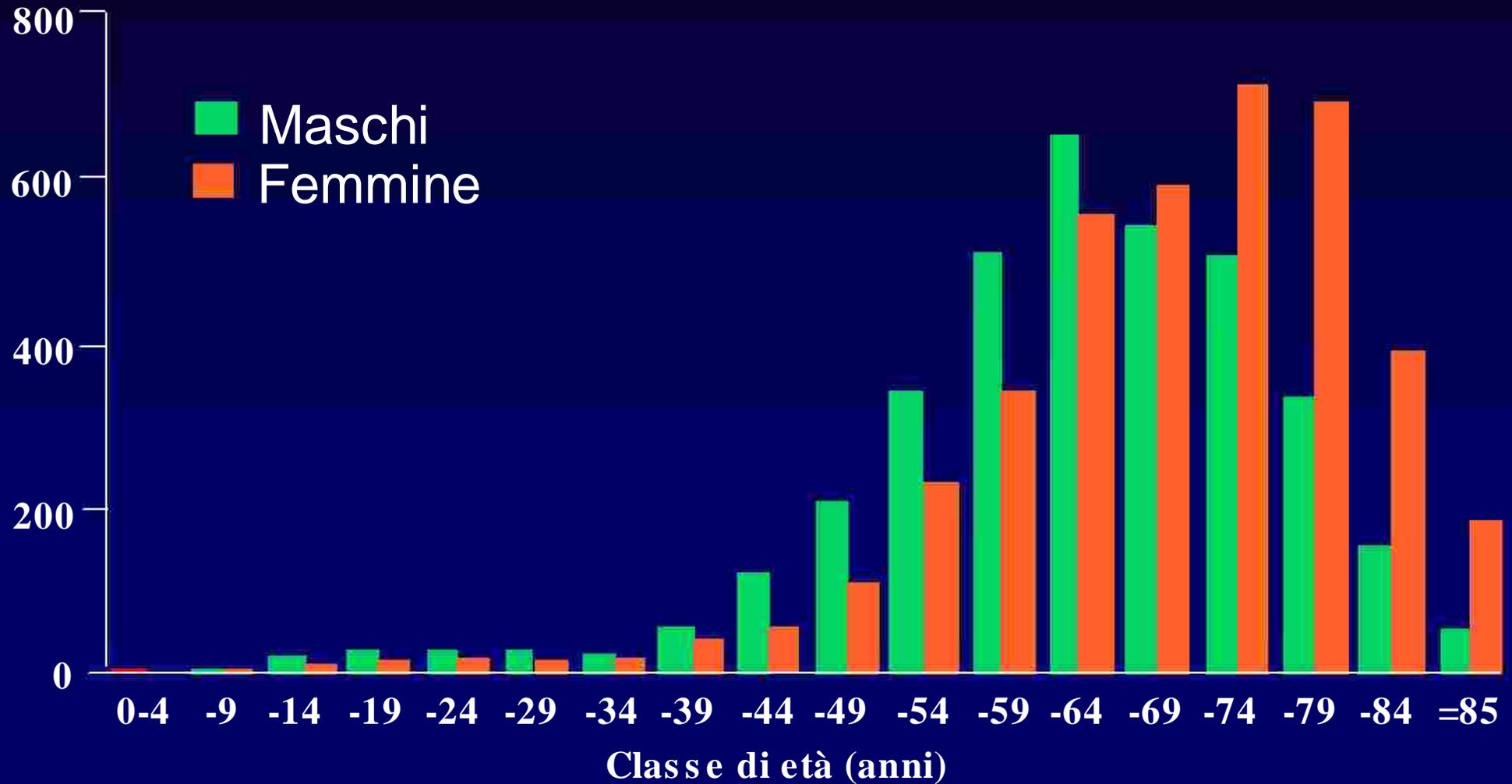
Source: CDC Behavioral Risk Factor Surveillance System.

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

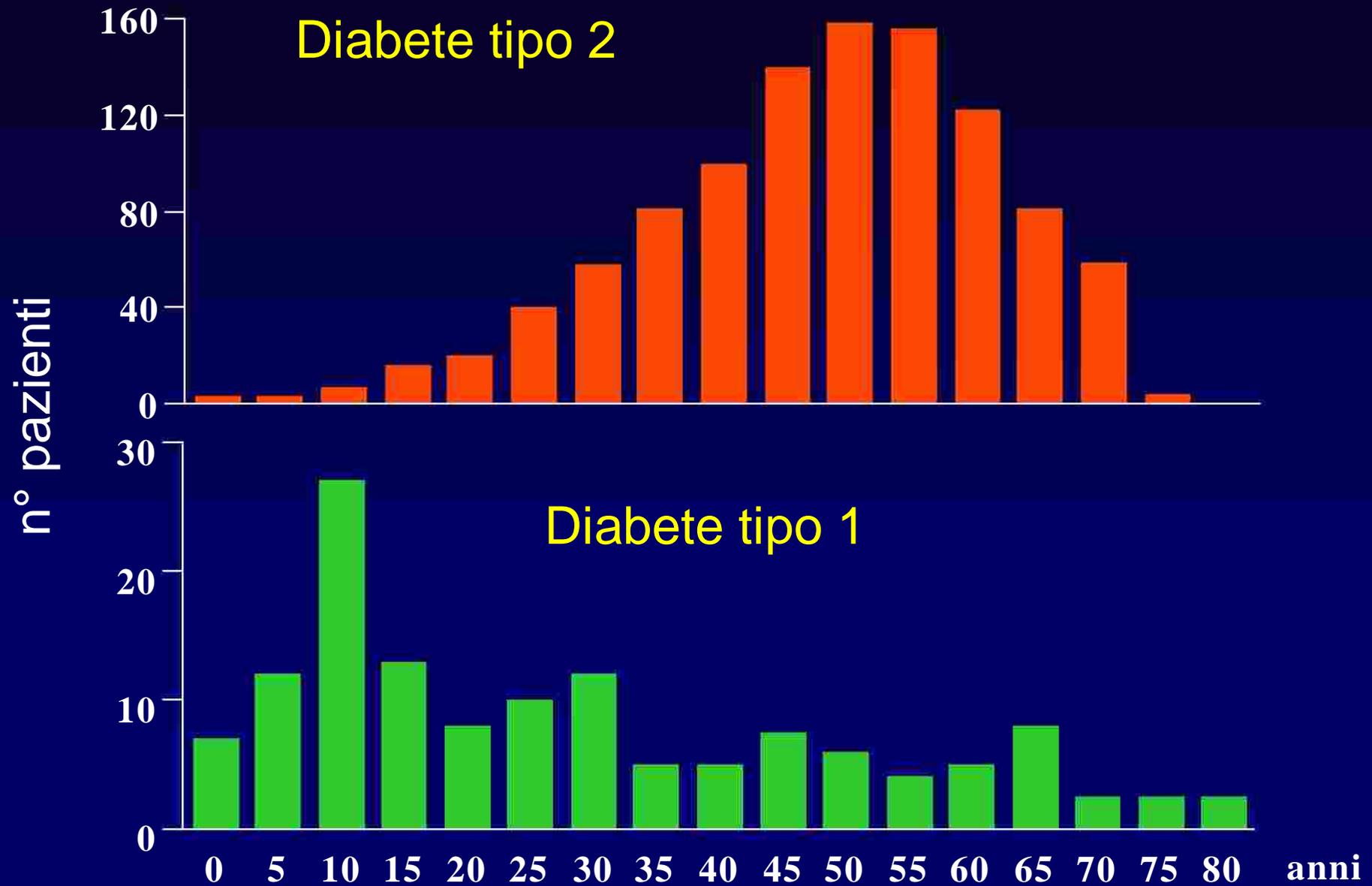
Circa 1 caso ignoto ogni 2 noti

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

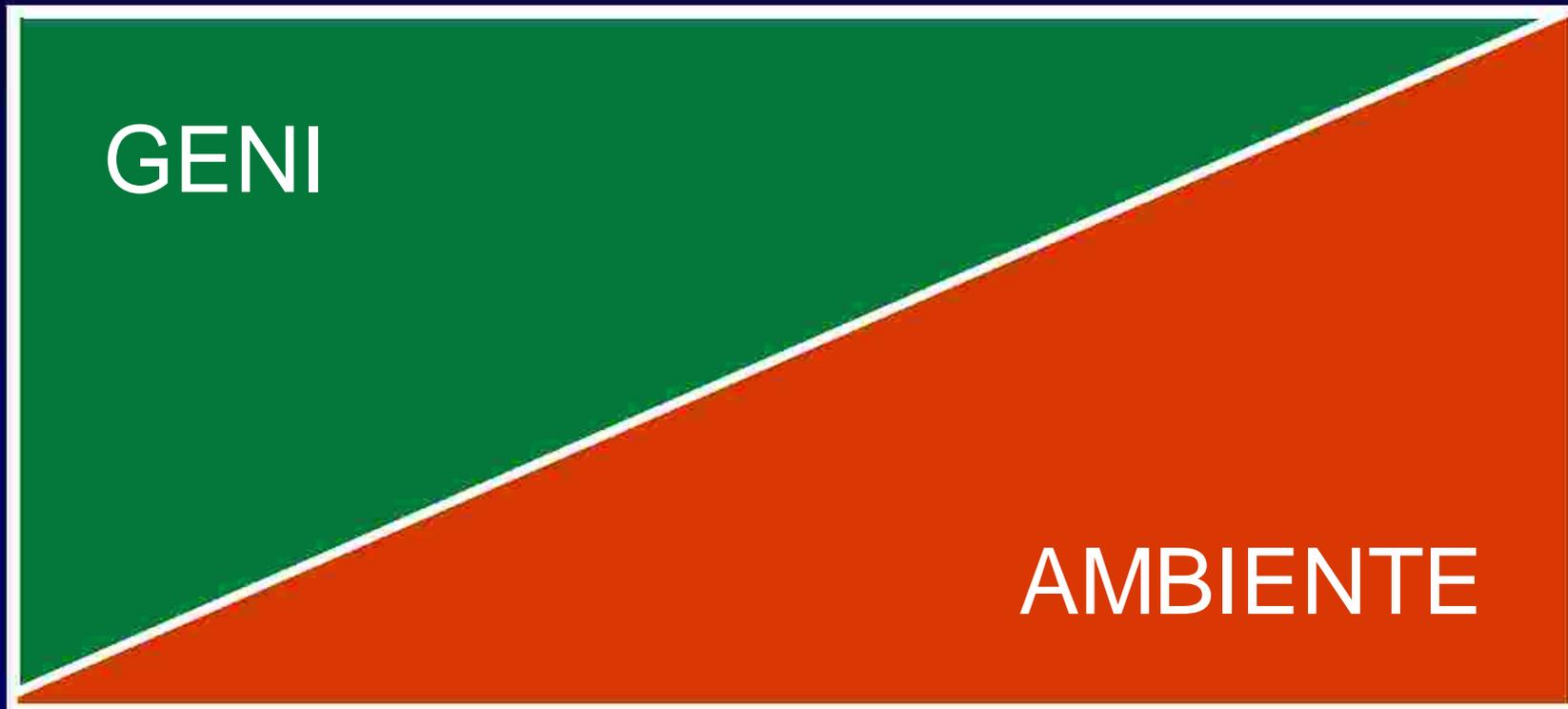
Studi sulle famiglie

- 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 β -cellulare

```
graph TD; A[Insulinoresistenza] --> D[DIABETE TIPO 2]; B[deficit beta-cellulare] --> D;
```

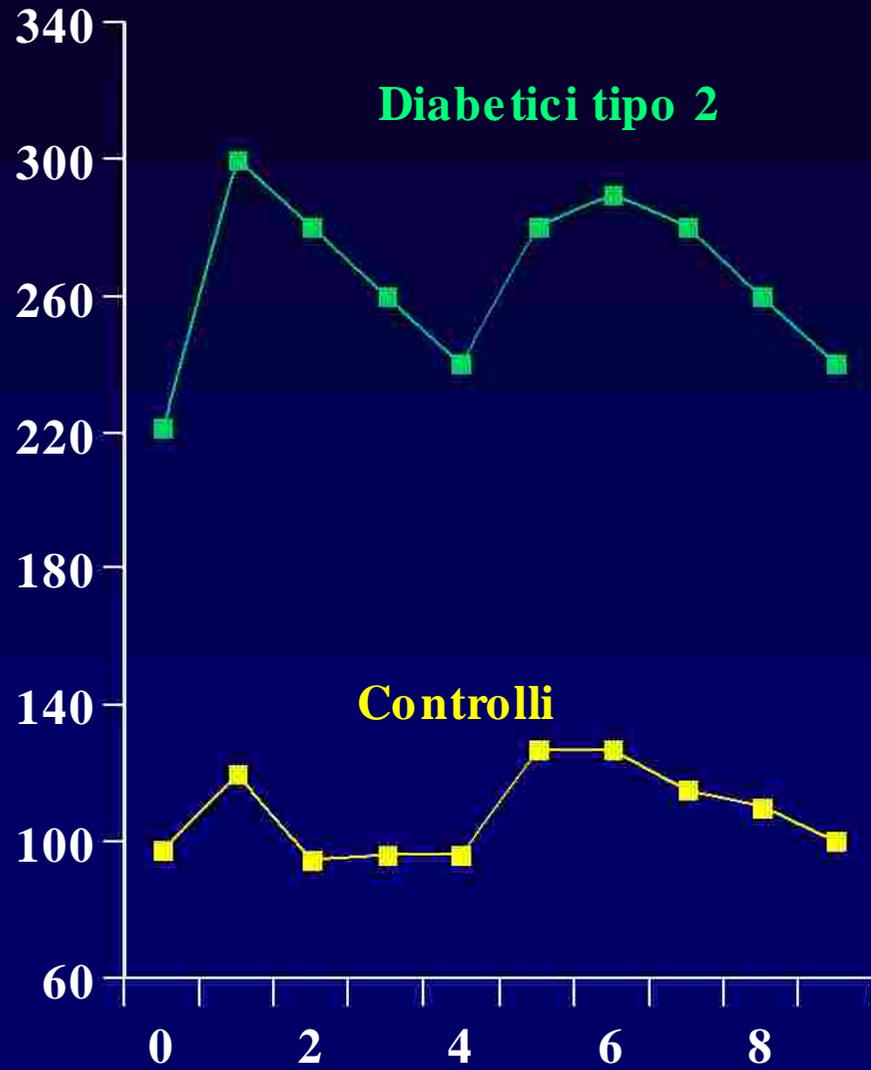
DIABETE TIPO 2

INSULINORESISTENZA

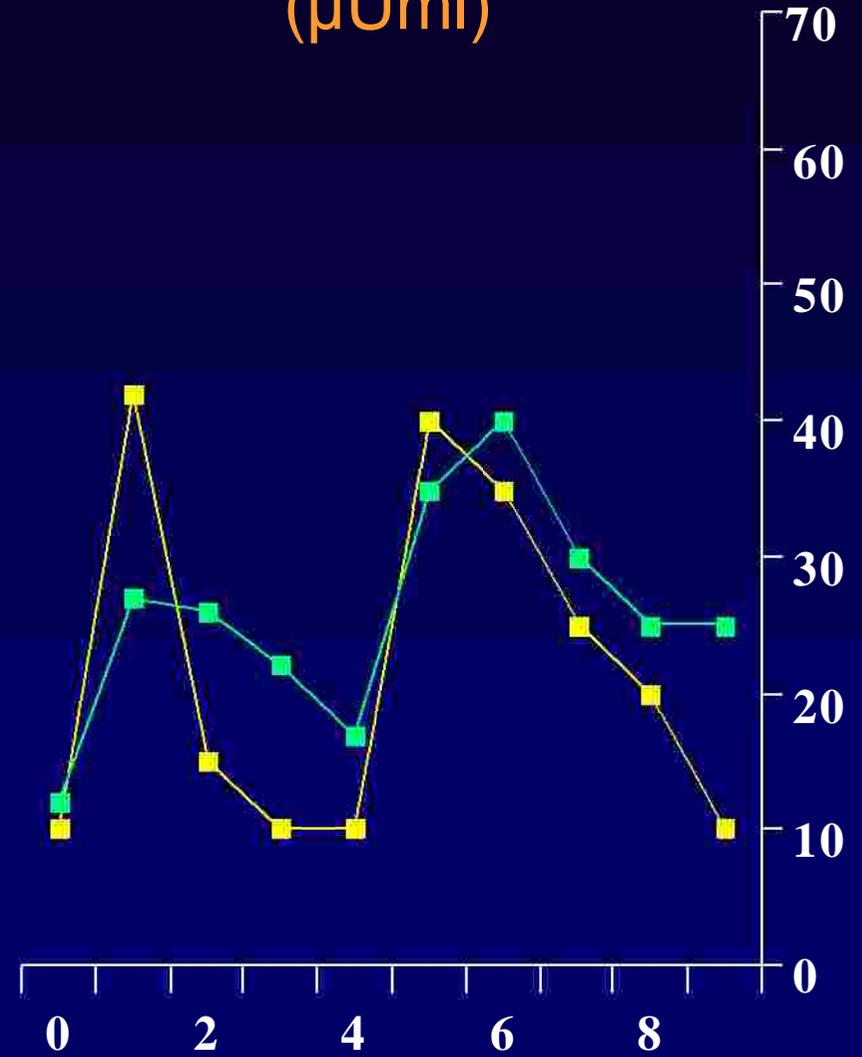
Condizione clinica in cui l'insulina esercita un effetto biologico inferiore al normale

GLICEMIA (mg/dl)

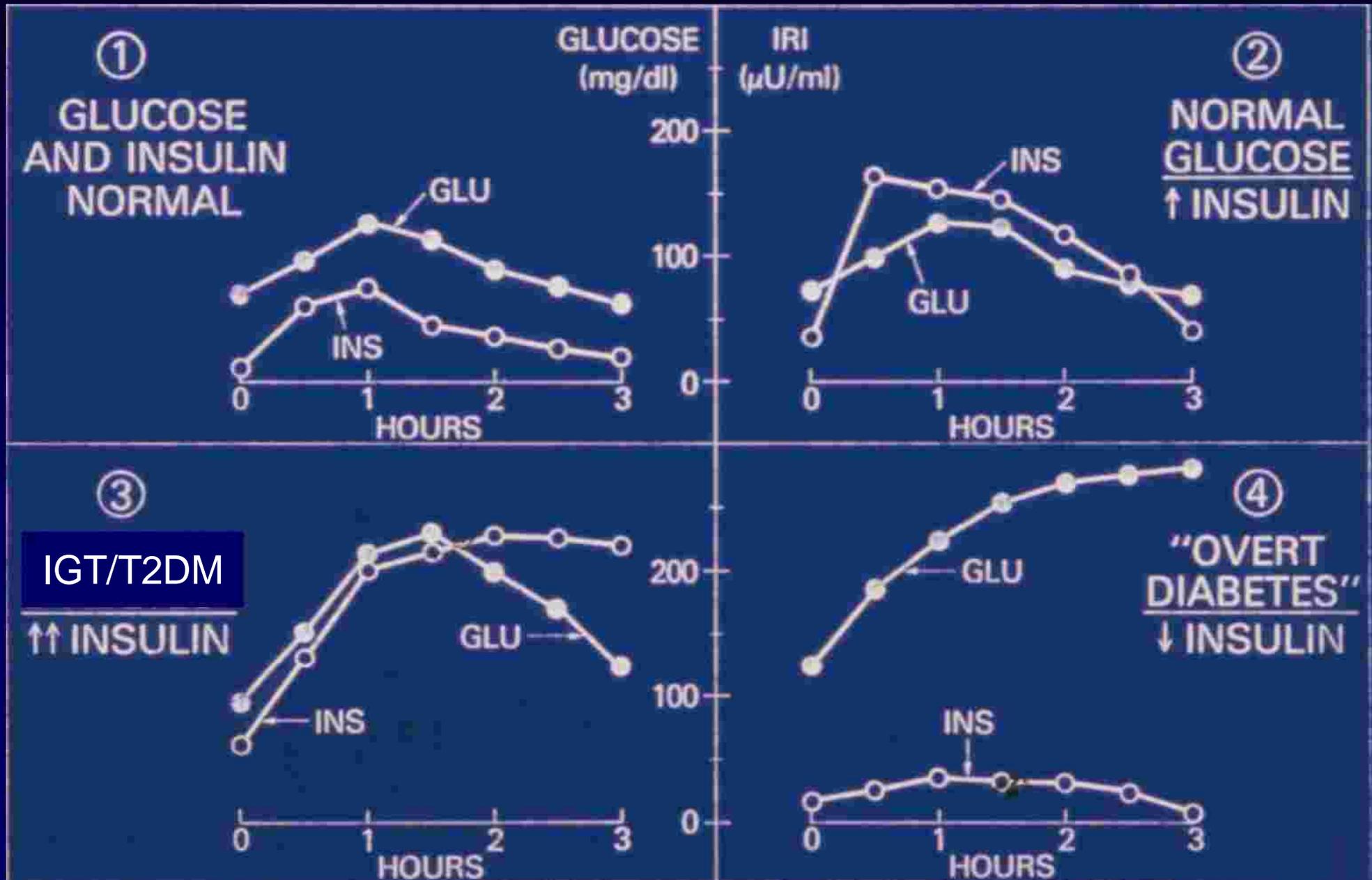
INSULINEMIA (μ U/ml)



tempo (ore)

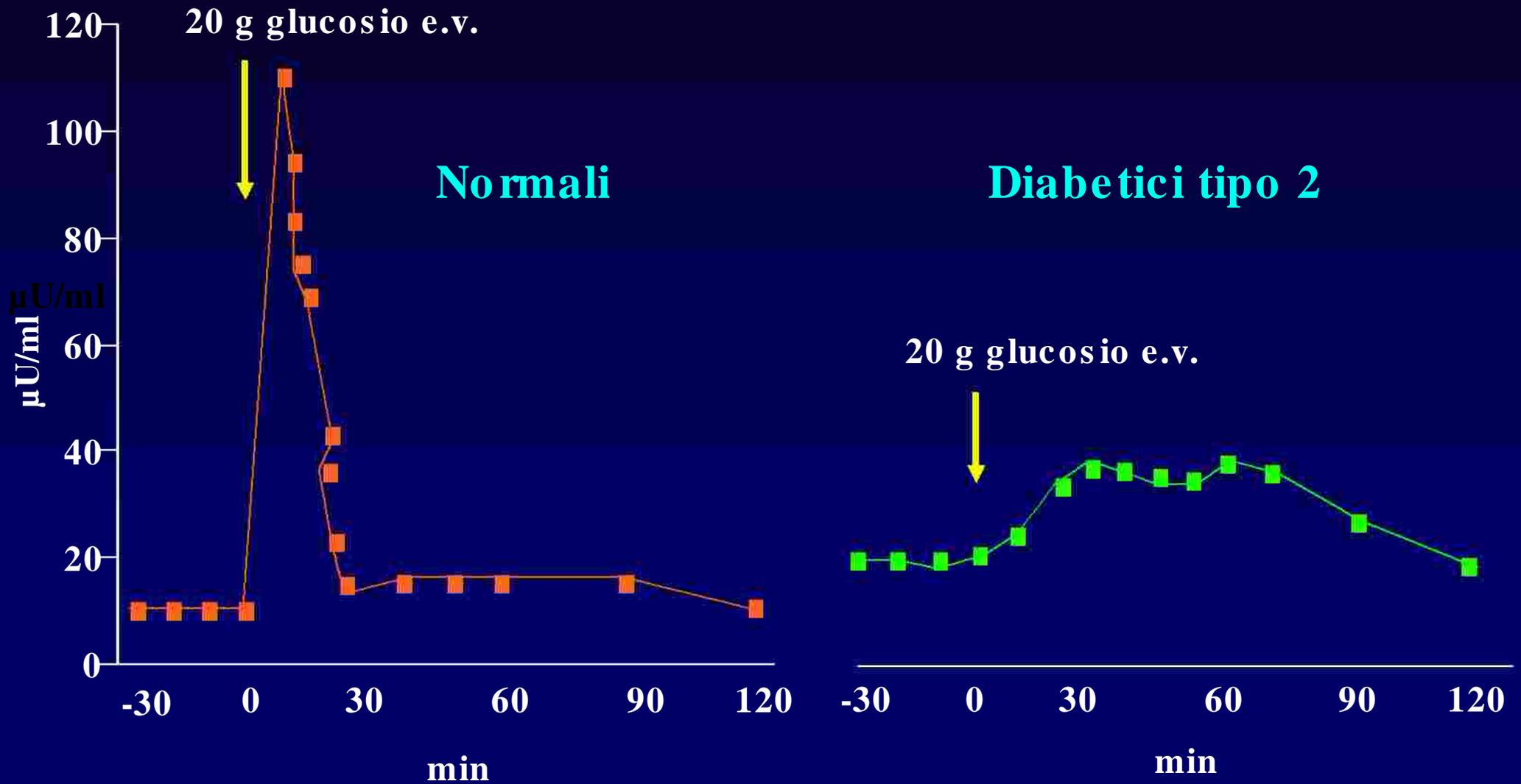


Tolleranza glucidica e insulinoresistenza



RISPOSTA INSULINEMICA AL GLUCOSIO E.V.

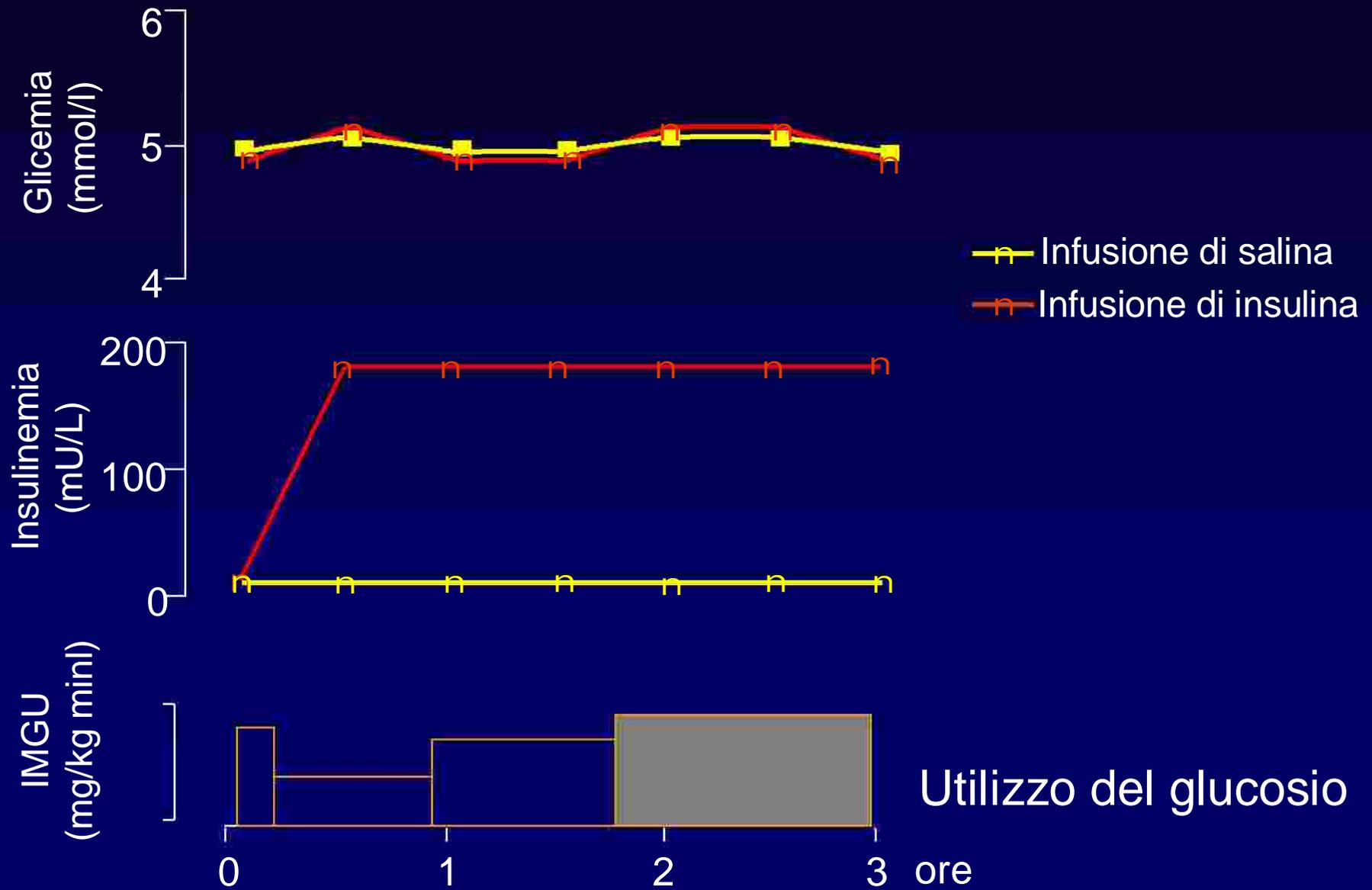
(Pfeiffer et al, 1981)



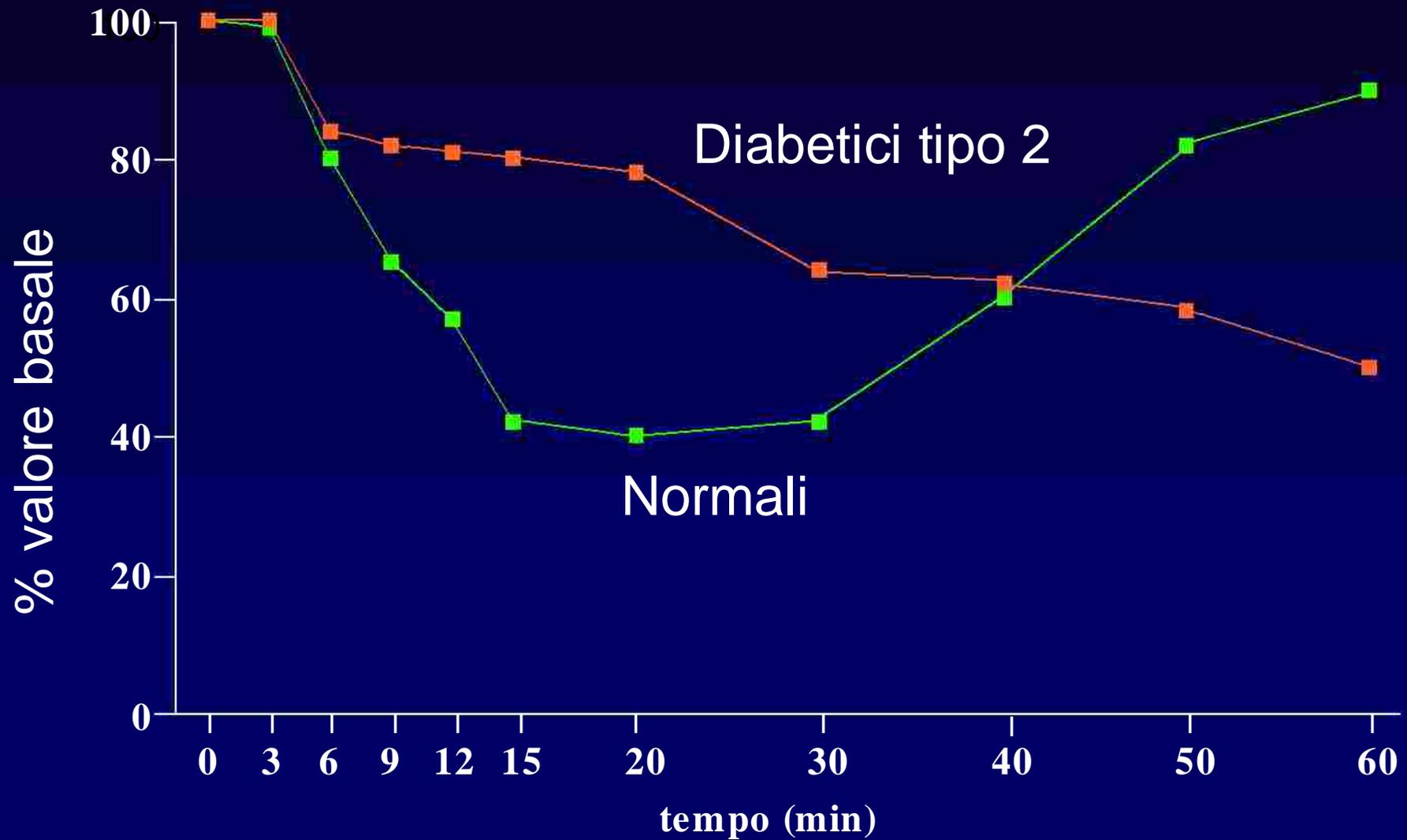
METODI PER MISURARE L'INSULINORESISTENZA

- 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:

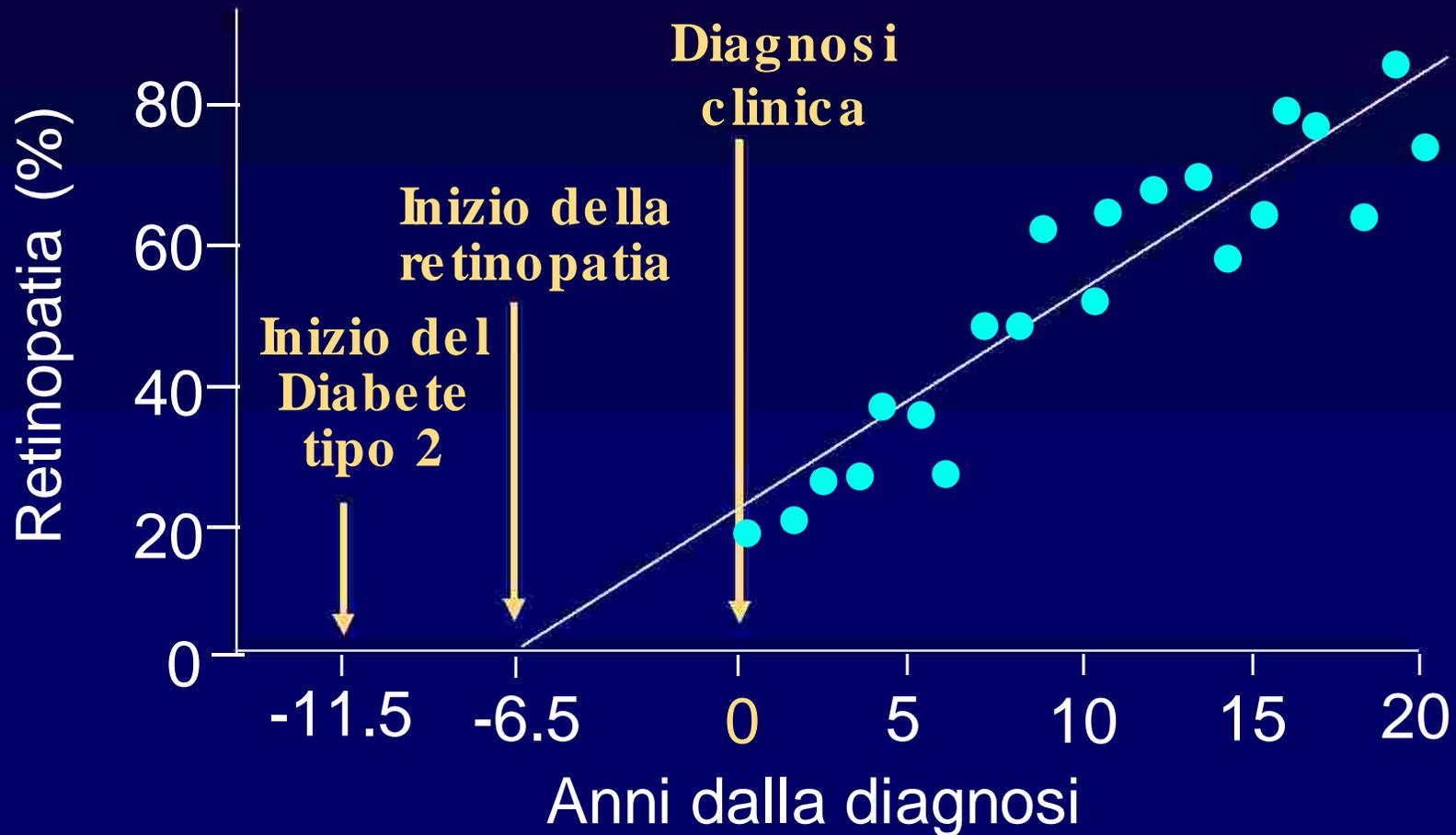
- Esordio quasi sempre improvviso, con sintomi di iperglicemia/acidosi
- Complicanze croniche non prima di 5 anni
- Peso corporeo spesso normale
- Età in genere giovane (<30 anni)
- Familiarità spesso assente
- Carenza assoluta di insulina (=necessità assoluta di insulina)

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

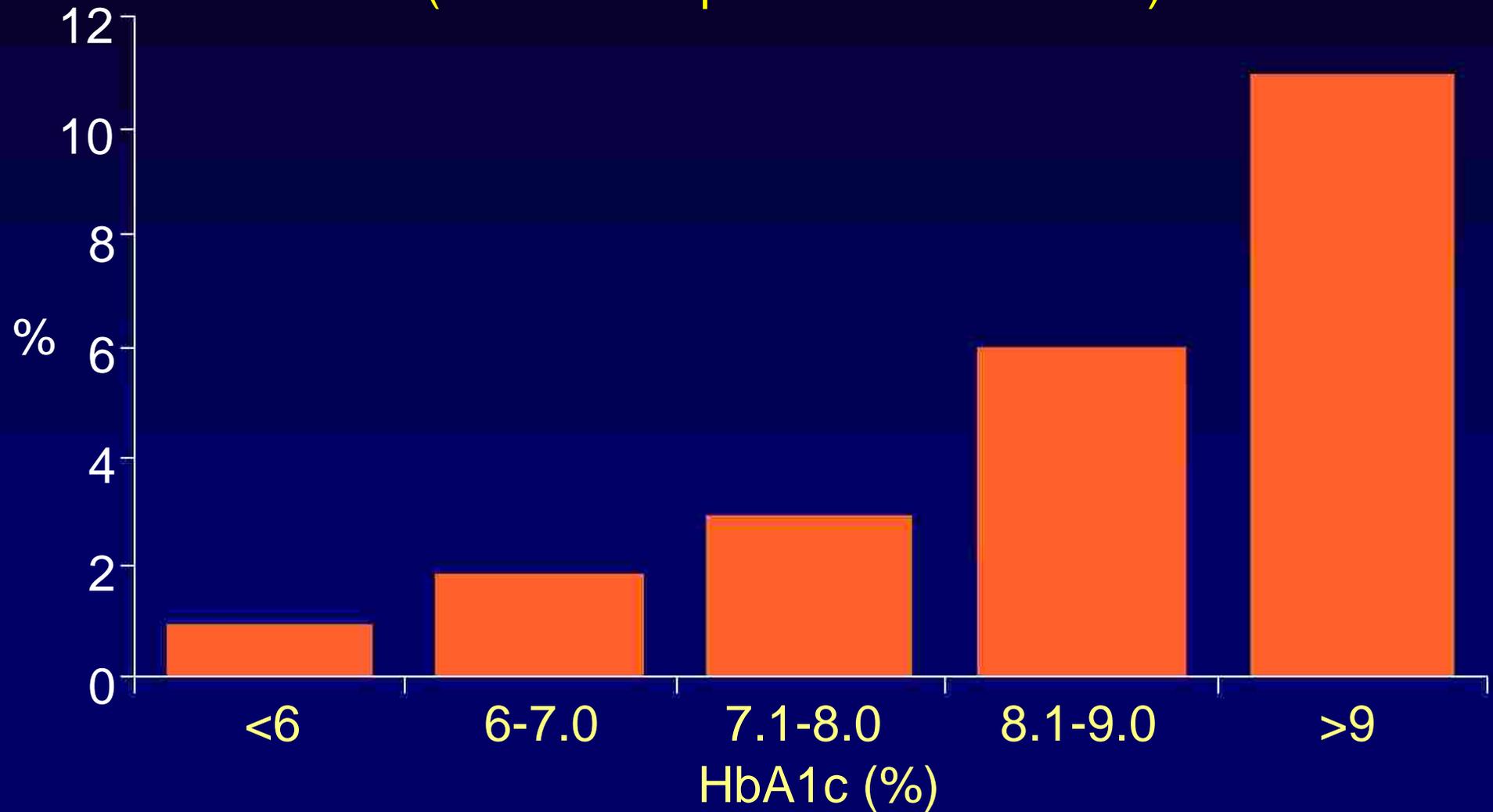
- sensitiva (dolori e perdita di sensibilità)
- motoria (paralisi, atrofia muscolare)
- autonoma (gastroparesi, impotenza, vescica paralitica, ipotensione ortostatica, aritmie cardiache, morte improvvisa, piede diabetico, etc.)

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

RETINOPATIA

Ipertensione
Fumo

NEFROPATIA

Ipertensione
Fumo

Diabete

Ipertensione
Fumo

NEUROPATIA

Ipertensione
Dislipidemia
Trombofilia
Fumo

MALATTIE
CARDIOVASCOLARI

PREVALENZA DELLA RETINOPATIA DIABETICA

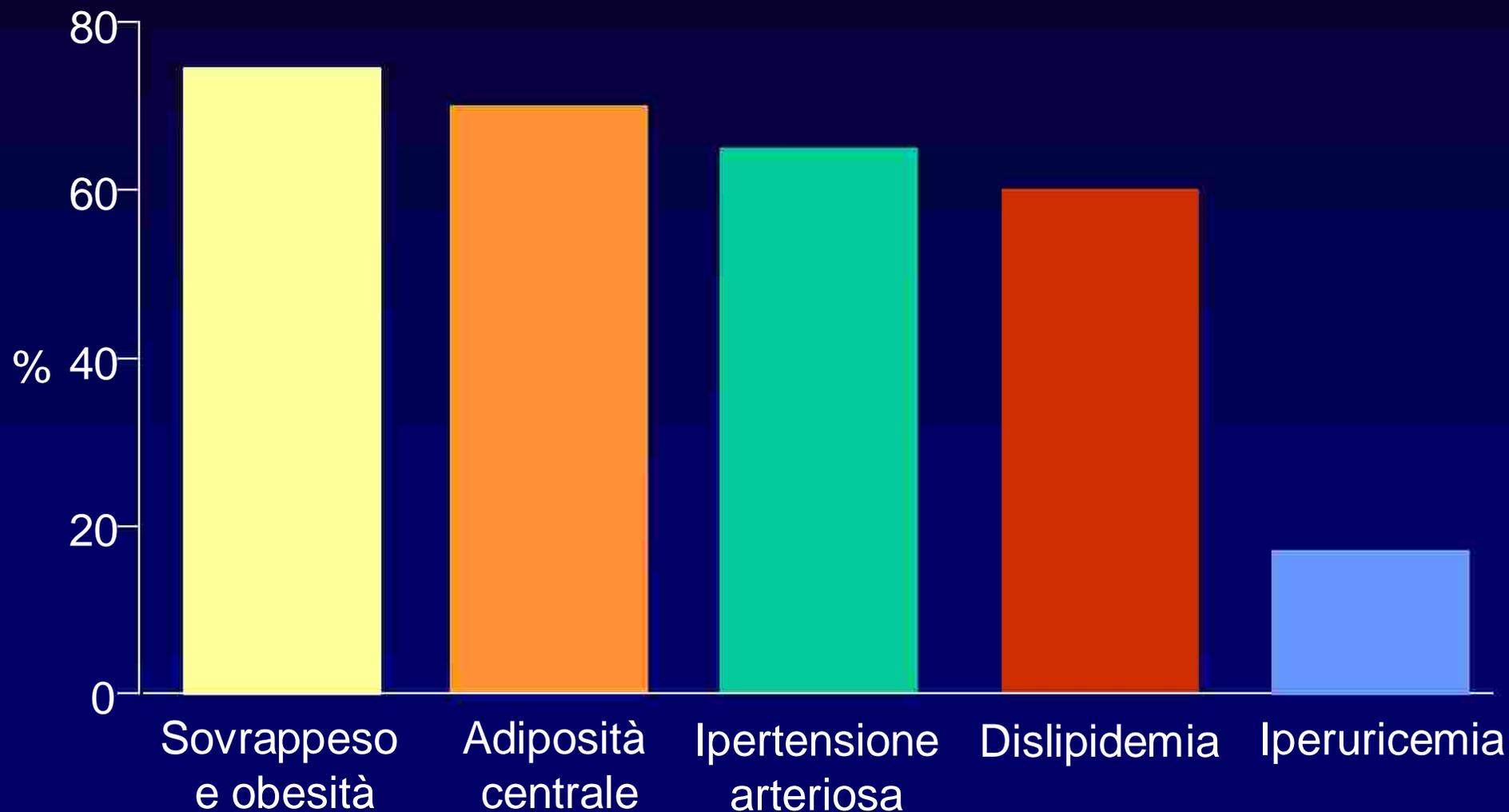
	Alla diagnosi	Dopo 20 anni di malattia	
		Lieve (Background)	Grave (Proliferante)
Tipo 1	0%	45-50%	50-55%
Tipo 2	15-20%	70-80%	15-20%

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)

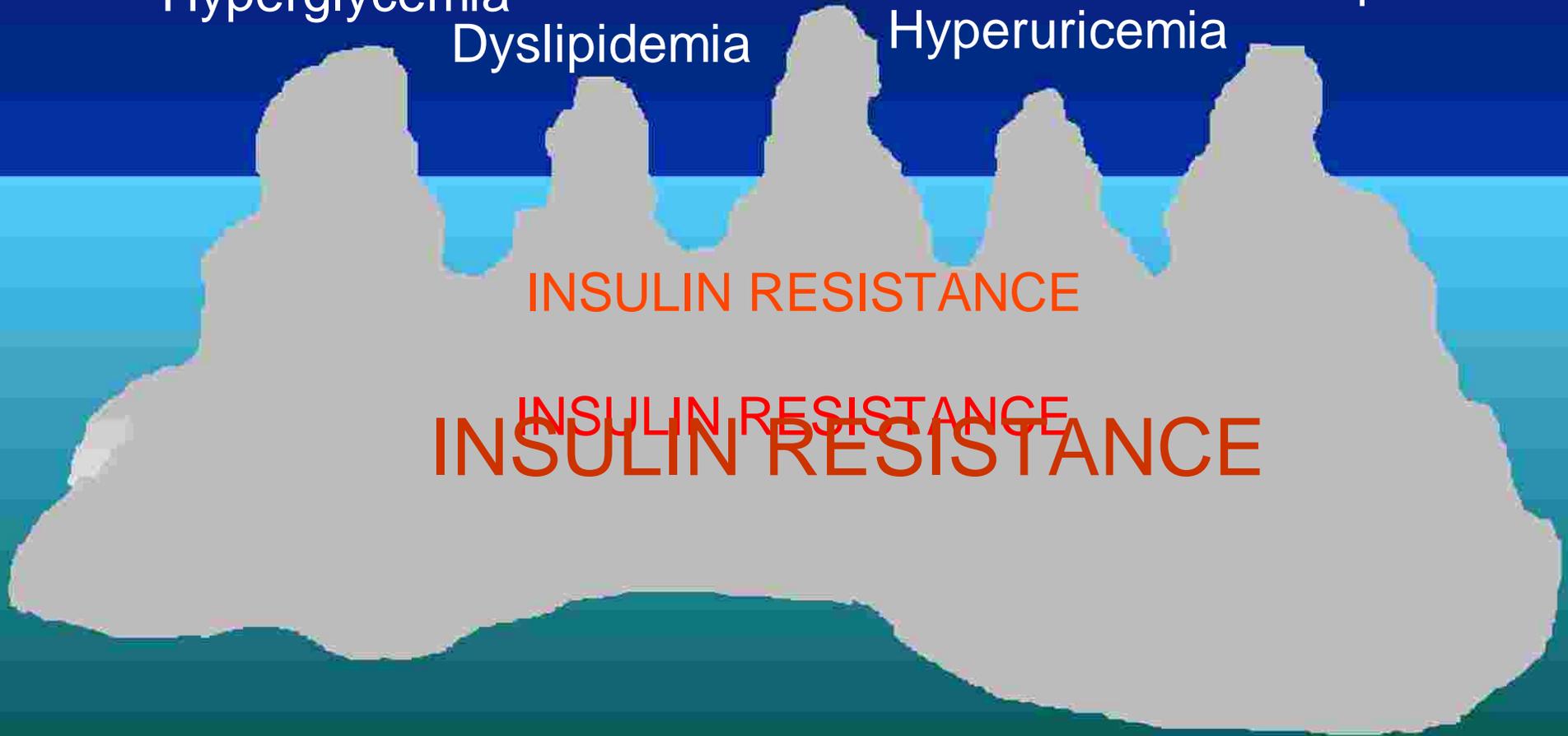


INSULIN RESISTANCE: THE ORIGIN OF SEVERAL ABNORMALITIES IN TYPE 2 DIABETES AND THE METABOLIC SYNDROME

Hyperglycemia Hypertension Thrombophilia
Dyslipidemia Hyperuricemia

INSULIN RESISTANCE

INSULIN RESISTANCE



Insulinoresistenza

**Iperinsulinemia
compensatoria**

inadeguata

adeguata

Diabete tipo 2

fattori
favorenti

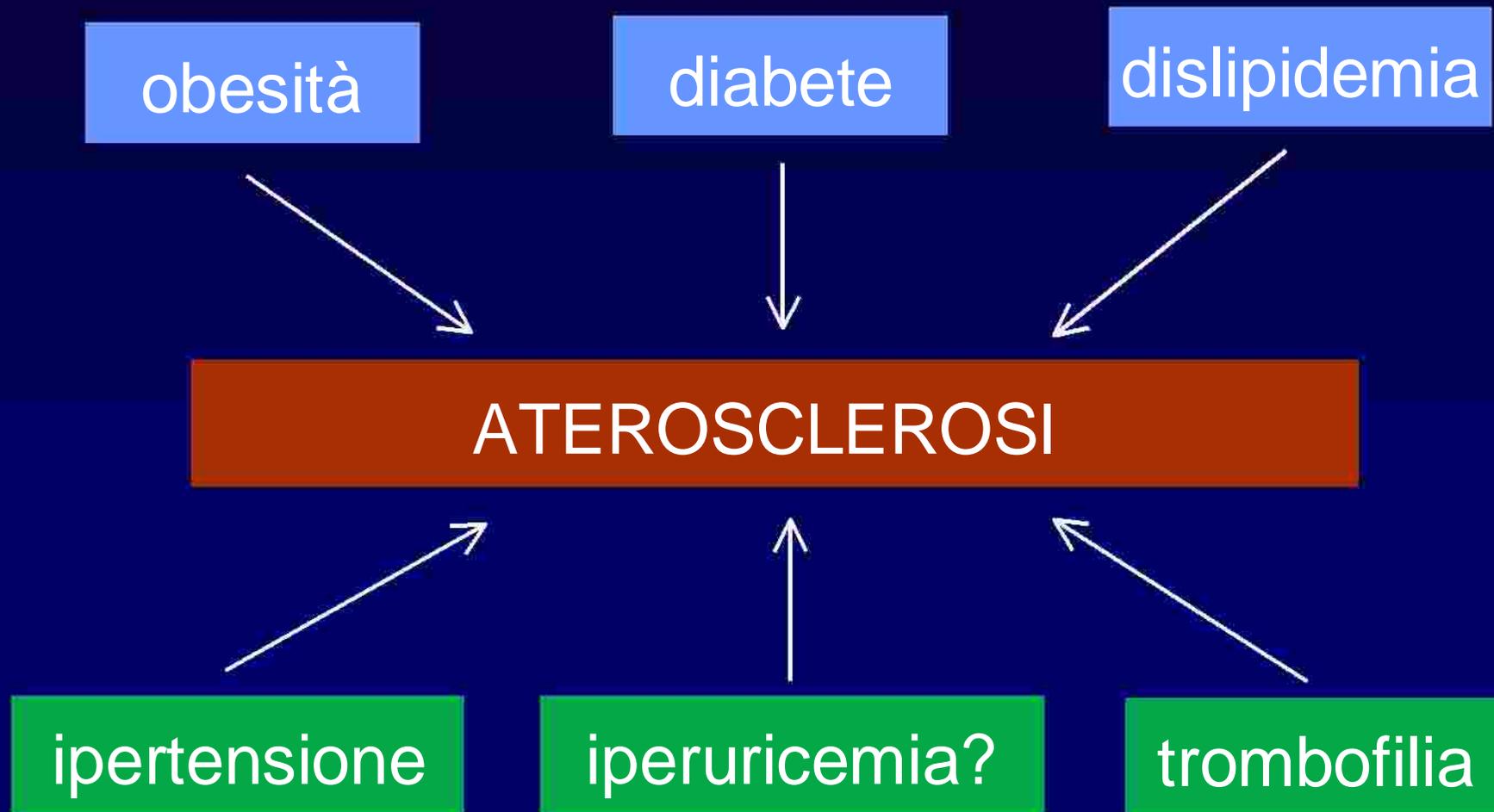
**Sindrome
dell'insulinoresistenza**

**Rischio
cardiovascolare**

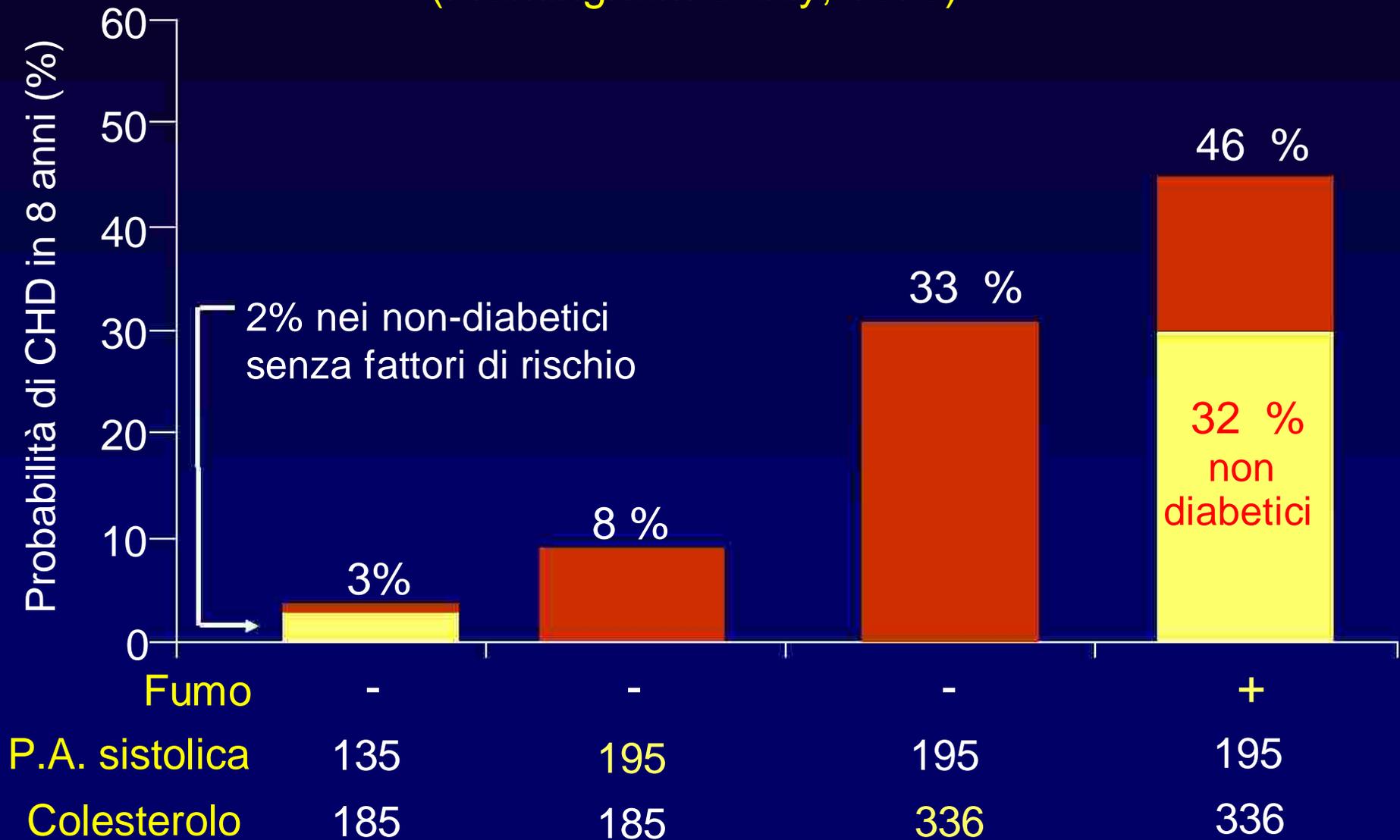
**Complicanze
microangiopatiche**

**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

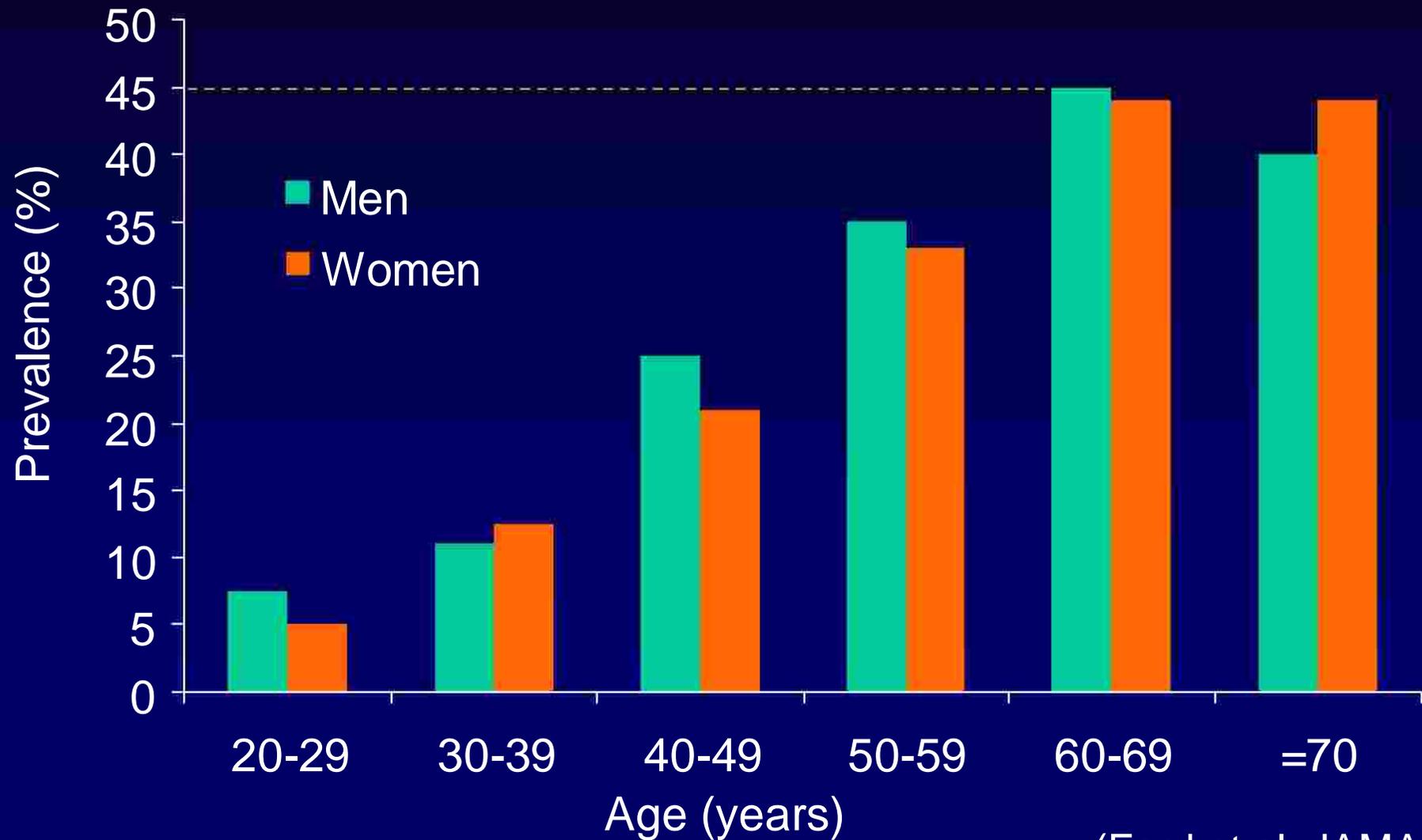
Revisione IDF 2009 criteri ATP III 2001

Almeno tre alterazioni fra le seguenti:

- Glicemia a digiuno ≥ 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

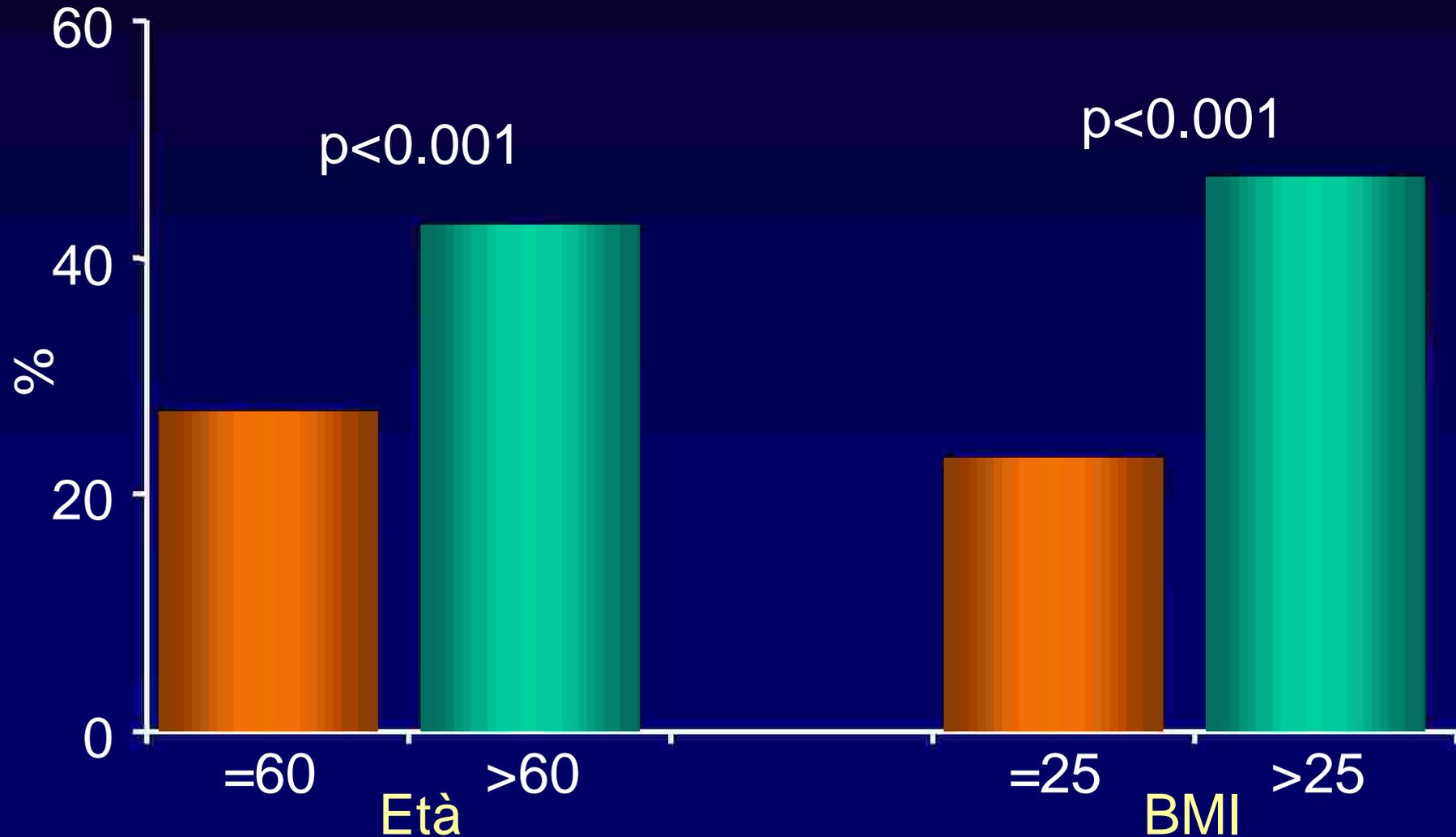
- National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-94 -
(ATP III report criteria)



(Ford et al, JAMA 2002)

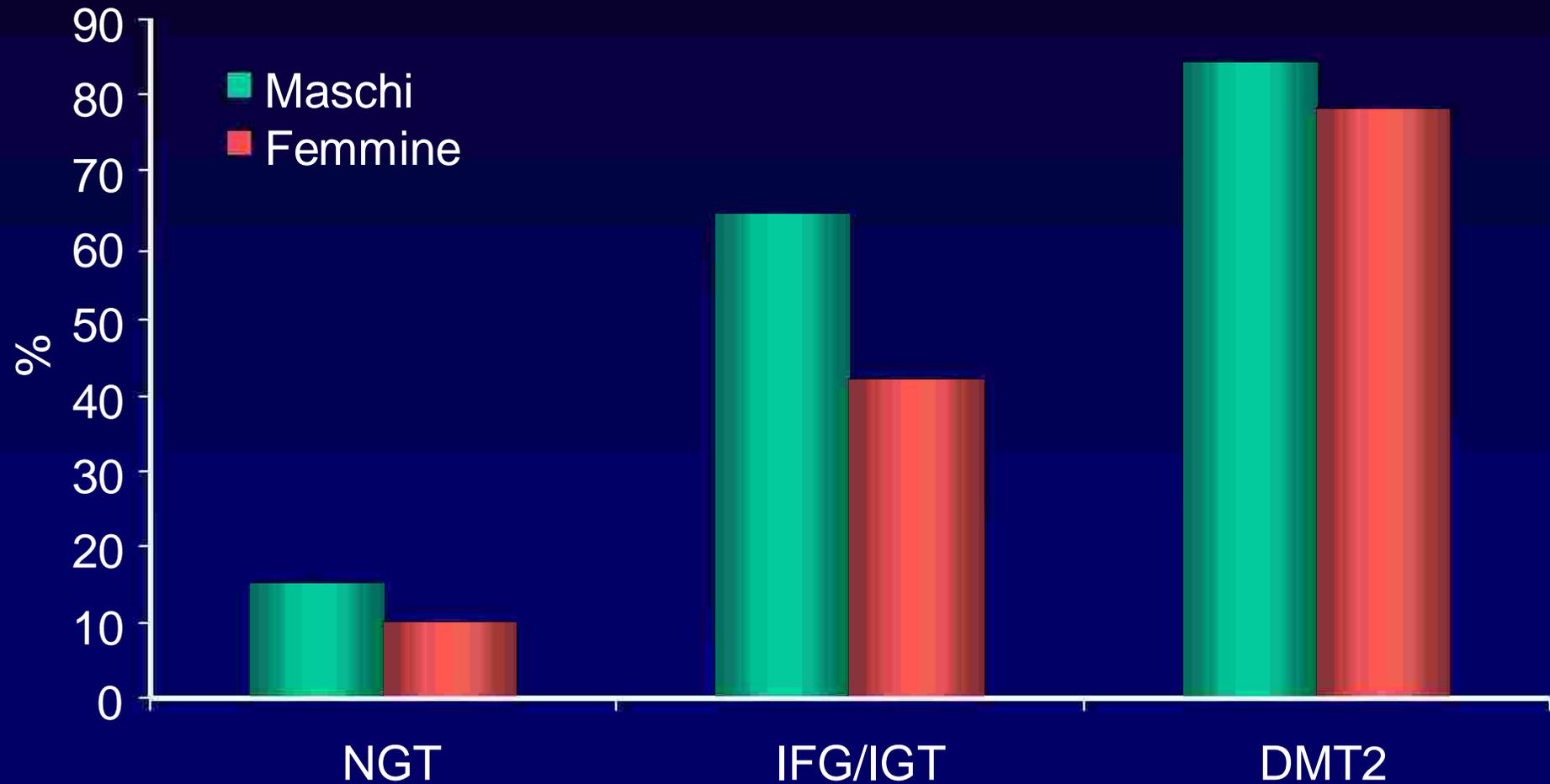
PREVALENZA DELLA SINDROME METABOLICA IN RELAZIONE ALL'ETA' E AL BMI

(Studio di Brunico, 1990)



PREVALENZA DELLA SINDROME METABOLICA IN RELAZIONE ALLA TOLLERANZA GLUCIDICA

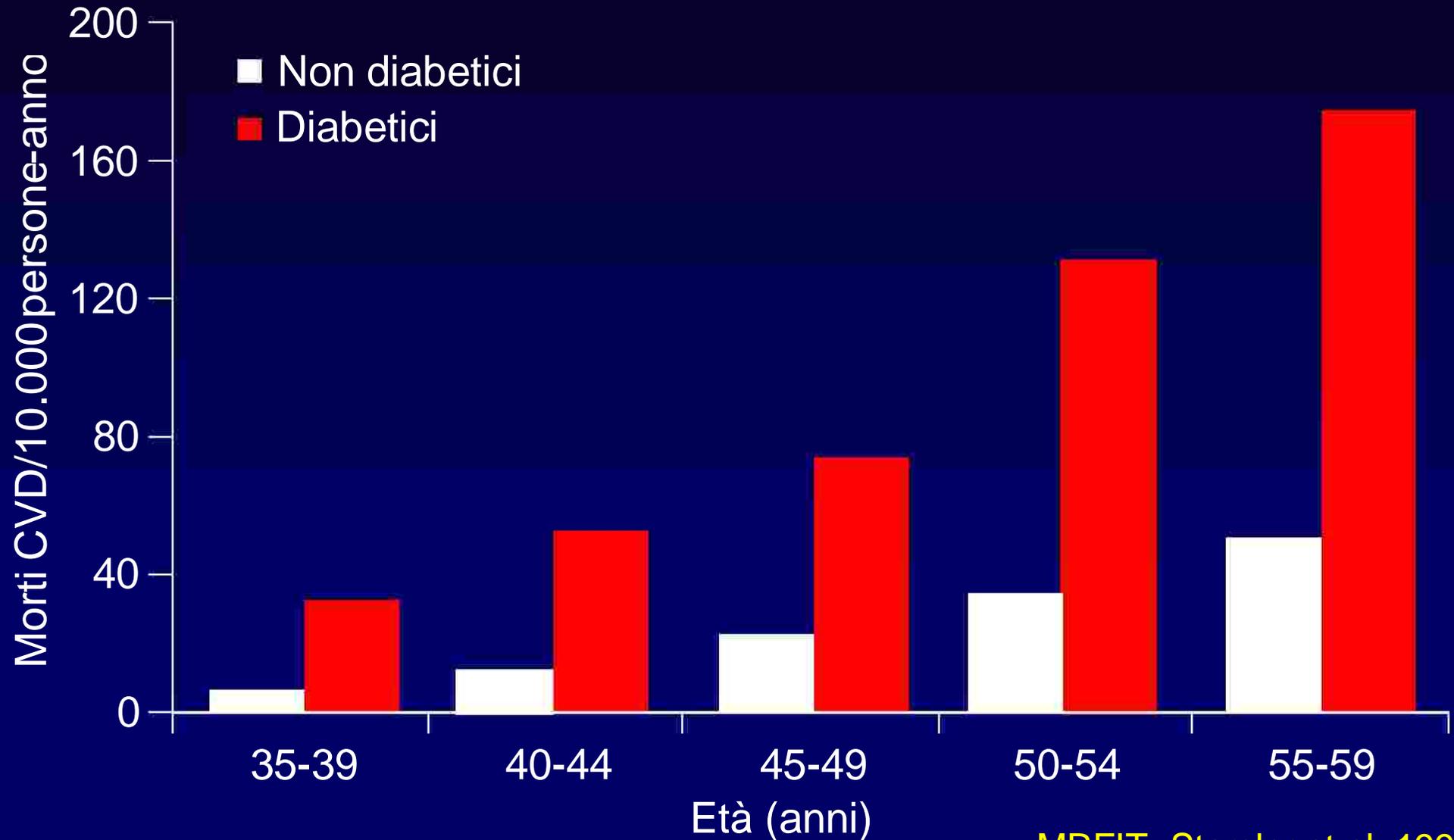
(Isomaa et al, Diabetes Care 24:683, 2001)



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

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