

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

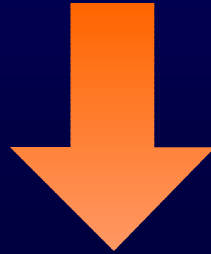
- alterazioni tolleranza ai carboidrati
(spesso misconosciute o trascurate)
- disfunzioni tiroidee

Esercizio fisico nel diabete - implicazioni -

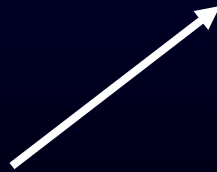
- Effetti benefici dell'esercizio fisico sulla malattia (prevenzione, terapia, complicanze)
- Alterazioni nell'adattamento all'esercizio fisico legate al diabete, all'insulinoreistenza e alla terapia
- Rischi legati alle complicanze già presenti

Problematiche specifiche dell'anziano

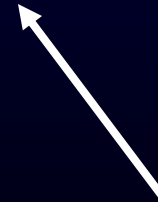
Glucosio



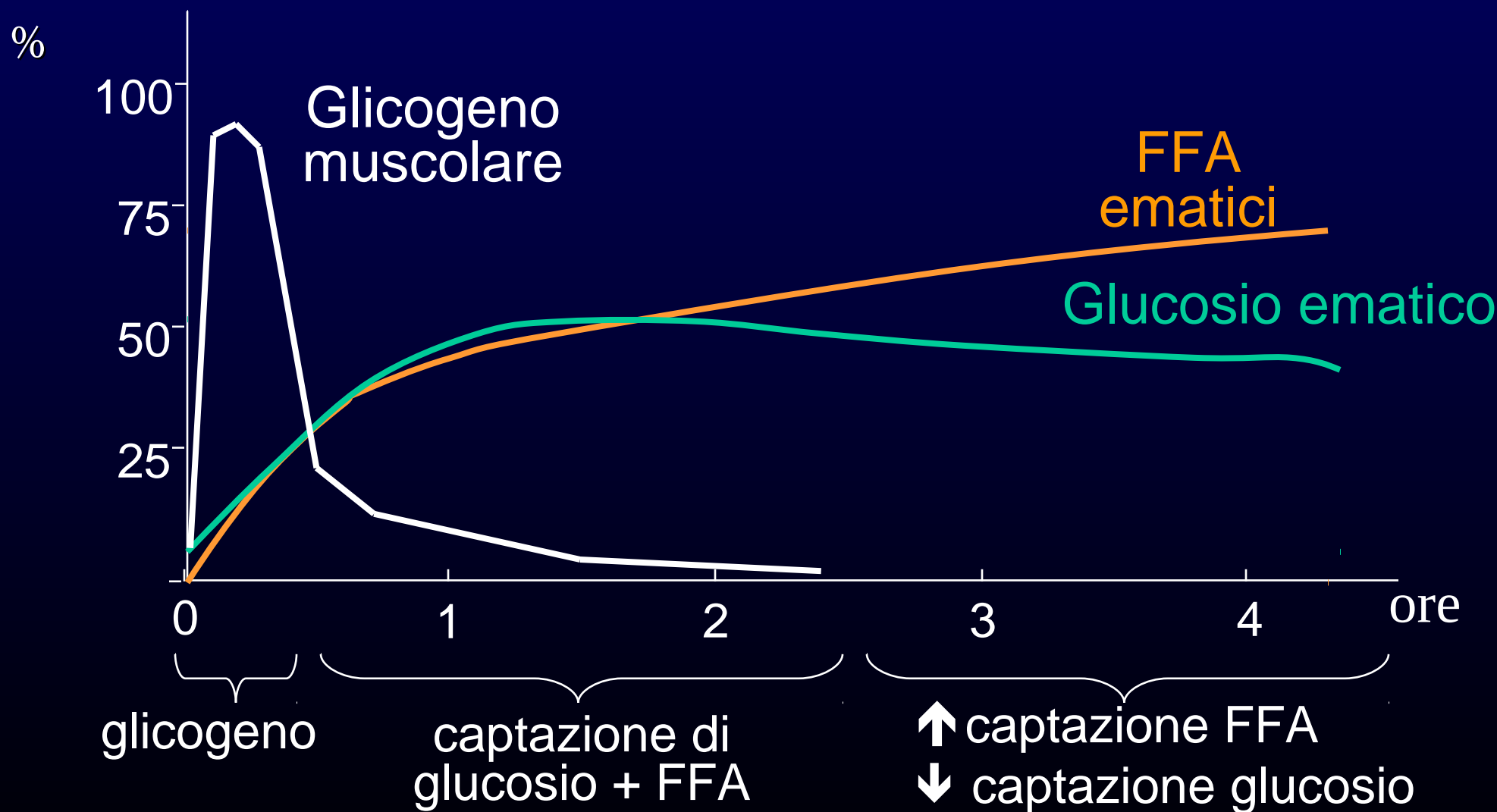
Lattato



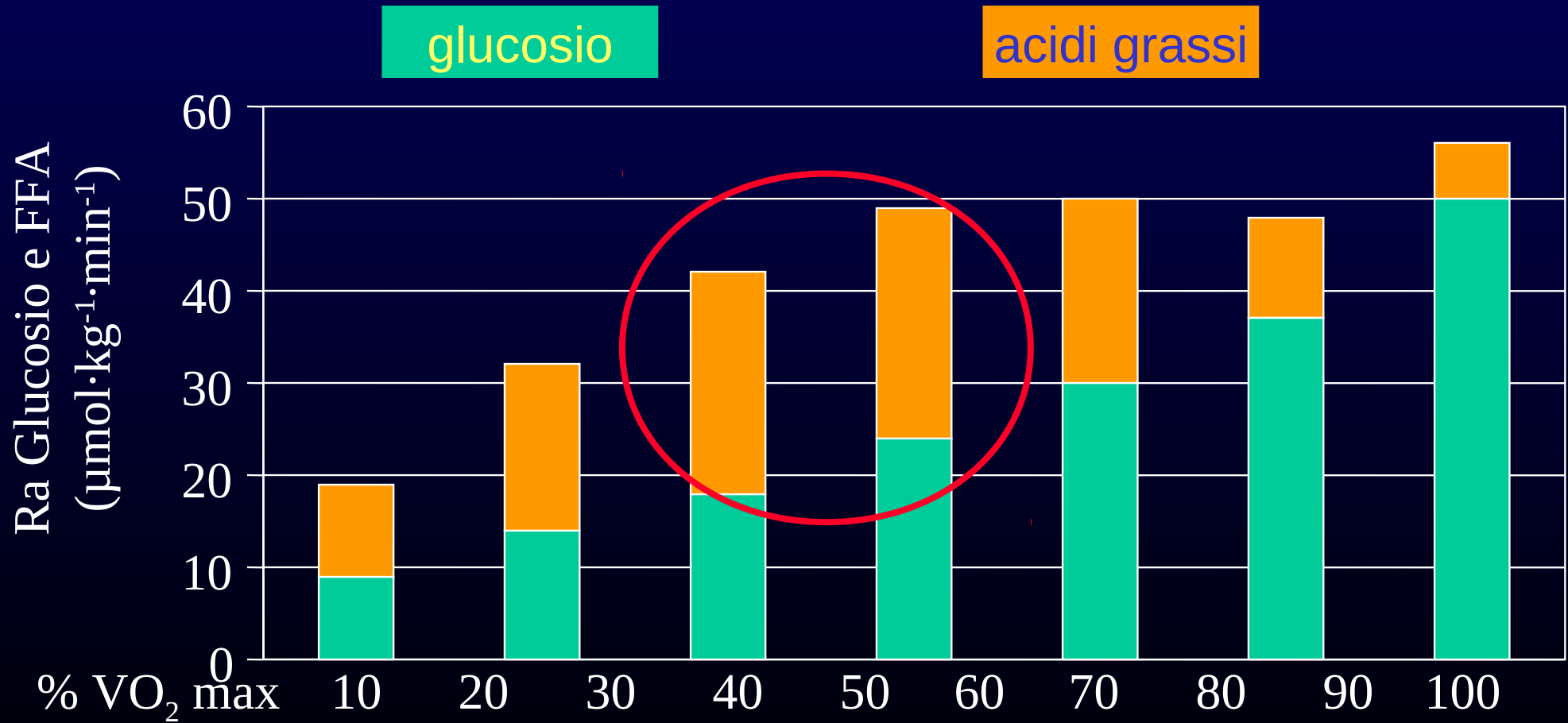
Corpi chetonici



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



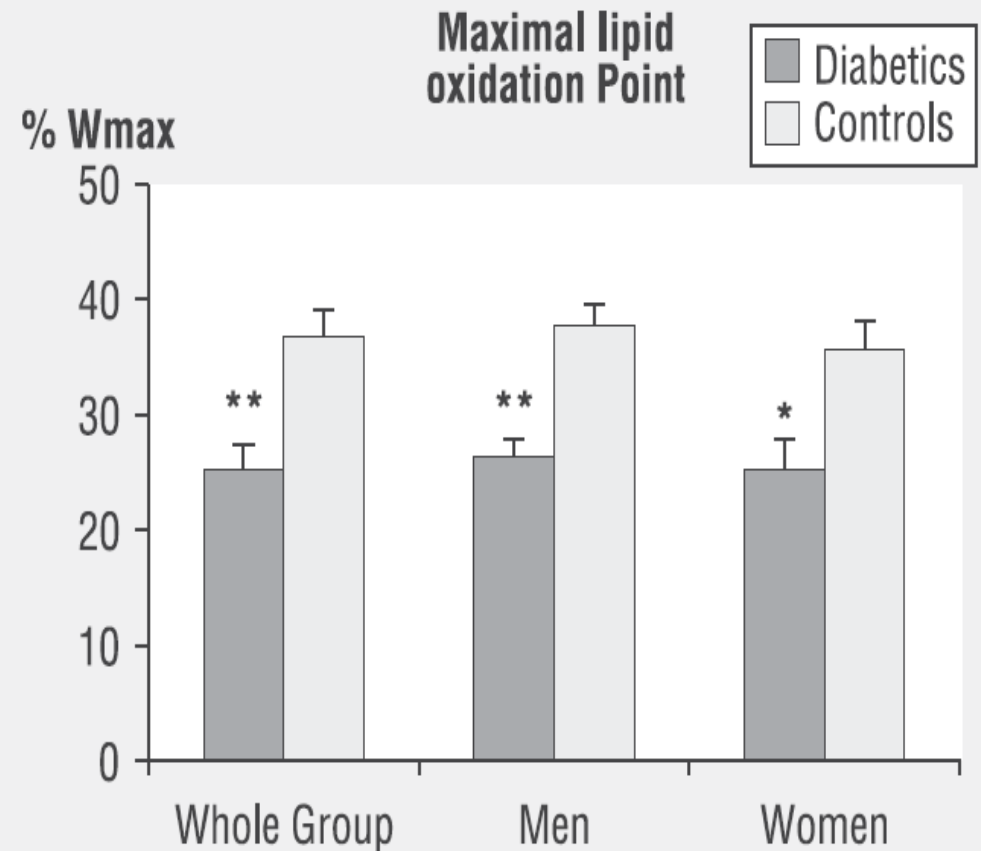
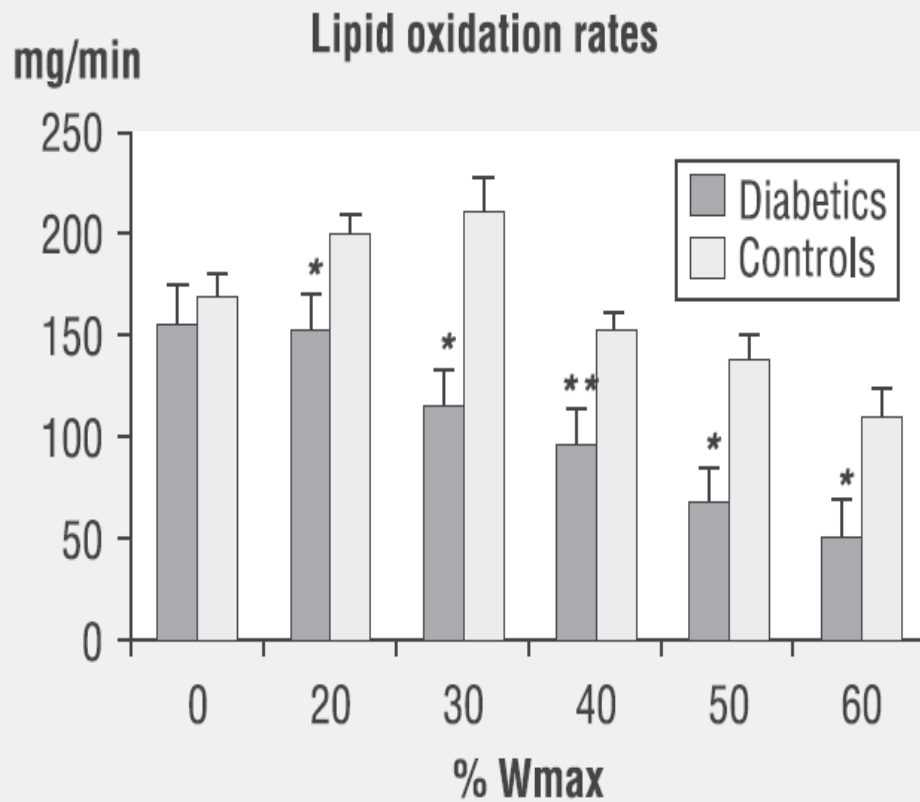
CONTRIBUTO DEL GLUCOSIO E DEGLI FFA COME FONTE ENERGETICA NELL' ESERCIZIO IN RAPPORTO ALLA INTENSITA'



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)



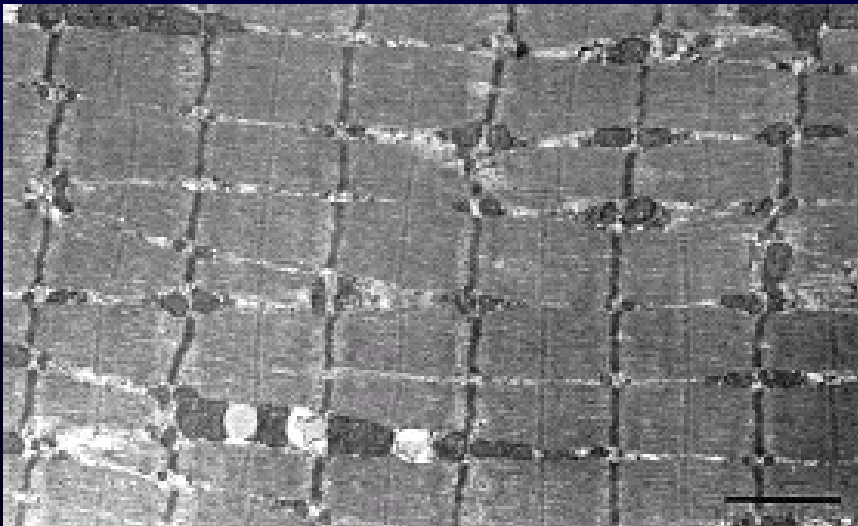
**Substrate oxidation during exercise:
type 2 diabetes is associated
with a decrease in lipid oxidation
and an earlier shift towards carbohydrate
utilization**

(Ghanassia et al, Diabetes Metab 2006)

Respiratory quotient

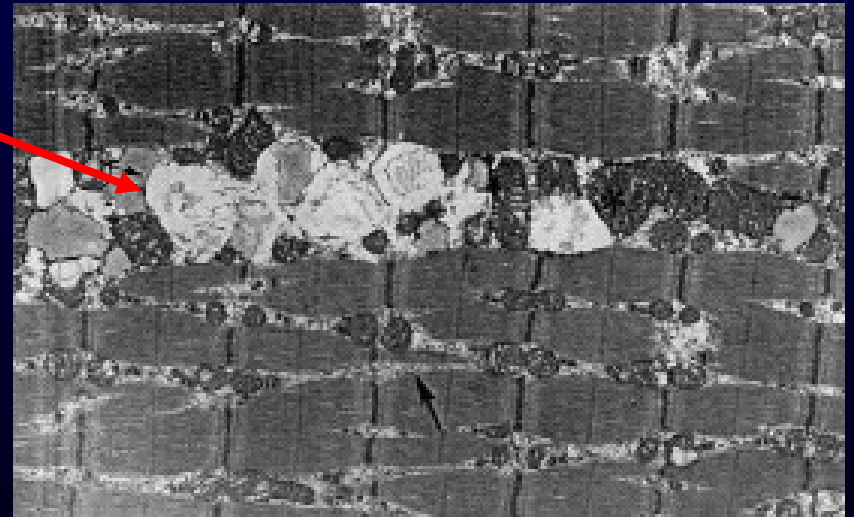
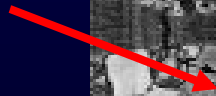
	Diabetic subjects	Control subjects
Rest	0.83±0.01	0.83±0.01
20%Wmax	0.9±0.01**	0.85±0.01
30%Wmax	0.94±0.02**	0.9±0.008
40%Wmax	0.95±0.01*	0.92±0.007
50%Wmax	0.99±0.02**	0.94±0.004
60%Wmax	1±0.02**	0.95±0.006

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 (●)

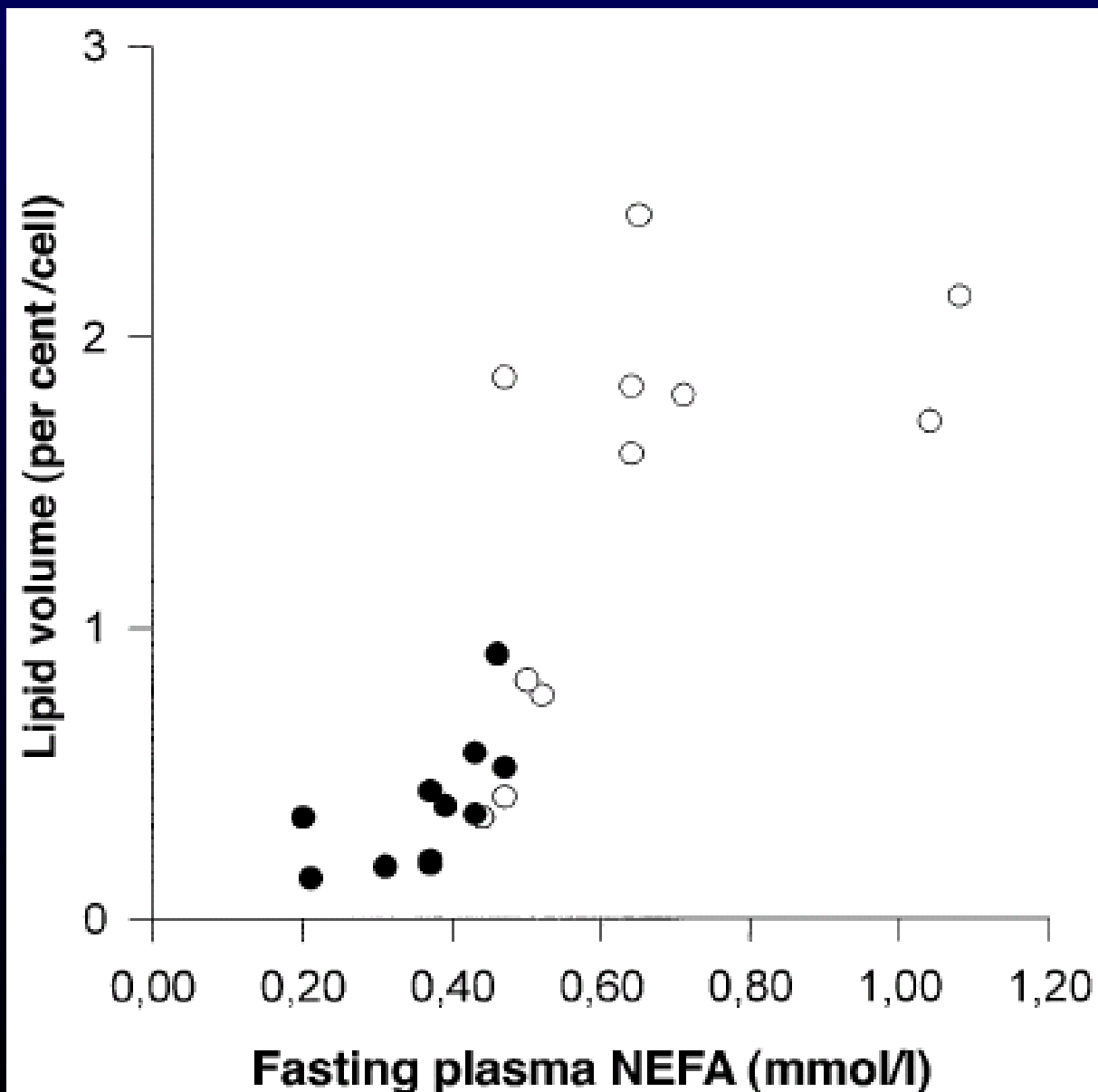


Table 2. Rates of glucose and lipid metabolic parameters during clamp studies and insulin sensitivity indices for Si_{RD} and Si_{GS}

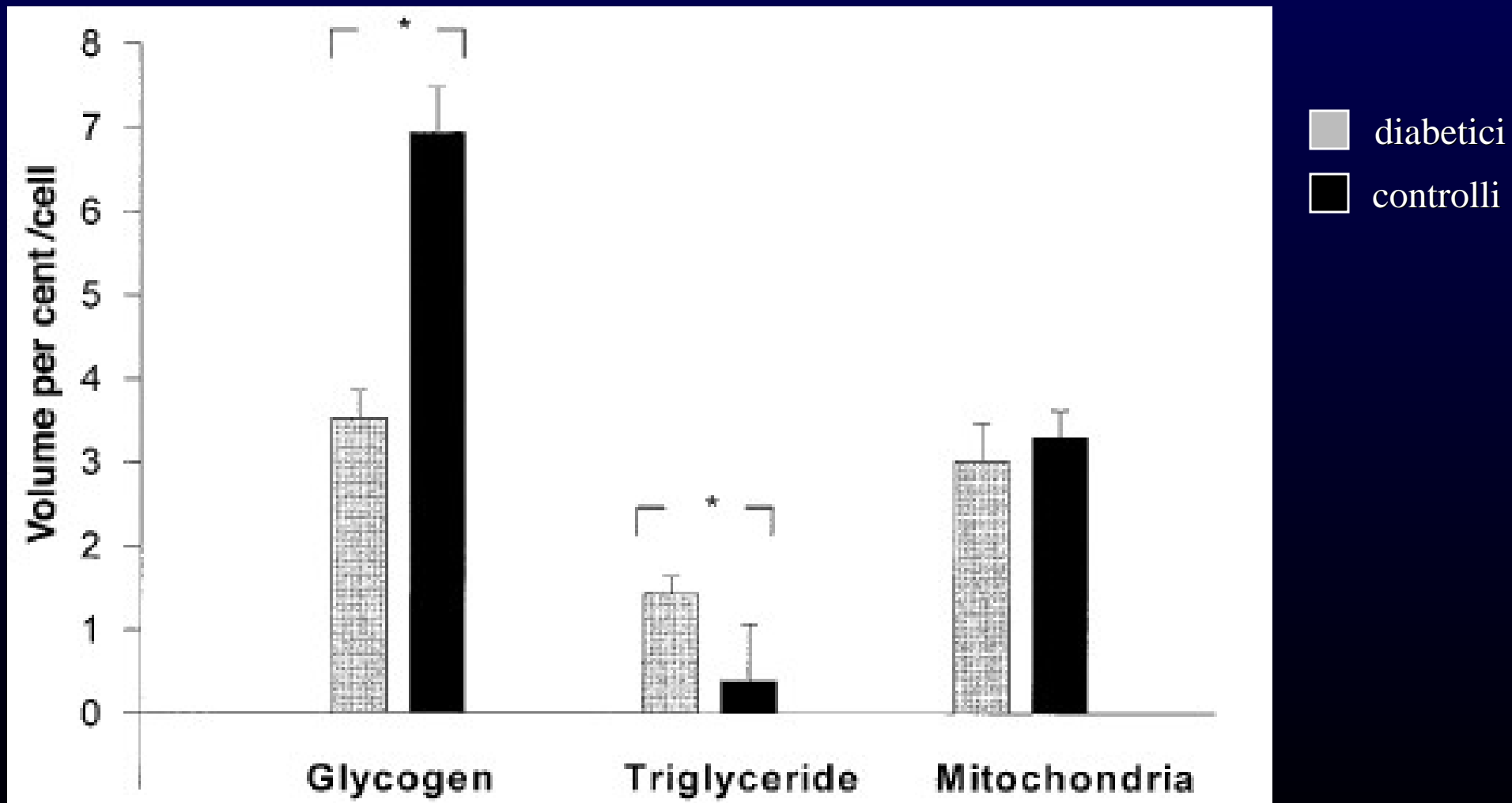
	Type II diabetic subjects		Normoglycaemic obese subjects	
	Basal	Insulin	Basal	Insulin
Glucose infusion (GINF)		3.12 (2.21–4.42)		8.43 (7.06–10.1) ^d
Total glucose disposal (Rd)	3.78 ± 0.24	4.96 ± 0.49 ^a	3.58 ± 0.15	10.35 ± 0.89 ^{a, d}
Hepatic glucose output	3.66 ± 0.24	1.51 ± 0.31 ^b	3.44 ± 0.16	1.70 ± 0.27 ^a
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 ^d
Si_{GS}		11.98 ± 2.39		21.80 ± 3.40 ^c

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

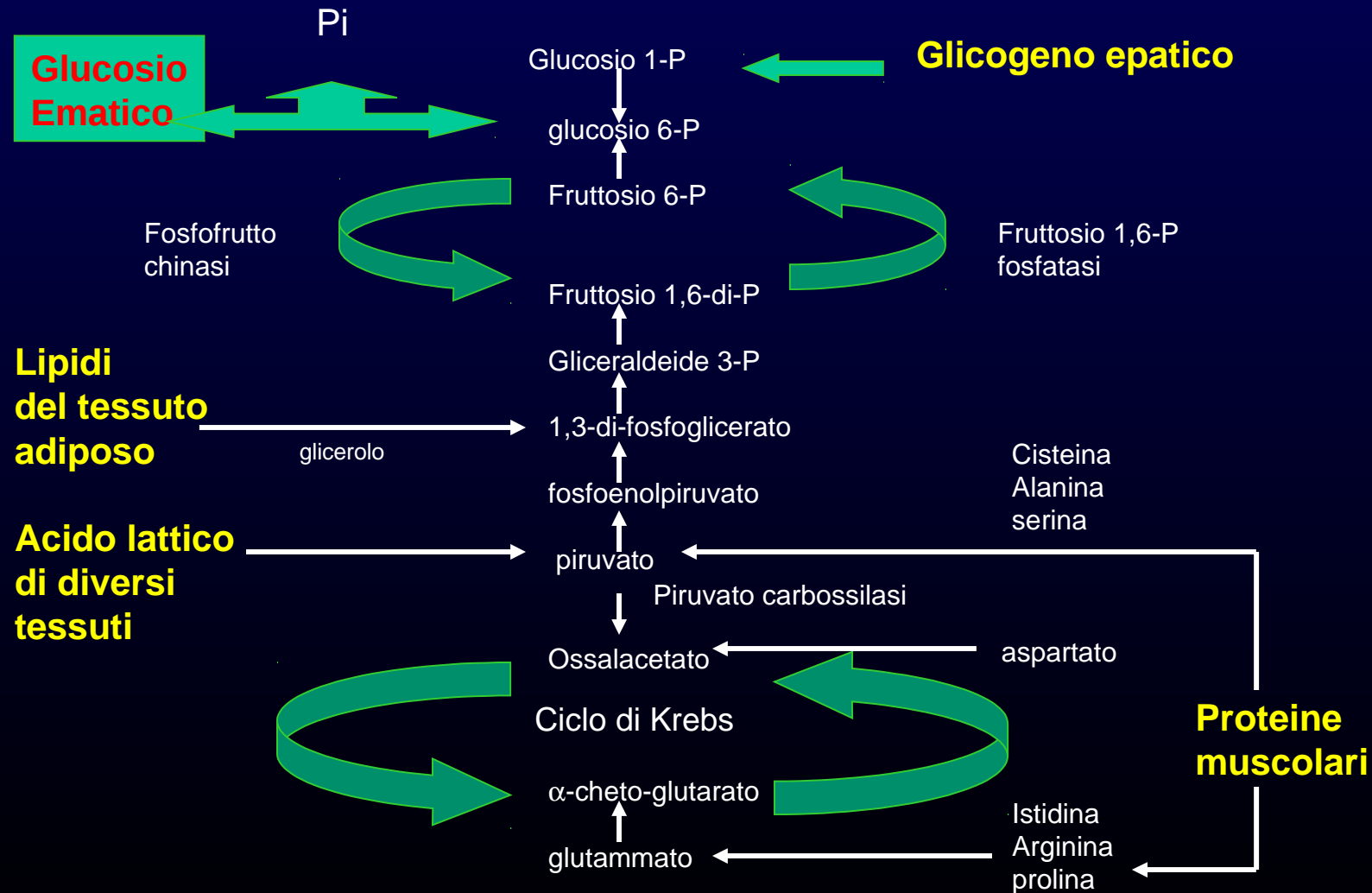
Indices of insulin sensitivity are expressed as $\mu l \cdot min^{-1} \cdot kg \text{ ffm}^{-1}$ per $pmol/l$

^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

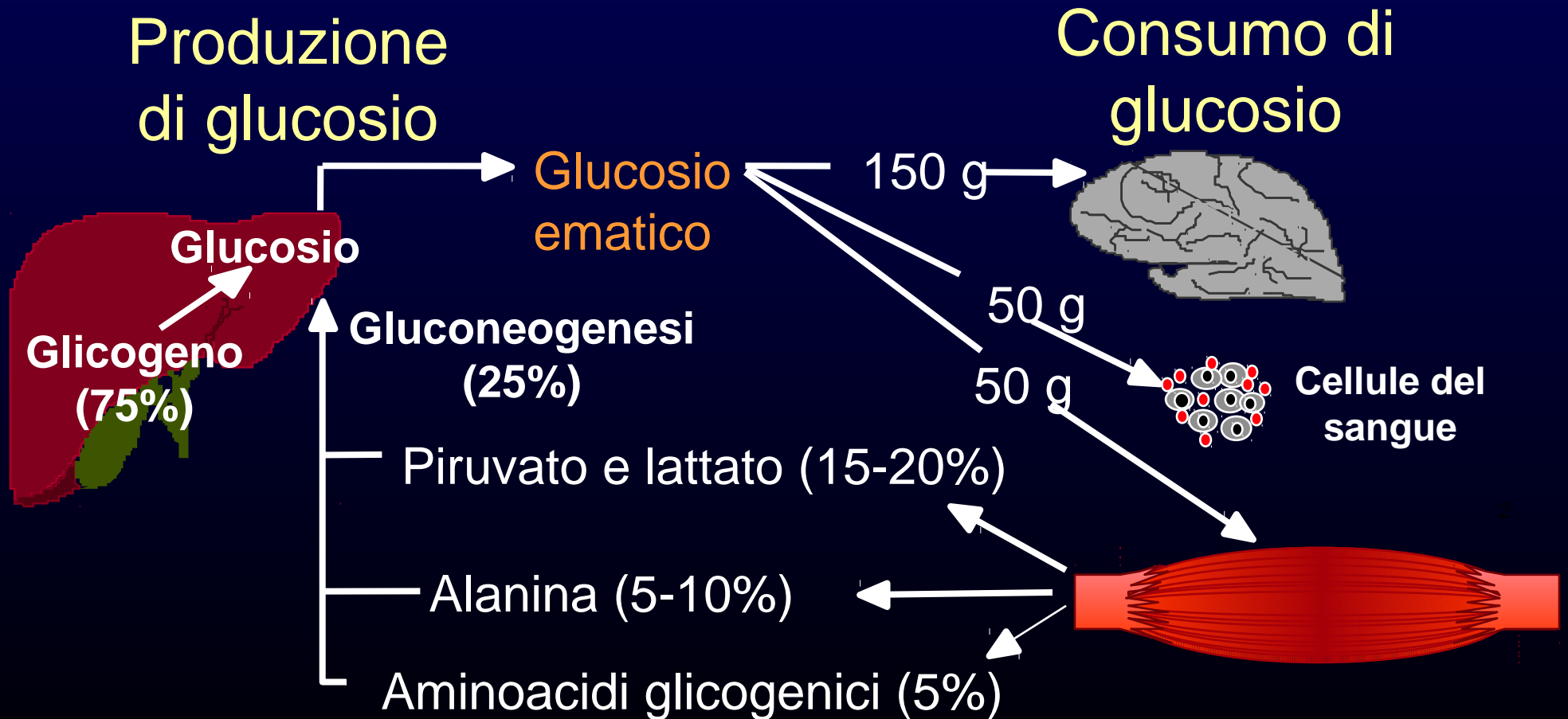
Variazioni del contenuto di glicogeno, trigliceridi e mitocondri nel muscolo striato dei soggetti con diabete tipo 2



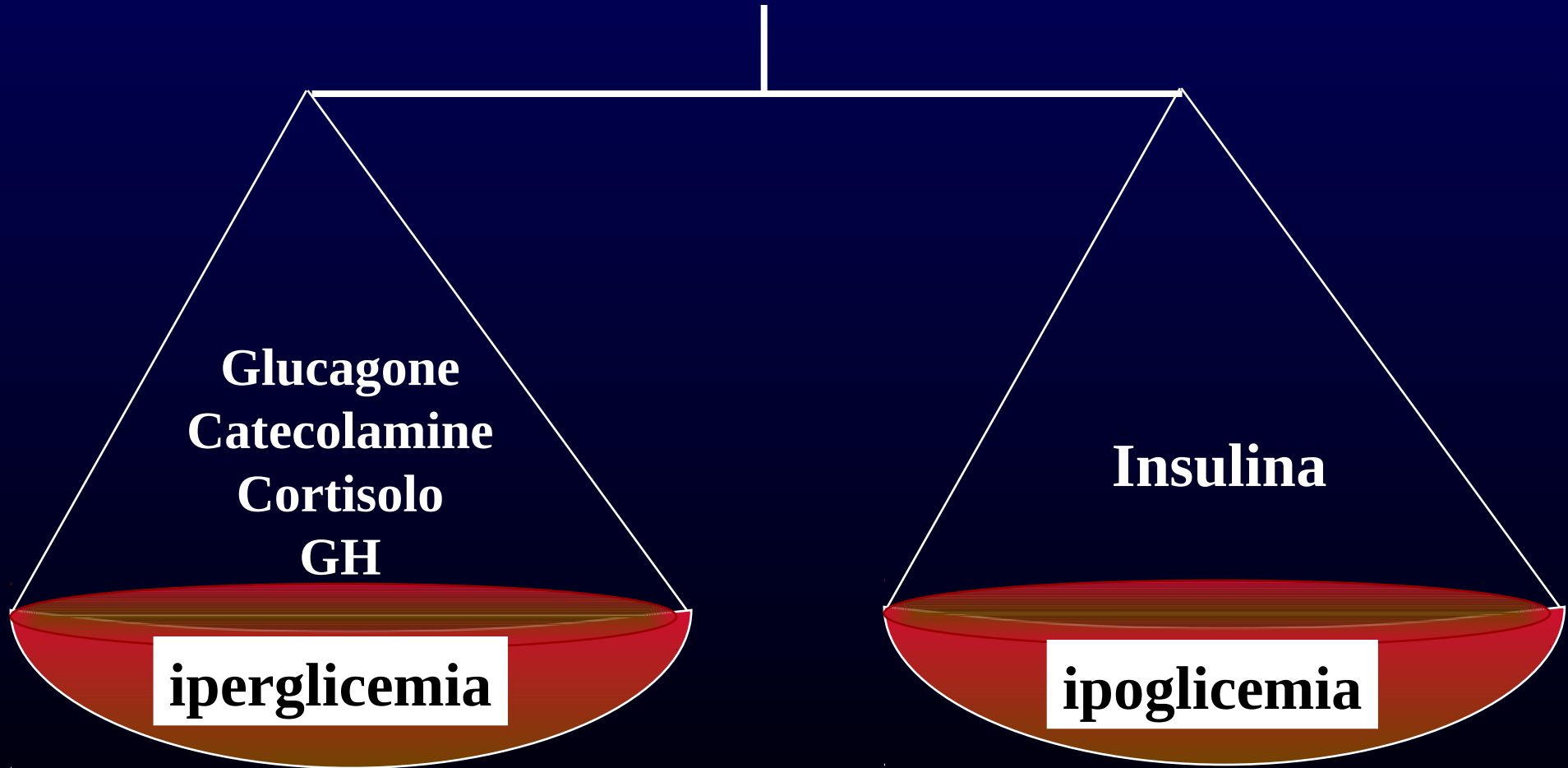
Produzione epatica di glucosio nei periodi di digiuno



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 β -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)

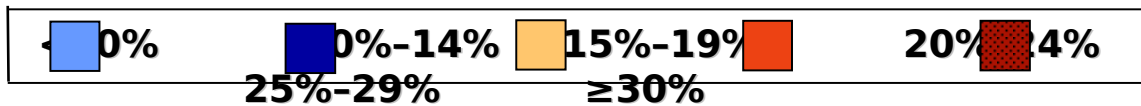
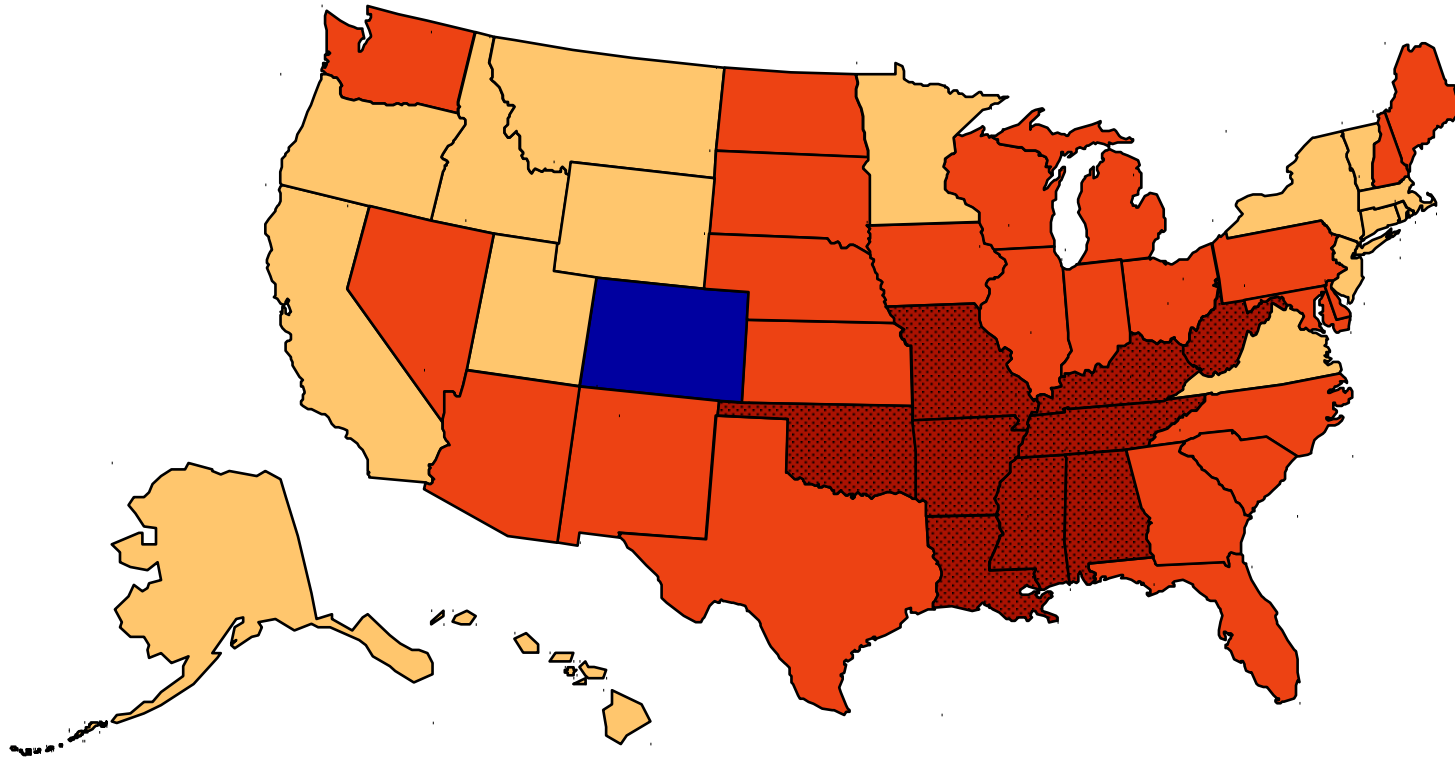
Diabetici (milioni)



Obesity Trends* Among U.S. Adults

BRFSS, 2009

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

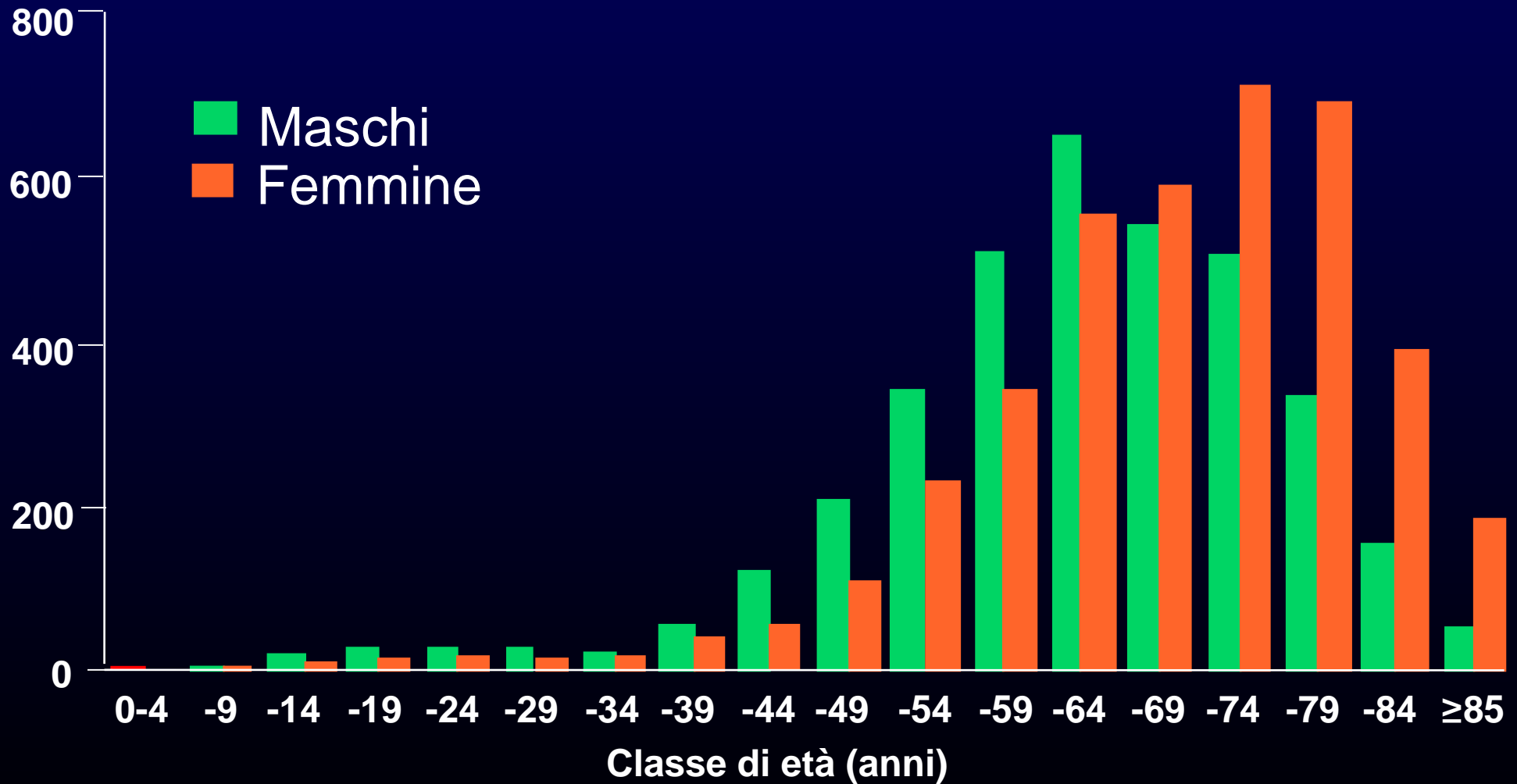


RAPPORTO
DIABETE NOTO/DIABETE IGNOTO
IN ITALIA
(Studi con OGTT)

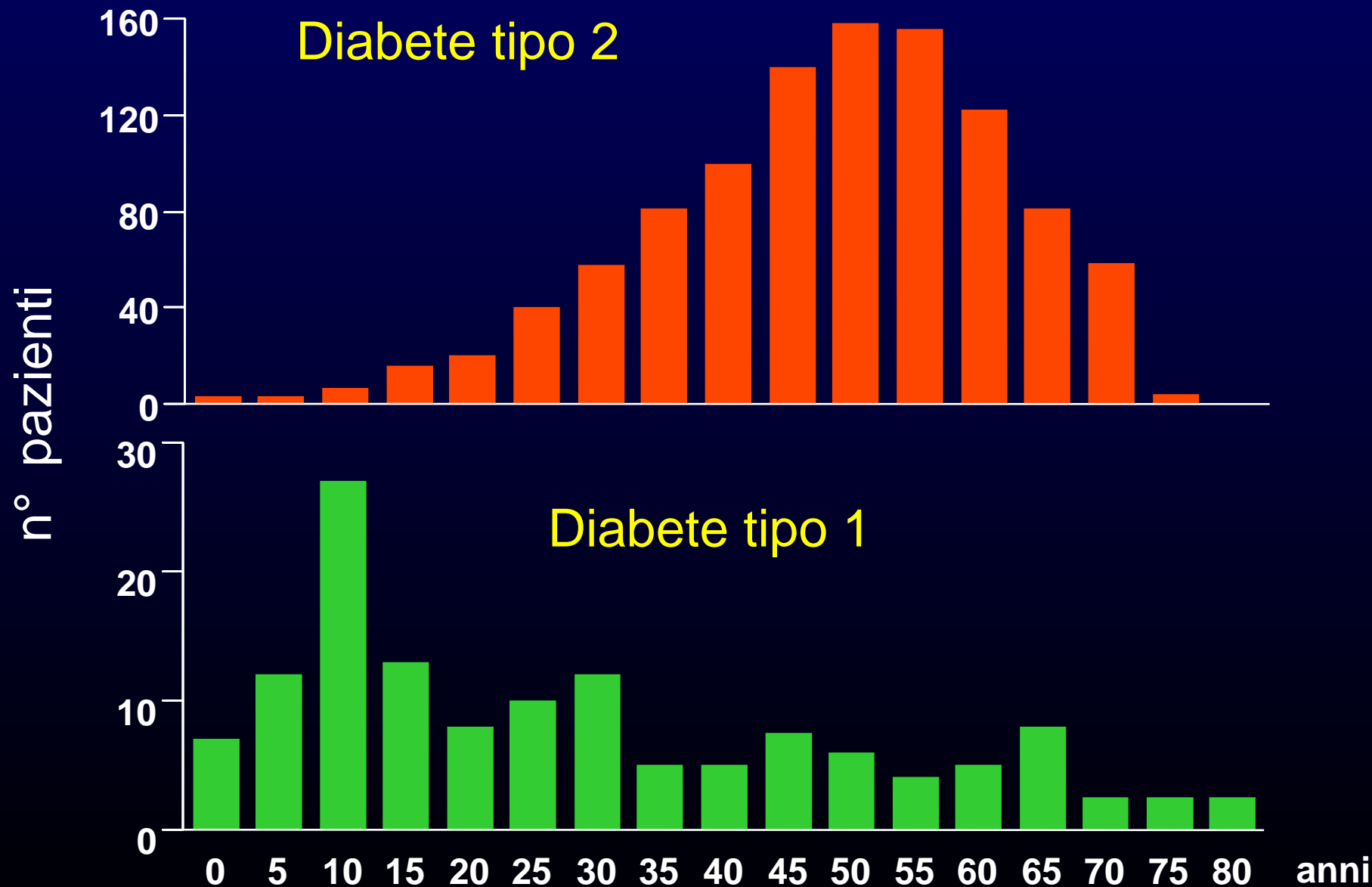
Circa 1 caso ignoto ogni 2 noti

Verona Diabetes Study

DISTRIBUZIONE PER SESSO E PER ETÀ 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-insulina (all'esordio)
- associazione con caratteri genetici (sistema HLA)

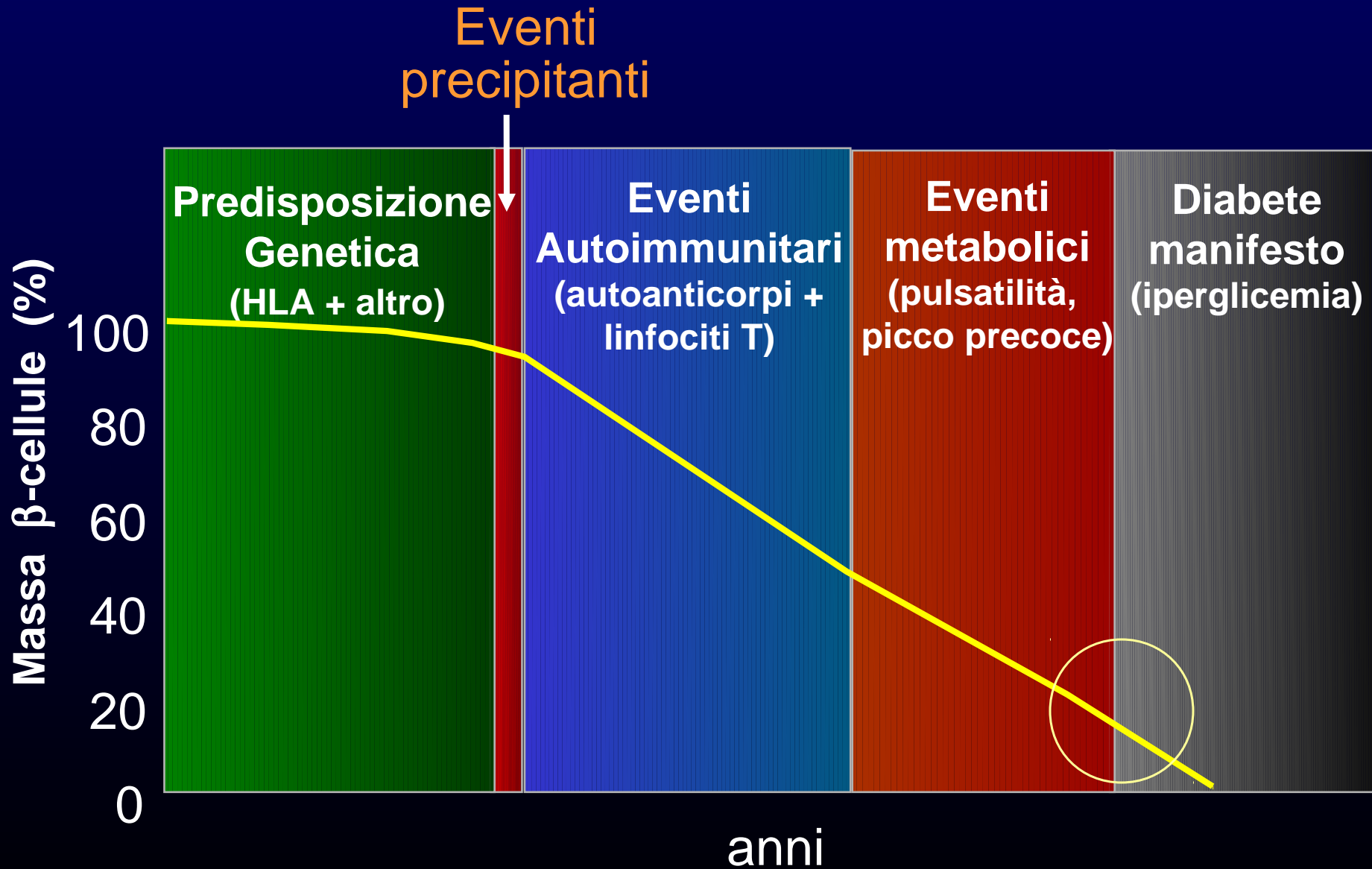
EZIOPATOGENESI DEL DIABETE TIPO 1

- fattori genetici (risposta immunitaria)
- fattori acquisiti (virus, tossici, ???)

autoimmunità

DEFICIT SECREZIONE INSULINICA

STORIA NATURALE DEL DIABETE TIPO 1



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

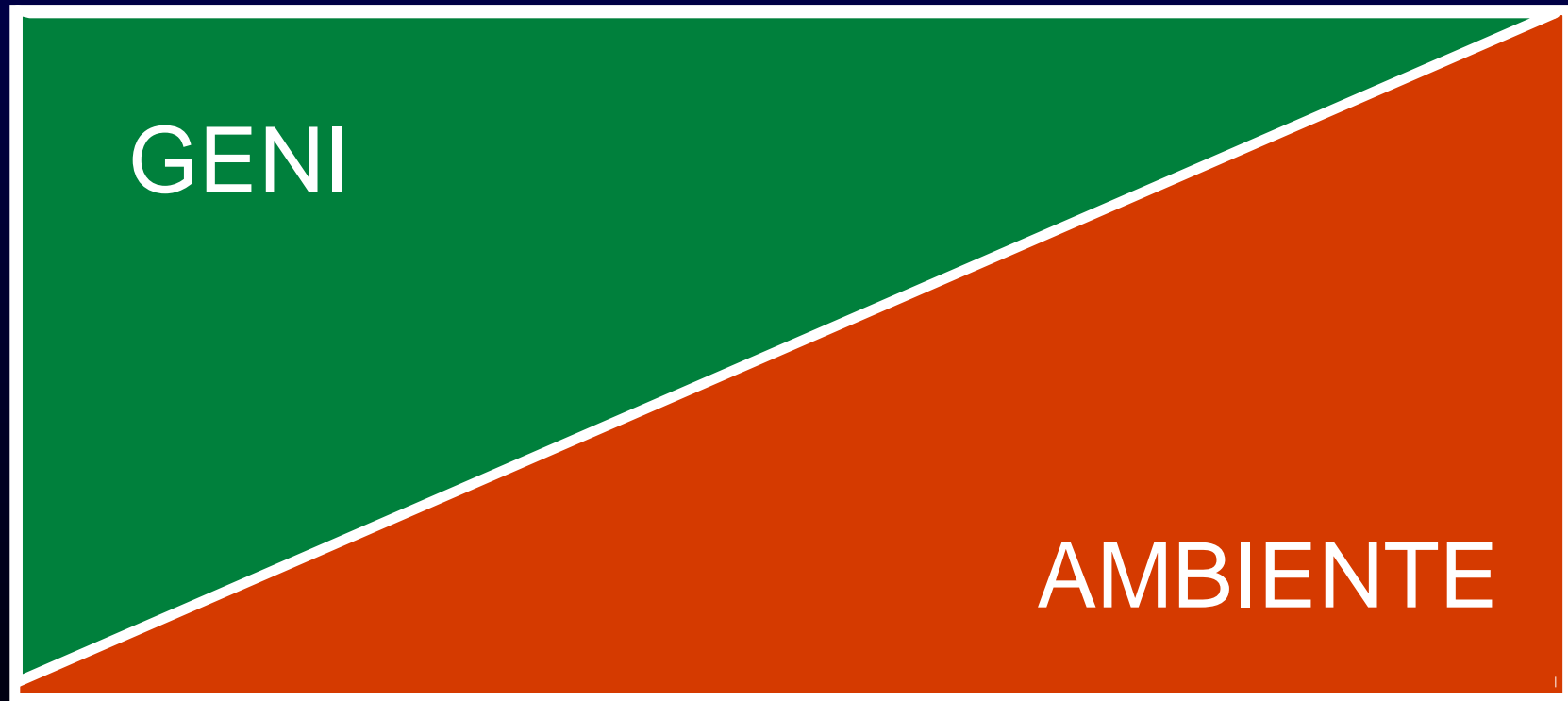
Nessuna correlazione coi geni del sistema HLA

DIFETTI GENETICI CHE PROVOCANO DIABETE TIPO 2

- Mody 1: HNF 4 α (cromosoma 20q)
- Mody 2: Glucochinasi (cromosoma 7p)
- Mody 3: HNF 1 α (cromosoma 12q)
- Mody 4: Insulin protein factor 1 (IDX 1)
- Mody 5: HNF 1 β
- Mutazioni mitocondriali

DIABETE TIPO 2

Patogenesi



ALTERAZIONI ALLA BASE DEL DIABETE TIPO 2

Insulinoresistenza

deficit β -cellulare

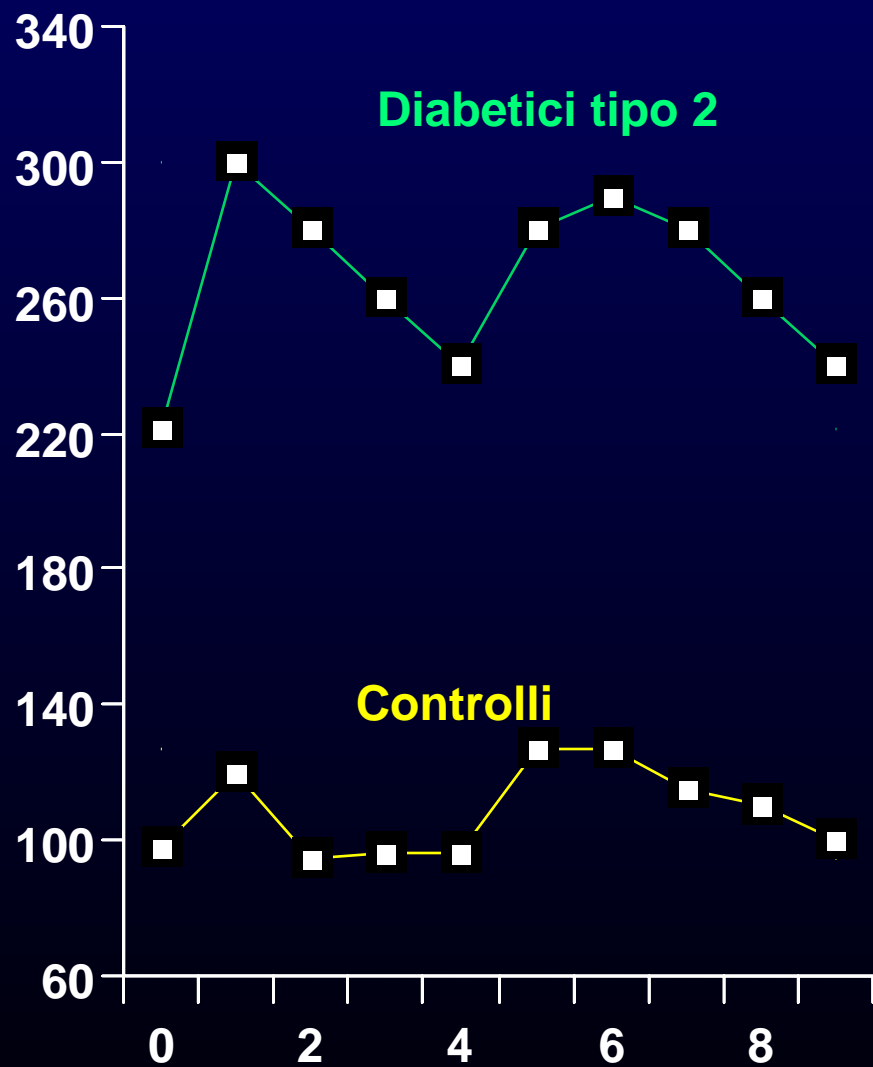
```
graph TD; A[Insulinoresistenza] --> D[DIABETE TIPO 2]; B[deficit beta-cellulare] --> D;
```

DIABETE TIPO 2

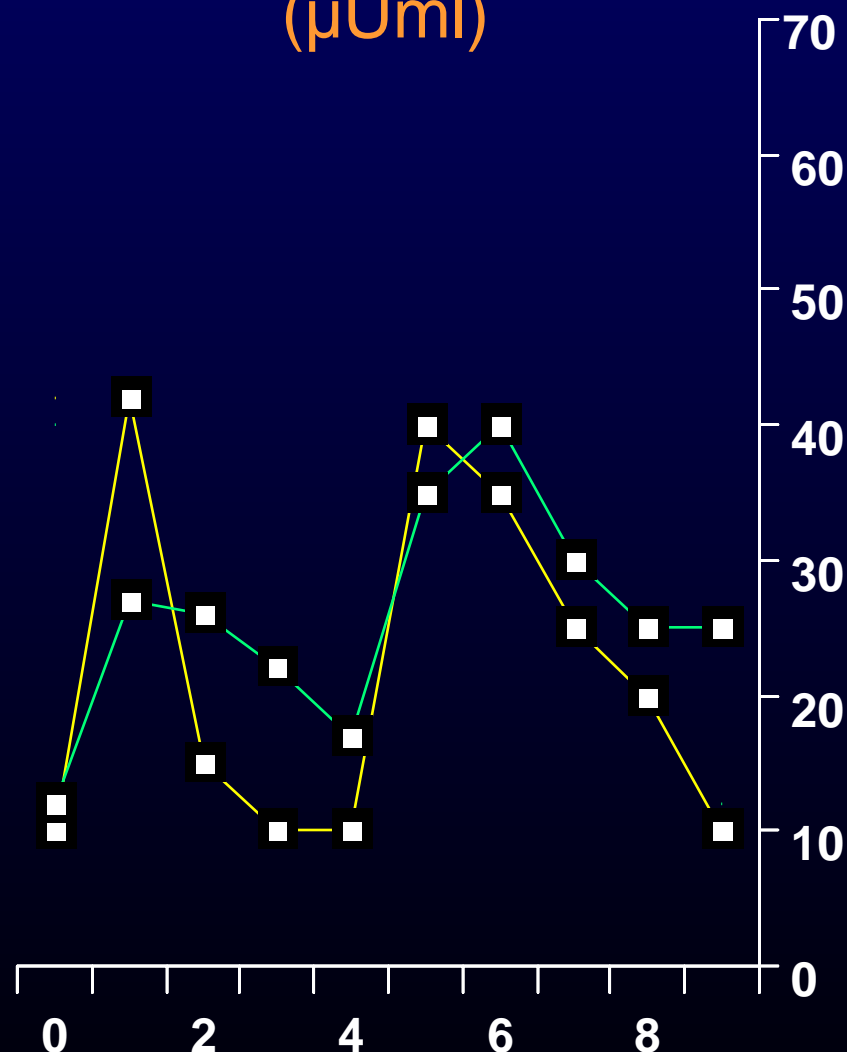
INSULINORESISTENZA

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

GLICEMIA (mg/dl)

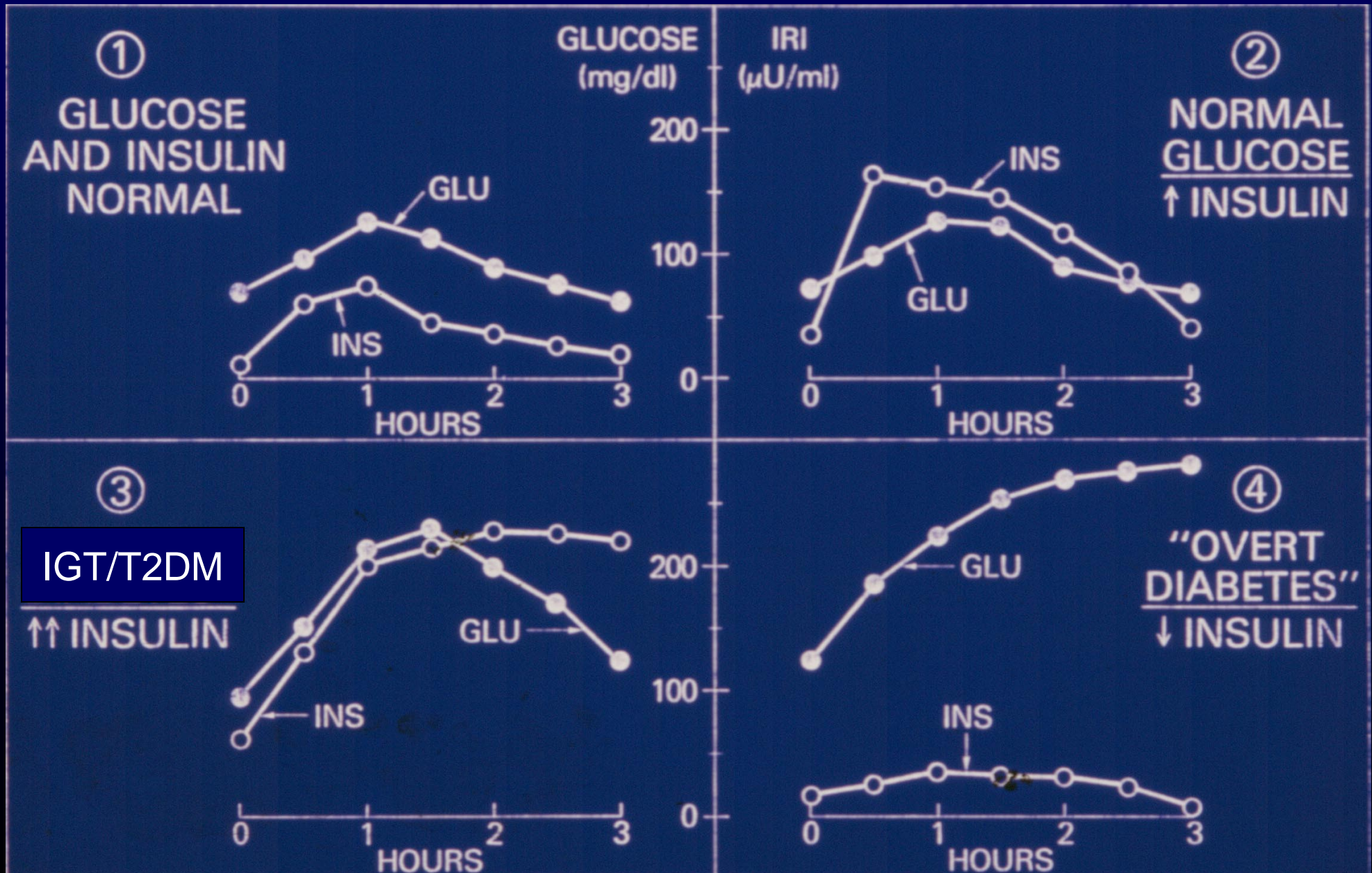


INSULINEMIA (μ U/ml)

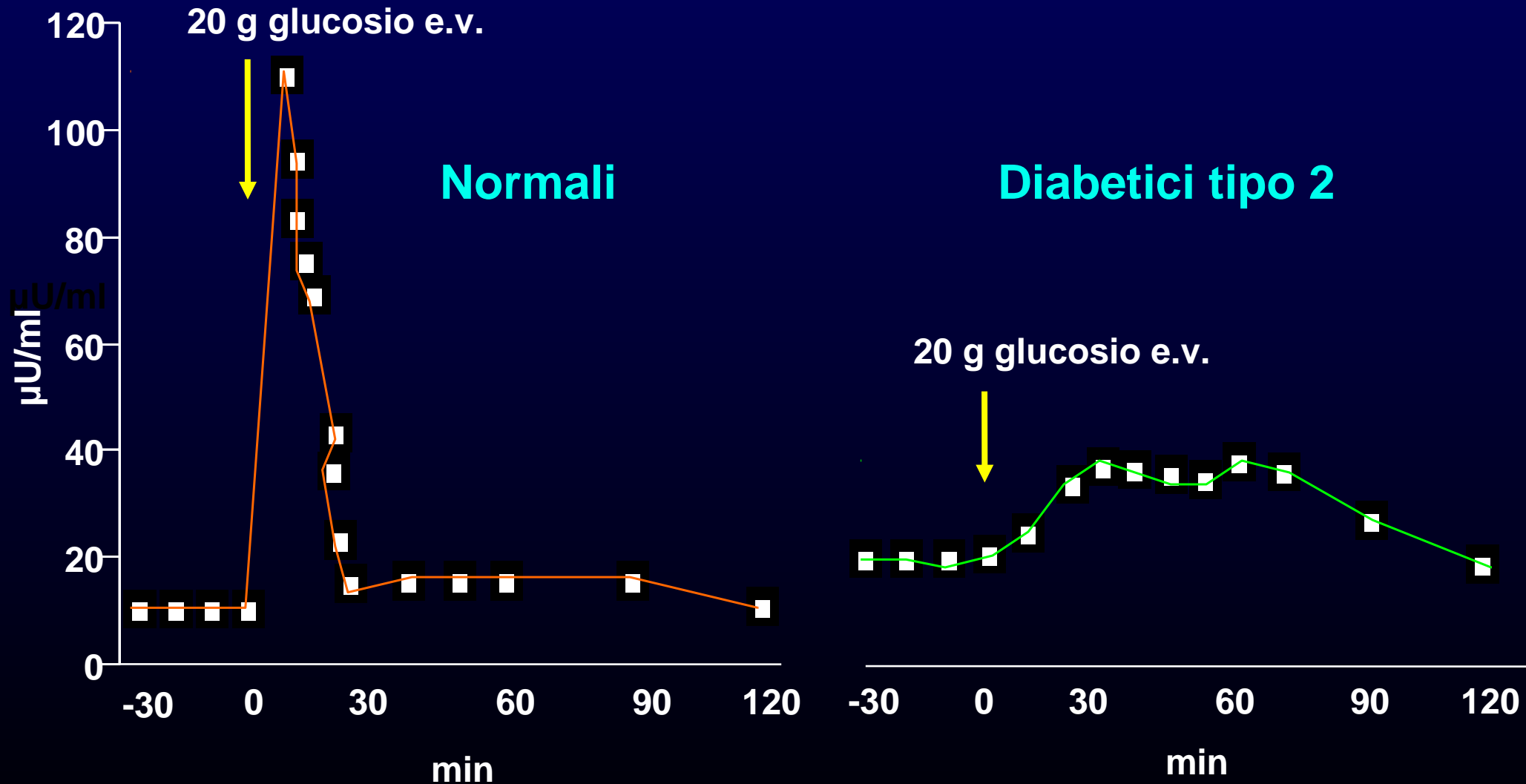


tempo (ore)

Tolleranza glucidica e insulinoresistenza



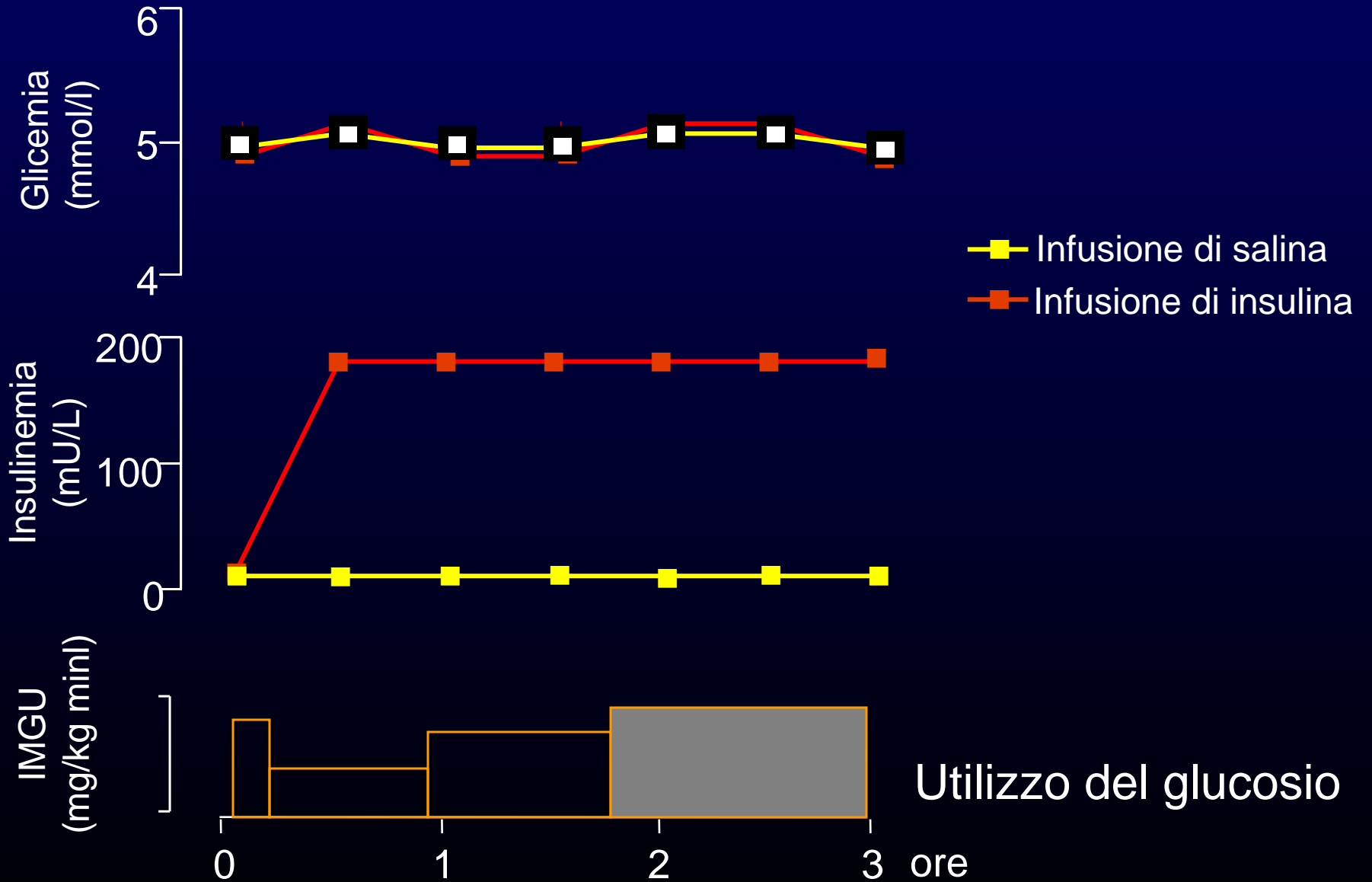
RISPOSTA INSULINEMICA AL GLUCOSIO E.V. (Pfeiffer et al, 1981)



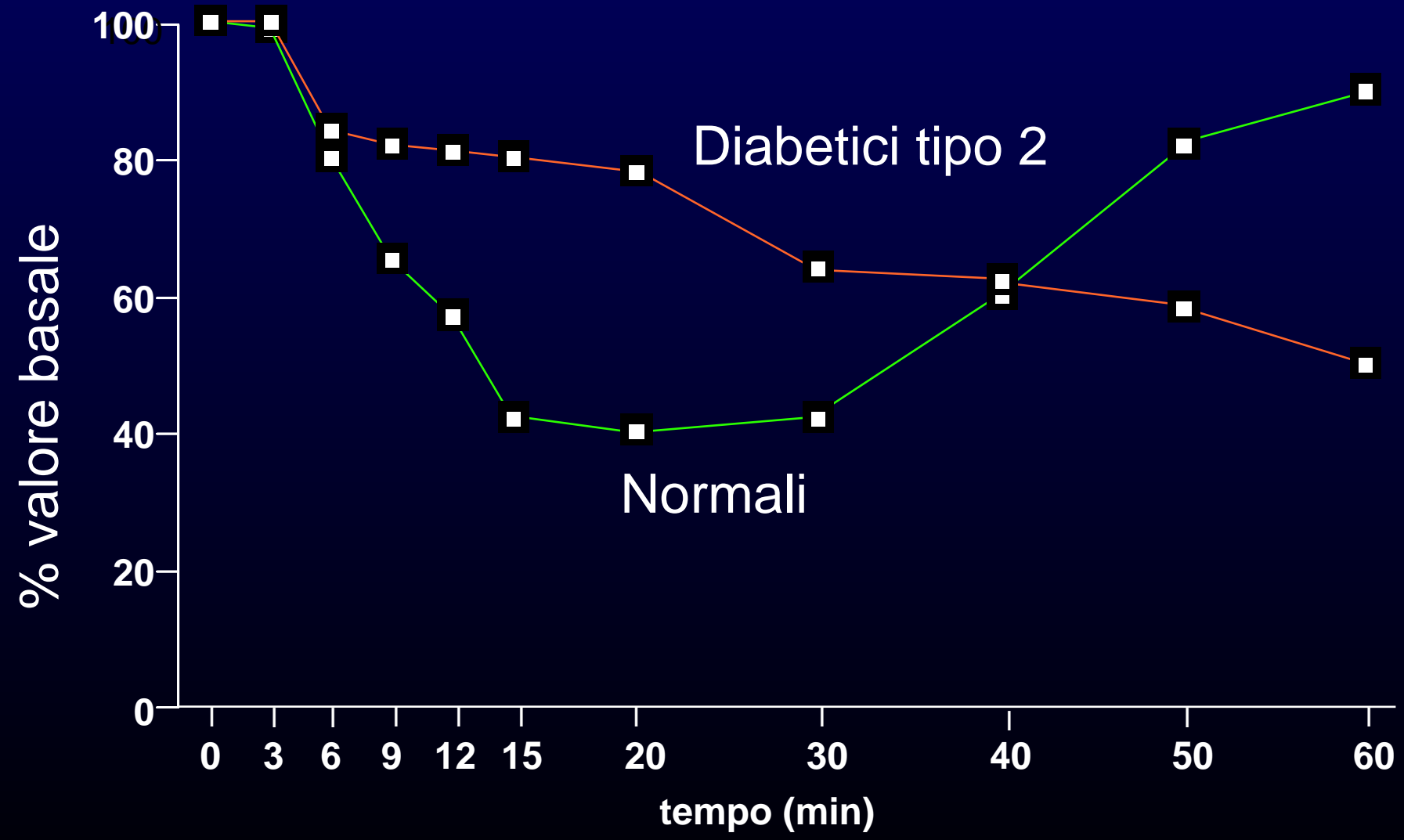
METODI PER MISURARE L'INSULINORESISTENZA

- 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)

PRINCIPALI MANIFESTAZIONI CLINICHE DEL DIABETE

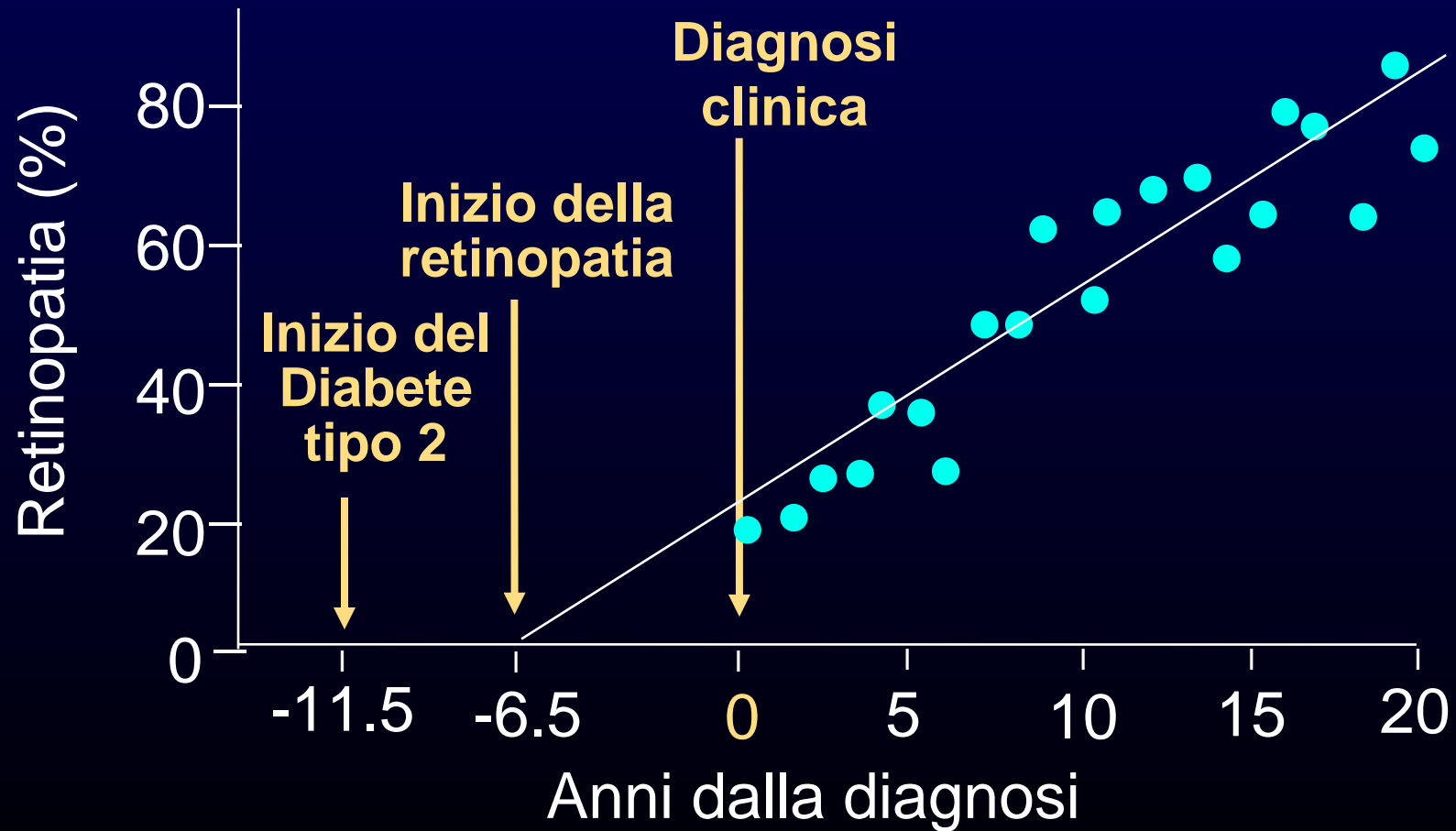
Causa	Meccanismo	Conseguenze cliniche
Iperglicemia	perdita di glucosio e acqua con le urine abbondanza di glucosio extracellulare ? ? ?	poliuria, polidipsia, disidratazione, alterazioni del sensorio Infezioni (genitali!), disturbi transitori della vista complicanze croniche
Difetto di insulina	mancato utilizzo del glucosio/neosintesi di glucosio dalle proteine/lipolisi eccesso di chetoni con acidosi	dimagrimento, iperfagia, astenia polipnea, alterazioni del sensorio

SINTOMI E SEGNI DEL DIABETE TIPO 2

Insorgenza dei sintomi subdola e progressiva

- spesso, a lungo, nessun sintomo
- poliuria
- polidipsia
- polifagia
- astenia
- incremento o decremento ponderale
- prurito, dermatiti, foruncolosi, micosi
- vaginiti, balanopostiti, uretriti, cistiti
- parodontopatie, carie dentarie
- sintomi e segni della macroangiopatia
- " " retinopatia
- " " neuropatia
- " " nefropatia

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



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)

COMPLICANZE ACUTE DEL DIABETE

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

CHETOACIDOSI DIABETICA

Definizione

Grave scompenso metabolico con:

- Iperchetonemia (>5 mM/l) e chetonuria
- Acidosi metabolica (diminuzione pH e bicarbonati)
- Iperglicemia (>300 mg/dl)
- Disionia (diminuzione K^+)
- Disidratazione

SINDROME IPEROSMOLARE NON CHETOSICA

Definizione

Grave scompenso metabolico con:

- iperglicemia (>600 mg/dl)
- mancanza di chetoacidosi
- iperosmolarità plasmatica (>350 mOsm/L)
- disidratazione

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.)

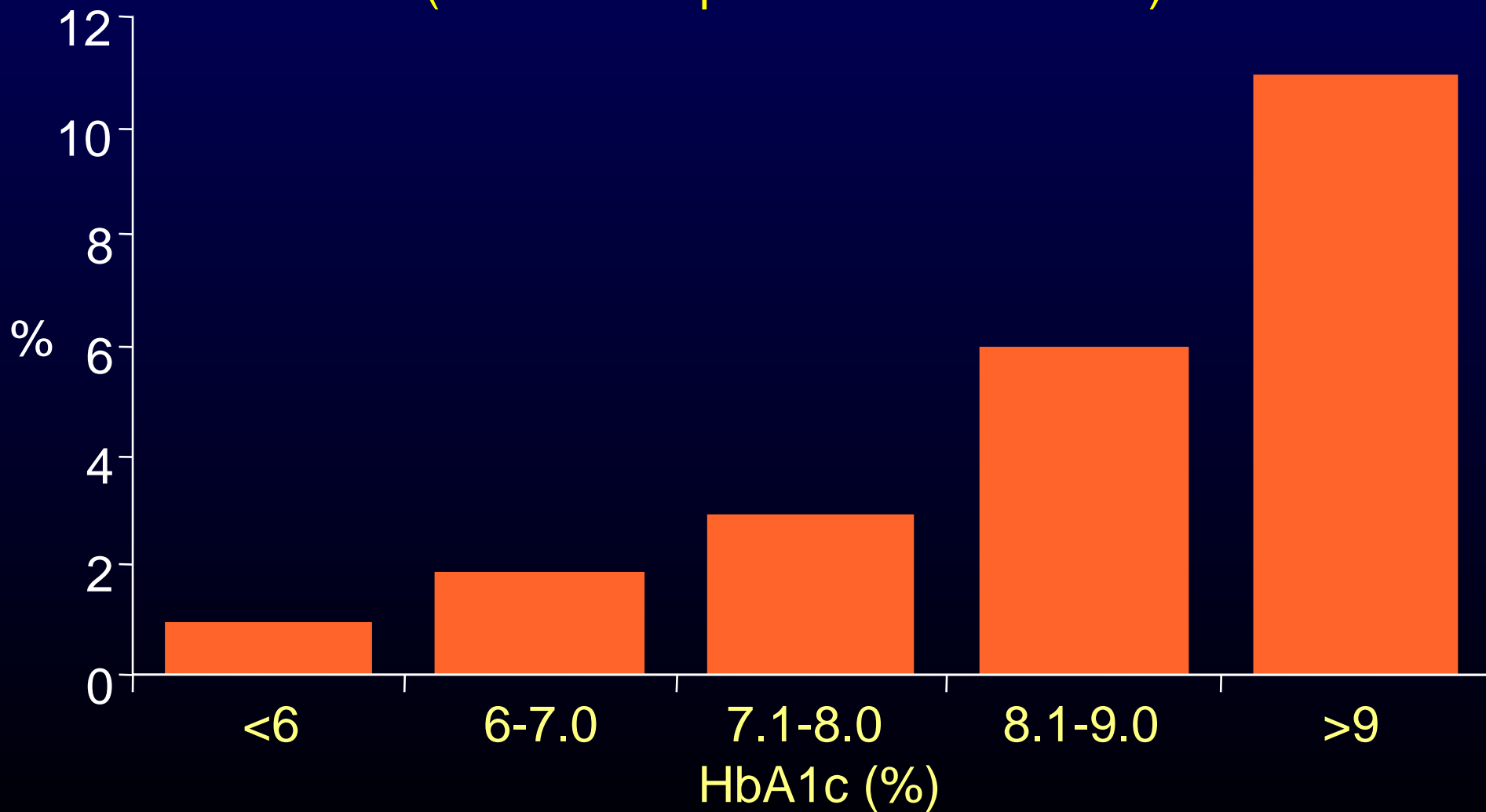
Macroangiopatia

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

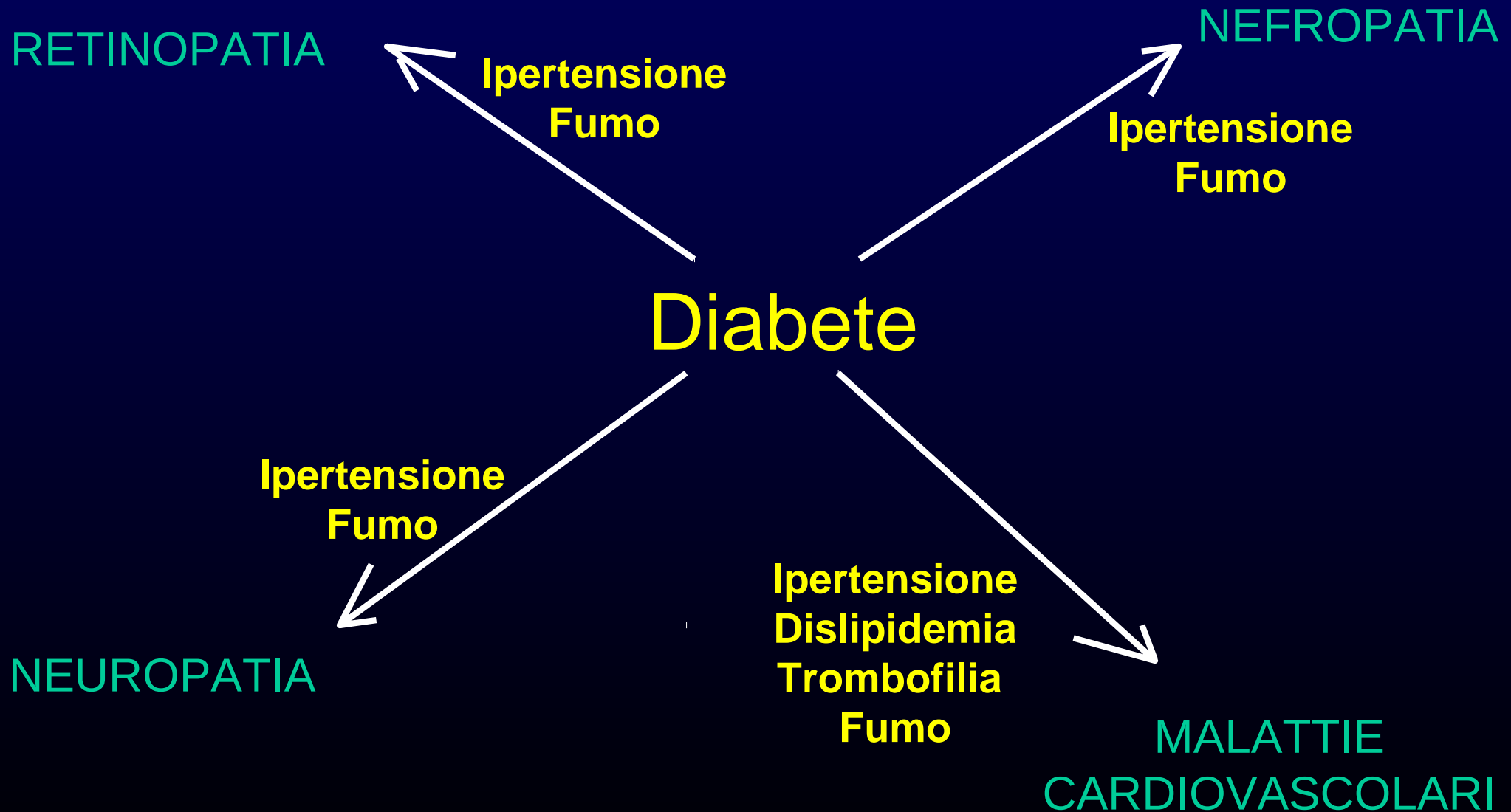
La gravità e la frequenza delle complicanze croniche del diabete sono proporzionali alla gravità della alterazione metabolica (iperglicemia)

PREVALENZA DI COMPLICANZE CRONICHE NEL DIABETE TIPO 1

(Studio Prospettico DCCT - USA)



COMPLICANZE CRONICHE DEL DIABETE MELLITO



PREVALENZA DELLA RETINOPATIA DIABETICA

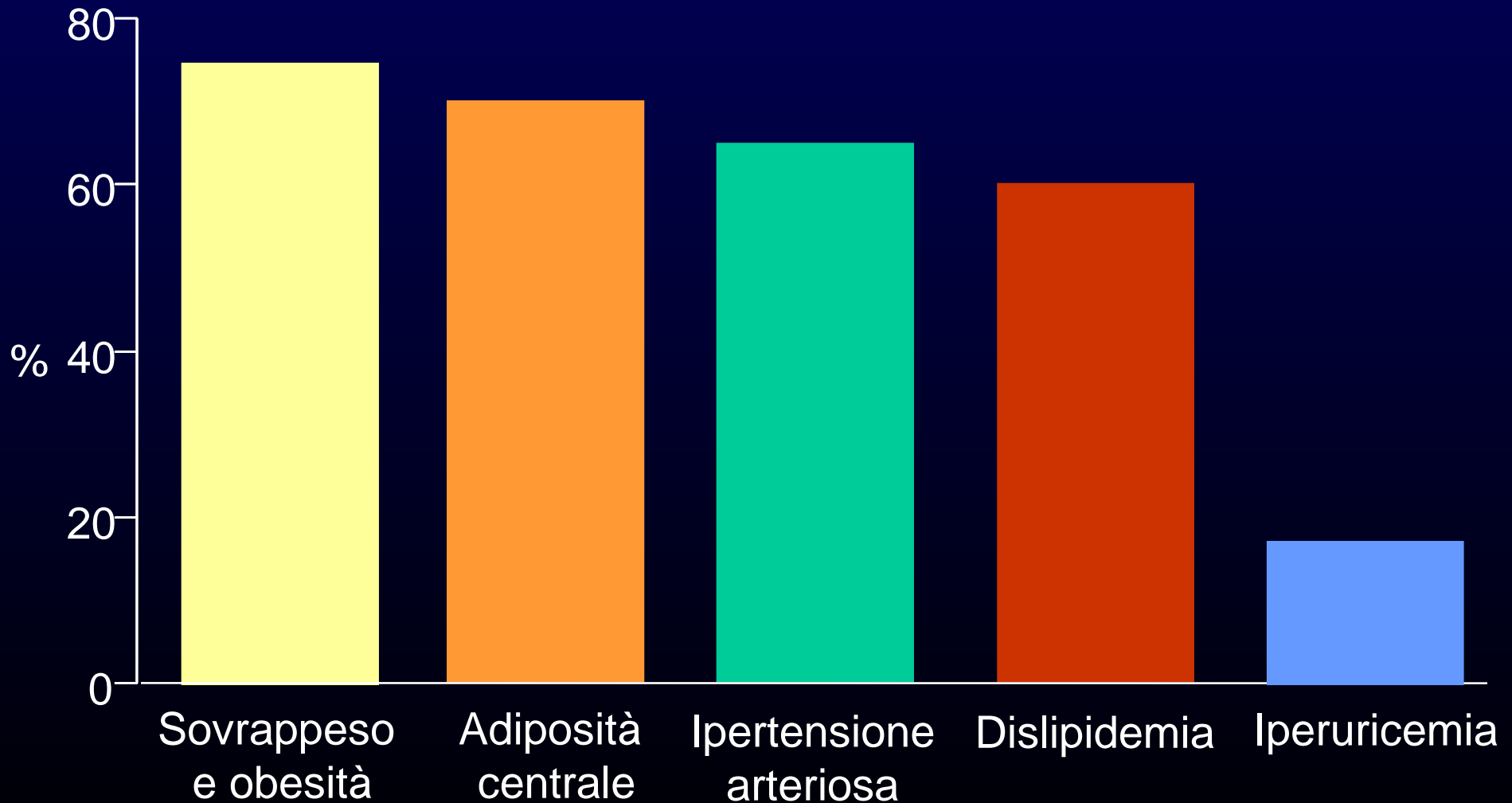
	Alla diagnosi	Dopo 20 anni di malattia	
		Lieve (Background)	Grave (Proliferante)
Tipo 1	0%	45-50%	50-55%
Tipo 2	15-20%	70-80%	15-20%

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

Insulinoresistenza

Iperinsulinemia
compensatoria

inadeguata

adeguata

fattori
favorenti

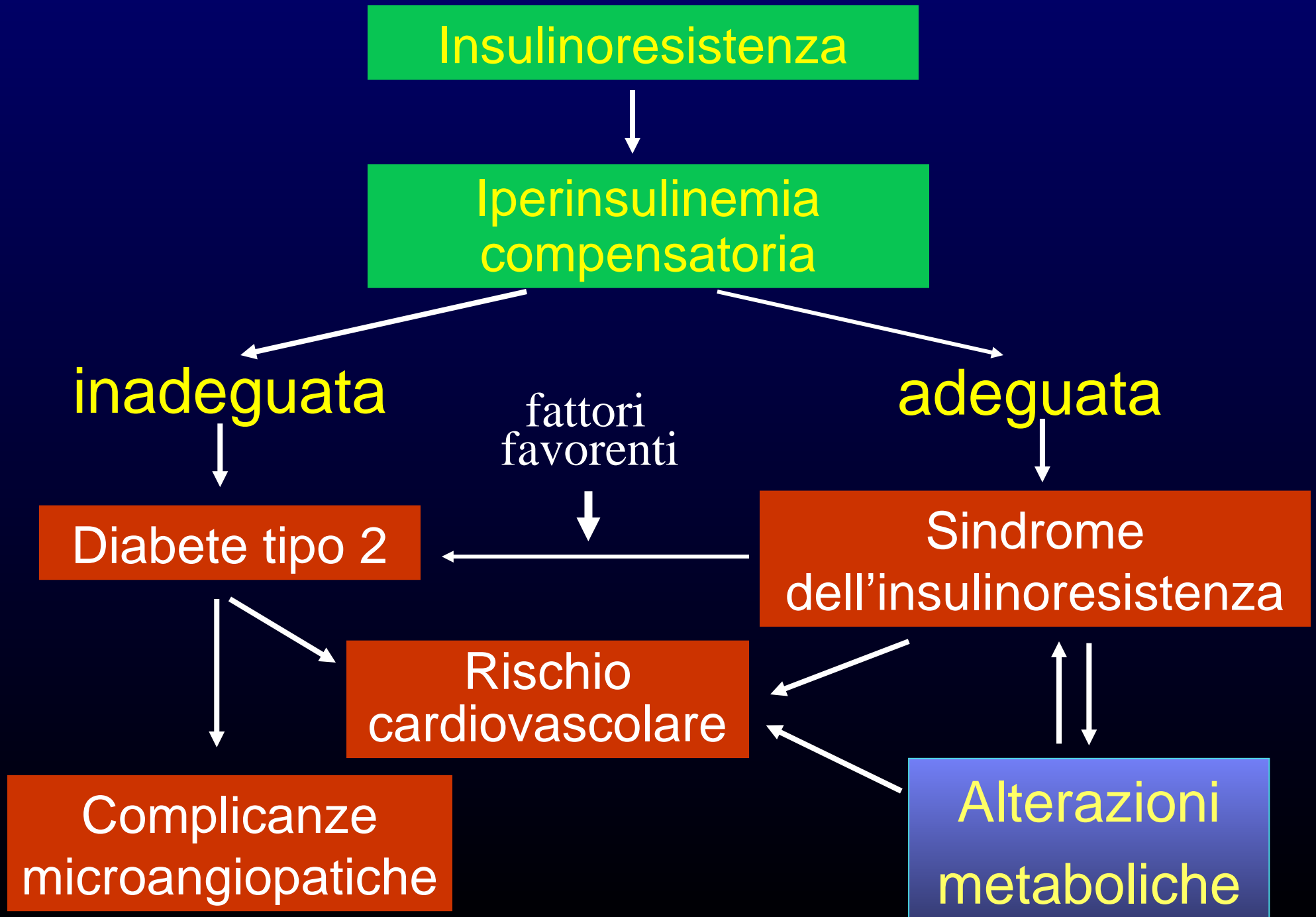
Diabete tipo 2

Sindrome
dell'insulinoresistenza

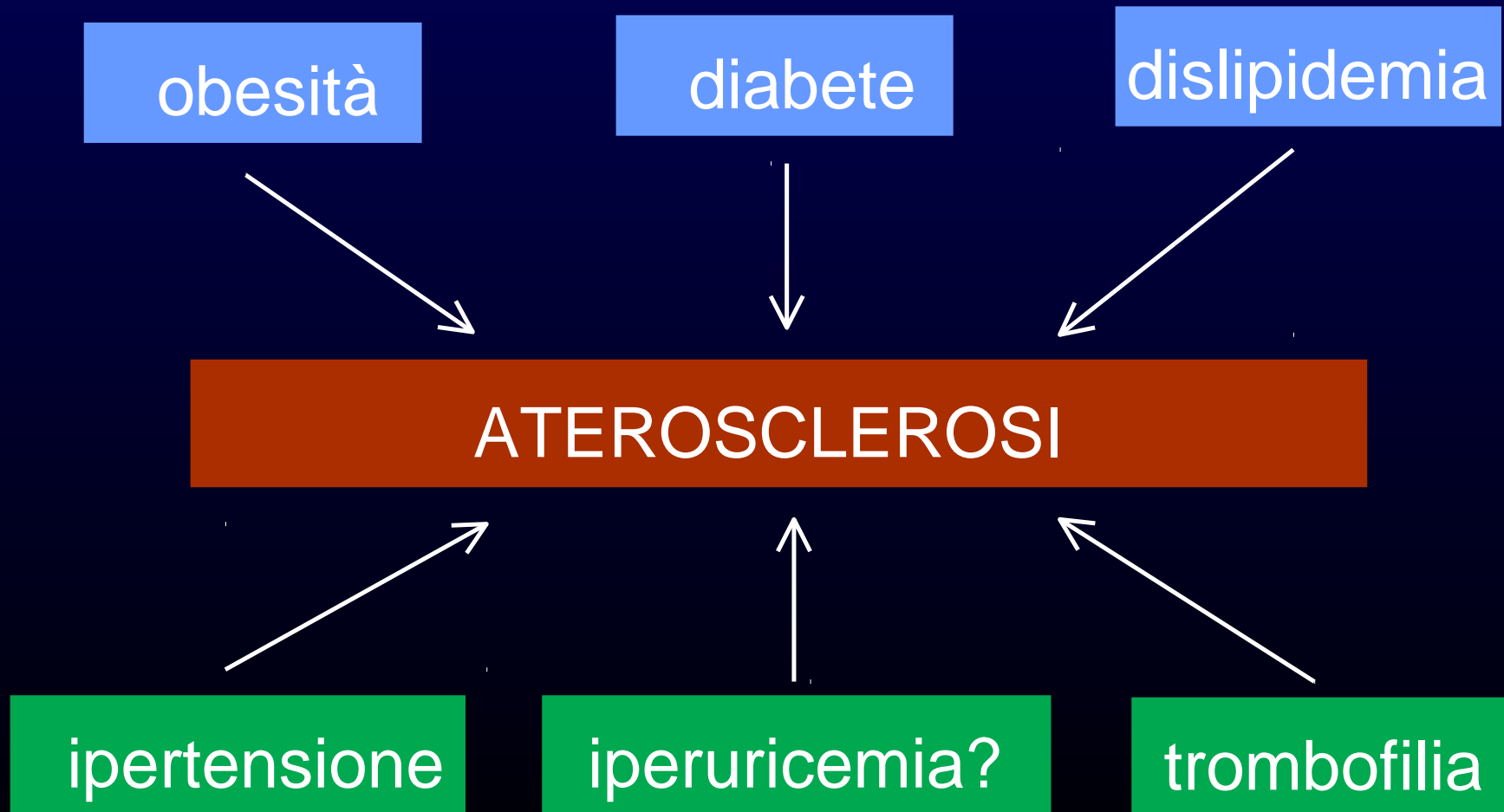
Rischio
cardiovascolare

Complicanze
microangiopatiche

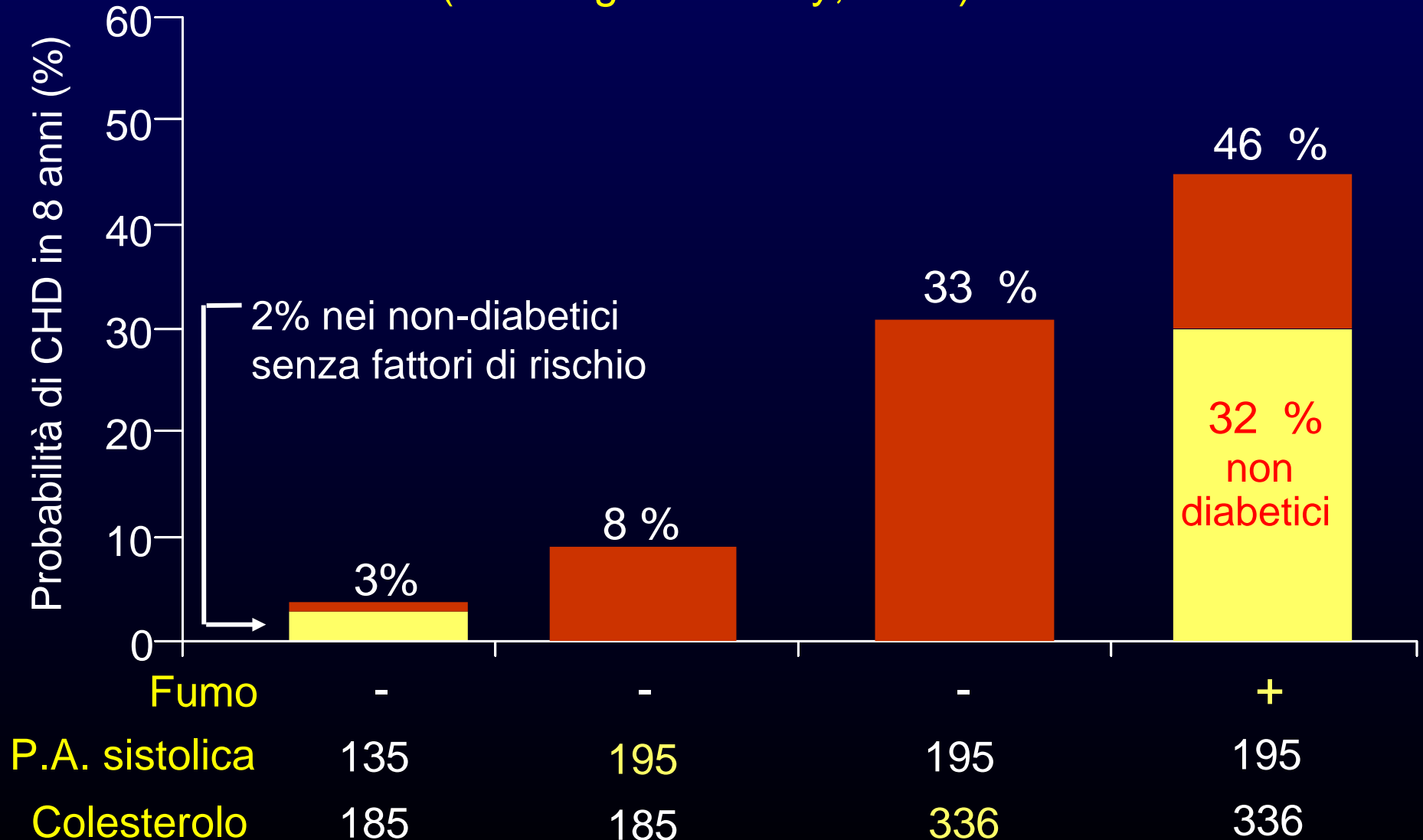
Alterazioni
metaboliche



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

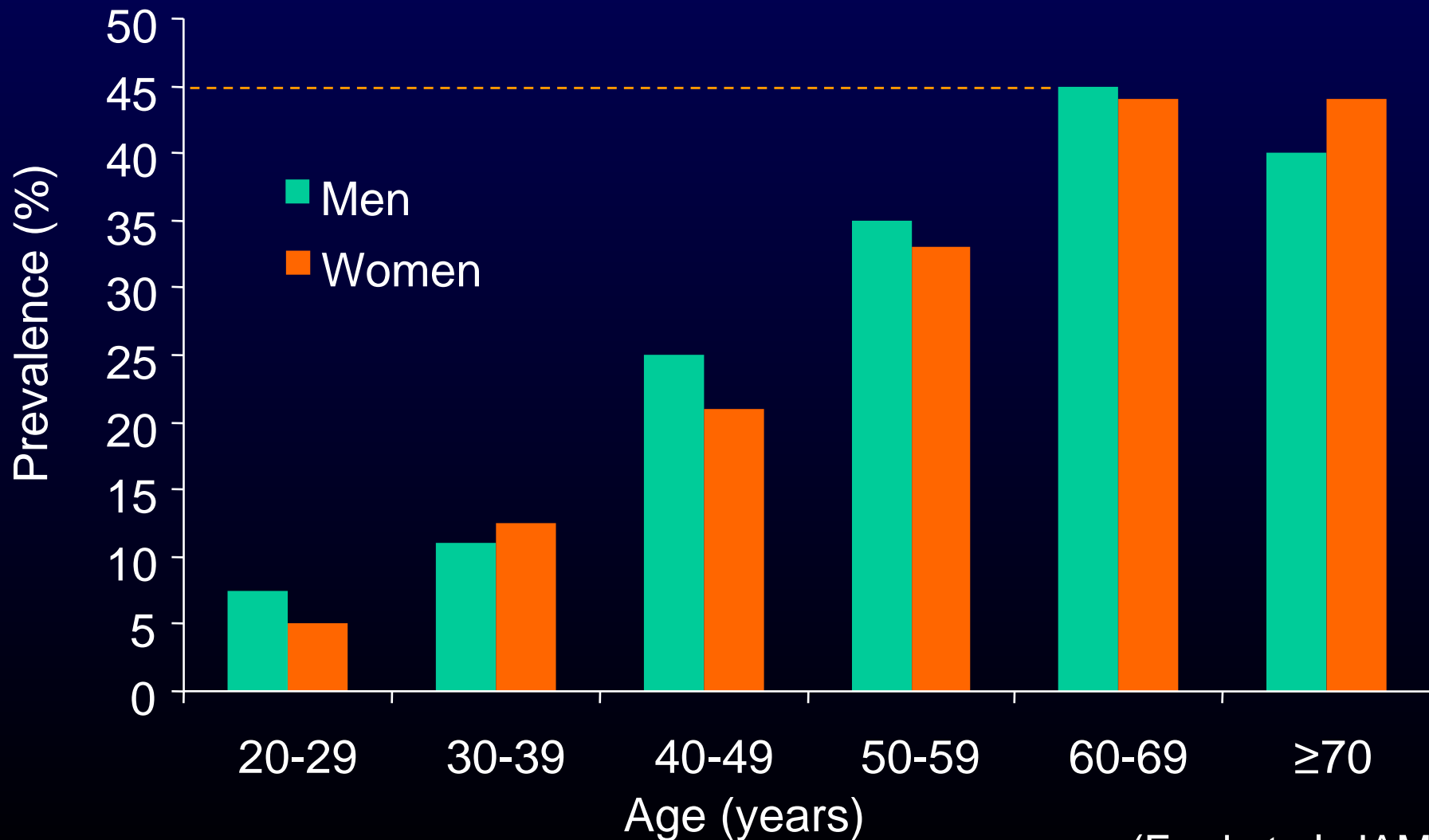
Revisione IDF 2009 criteri ATP III 2001

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

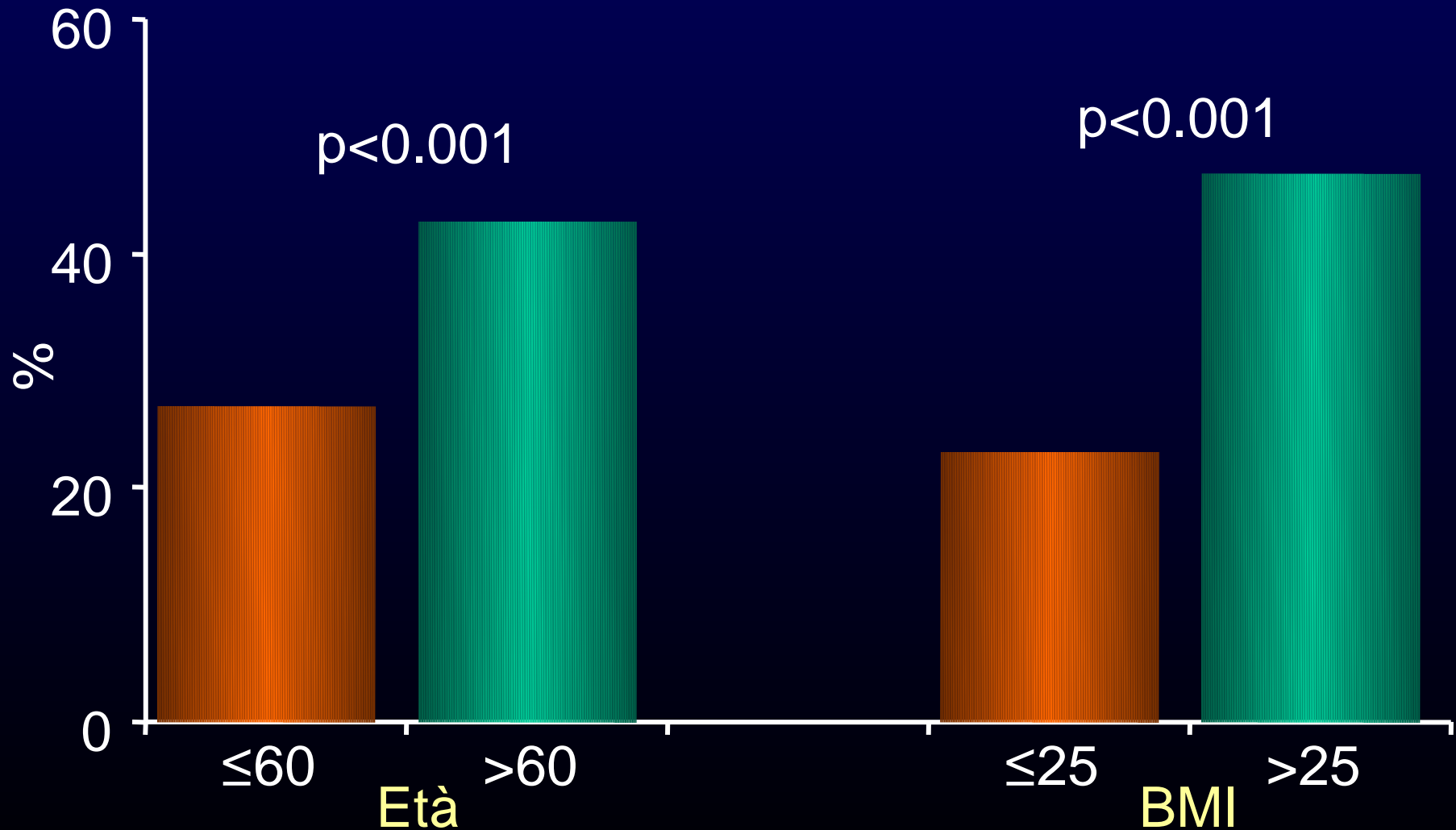
- National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-94 -
(ATP III report criteria)



(Ford et al, JAMA 2002)

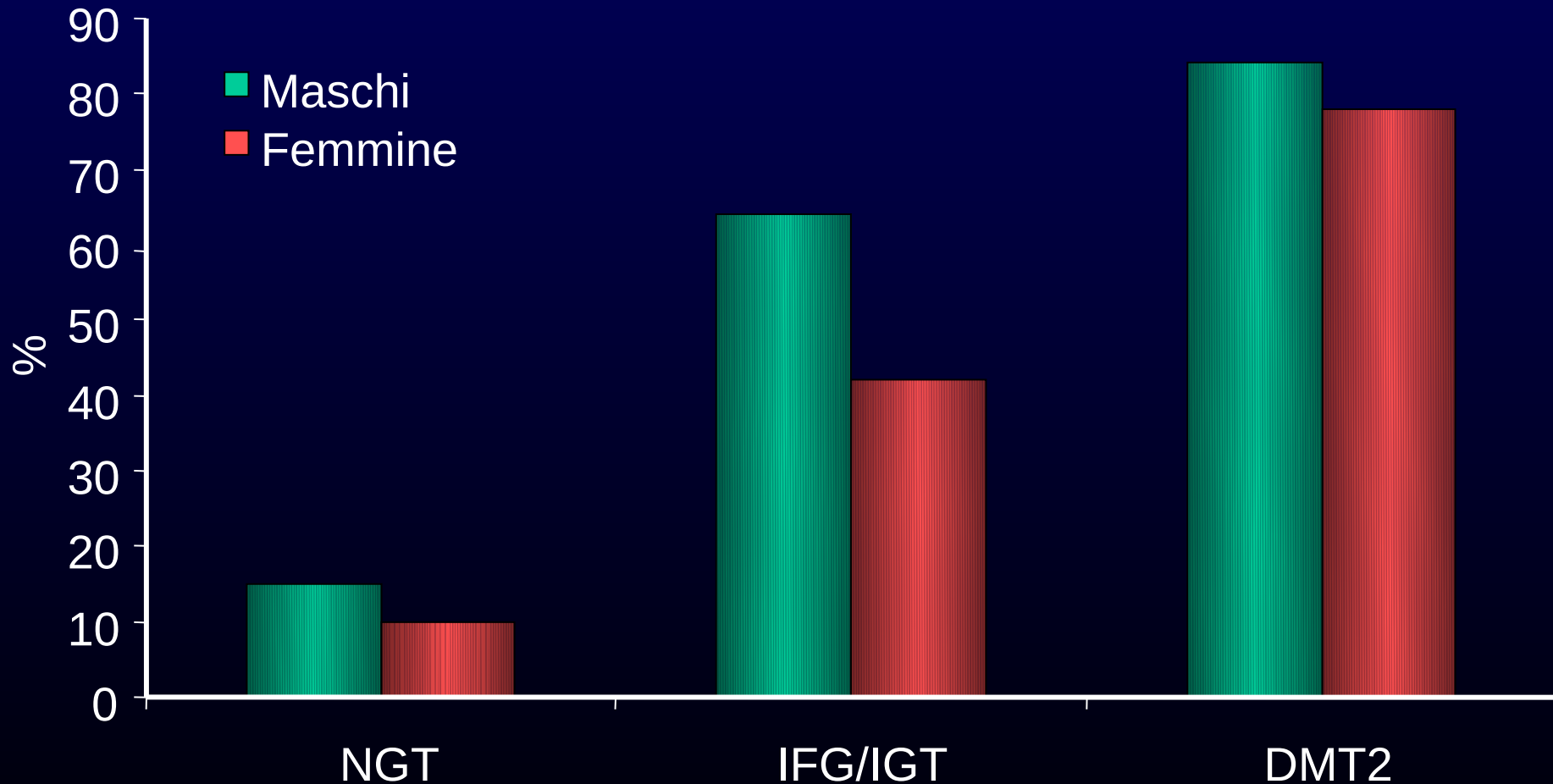
PREVALENZA DELLA SINDROME METABOLICA IN RELAZIONE ALL'ETA' E AL BMI

(Studio di Brunico, 1990)



PREVALENZA DELLA SINDROME METABOLICA

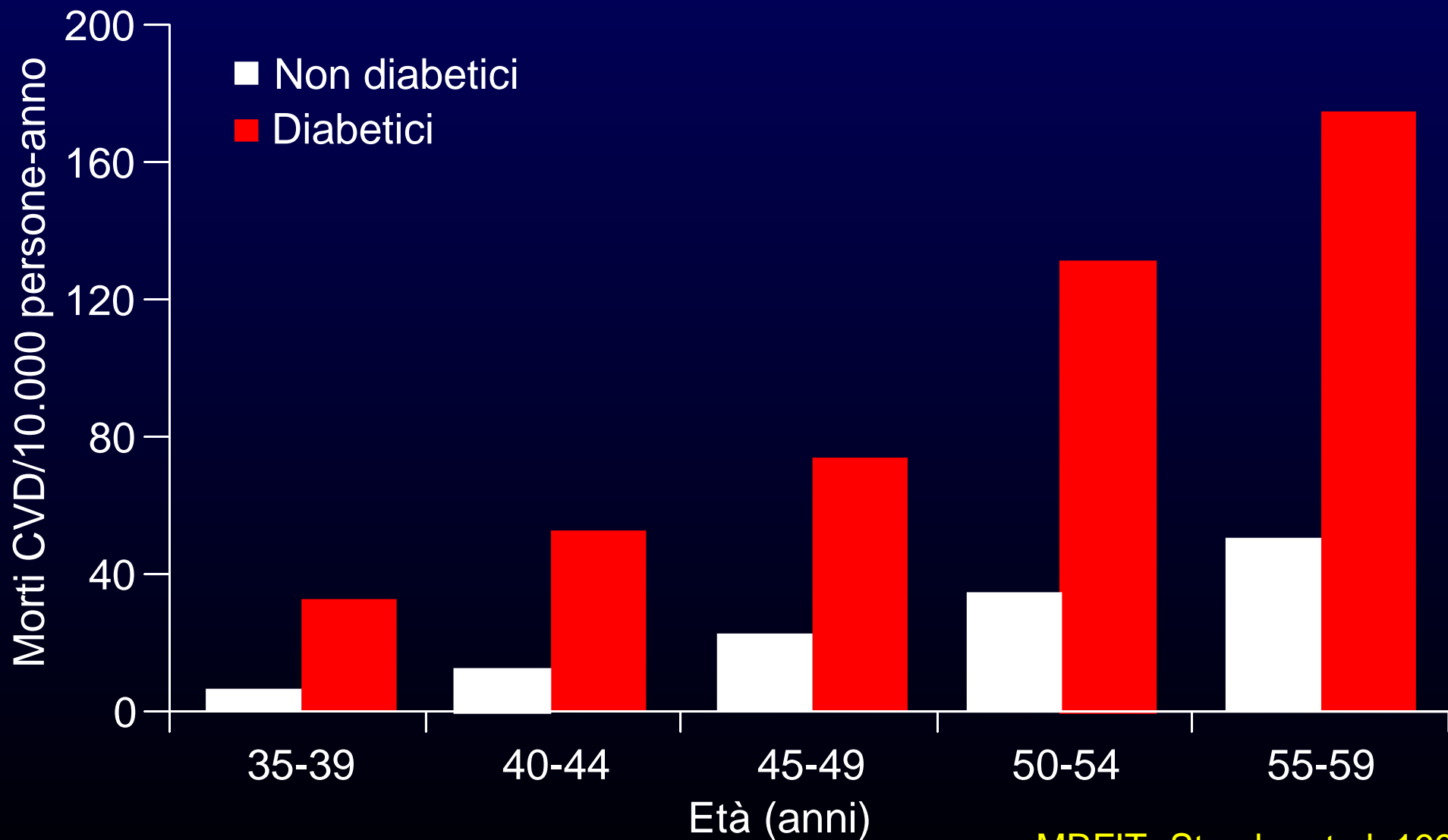
(Isomaa et al, Diabetes Care 24:683, 2001)



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: ≤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