

# **Effetti dell'esercizio aerobico e di resistenza nel diabete di tipo 2 con sindrome metabolica**

## **Introduzione**

### *Il diabete mellito come fattore di rischio cardiovascolare*

Il diabete di tipo 2 ha determinato una crisi globale per la salute pubblica che minaccia le economie di tutte le nazioni, in particolare quelle in via di sviluppo. Alimentato dalla rapida urbanizzazione e da uno stile di vita sempre più sedentario, l'epidemia si è sviluppata in parallelo con l'aumento dell'obesità in tutto il mondo.

I recenti progressi nello studio del genoma hanno contribuito sostanzialmente alla nostra comprensione della fisiopatologia del diabete, ma attualmente la sola individuazione dei loci genetici risulta

insufficiente a spiegare le differenze etniche nel rischio di diabete. Tuttavia, le interazioni tra dieta, stile di vita occidentalizzato e background genetico possono accelerare la crescita del diabete. Studi epidemiologici e studi clinici randomizzati indicano che il diabete tipo 2 è in gran parte prevenibile attraverso la dieta e le modifiche dello stile di vita. Tradurre questi risultati nella pratica, tuttavia, richiede cambiamenti fondamentali nelle politiche pubbliche e nei sistemi sanitari. Per arginare l'epidemia crescente del diabete, la prevenzione primaria attraverso la promozione di una sana alimentazione e stile di vita dovrebbe essere una priorità globale.

Il diabete mellito di tipo 2 (non insulino dipendente) comprende oltre il 90% di tutti i casi di diabete mellito. In questo momento il diabete di tipo 2 colpisce dal 3 al 5% della popolazione sia nei paesi sviluppati che di quelli in via di sviluppo ma si calcola che un numero uguale di casi siano soggetti predisposti o intolleranti al glucosio o già diabetici non diagnosticati.

E' noto che, in genere, tra il manifestarsi della malattia e la sua diagnosi passano almeno 5, 10 anni. Per questo motivo si pensa che allo stato attuale una stessa percentuale di persone sarebbe affetta da malattia senza esserne a conoscenza. Inoltre, l'OMS informa che nei prossimi 10 anni l'incidenza del diabete tipo 2 è destinata a raddoppiare a causa dell'aumento percentuale dei soggetti in sovrappeso anche nei paesi in via di sviluppo.

Il numero dei casi di diabete mellito di tipo 2 è in costante crescita. Secondo "l'International Diabetes Federation", il diabete colpisce almeno 285 milioni di persone in tutto il mondo e si calcola che nel 2020 vi sarà un raddoppio di casi raggiungendo la ragguardevole cifra di 250 milioni di persone. Questo numero dovrebbe raggiungere 438 milioni entro il 2030, mentre il numero di adulti con ridotta tolleranza al glucosio salirà da 344 milioni nel 2010 a circa 472 milioni entro il 2030.

Il diabete è gravato da una mortalità elevata per malattie cardiovascolari e costituisce un capitolo importante nell'ambito della

spesa sanitaria nazionale. Per questo motivo in base alle stime sulla sua diffusione epidemica nei prossimi anni, vi potrebbe essere un vero e proprio problema di salute pubblica, rappresentando un'emergenza sanitaria anche in rapporto alle limitate risorse economiche disponibili.

Una campagna di prevenzione del diabete mellito di tipo 2 dovrebbe essere realizzata dai governi alla luce dei convincenti dati della letteratura. Infatti, numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato che il diabete mellito di tipo 2 può essere prevenuto nei soggetti a rischio, semplicemente attraverso l'acquisizione di stili di vita idonei, che tengano conto di una corretta alimentazione e prevedano l'attività fisica aerobica.

Le dinamiche dell'epidemia del diabete stanno cambiando rapidamente. Una volta era una malattia dell'Occidente, ora il diabete di tipo 2 è diffuso in tutti i paesi del mondo. Una volta era "la malattia del benessere", ora è sempre più comune tra i poveri. Una volta era una malattia dell'adulto, quasi sconosciuta nei bambini, mentre oggi i

tassi di obesità infantile l'hanno resa più comune nella popolazione pediatrica, soprattutto in alcuni gruppi etnici. A livello globale, è stato stimato che il diabete rappresentava il 12% delle spese sanitarie nel 2010, 376 miliardi dollari, una cifra che dovrebbe aumentare fino a 490 miliardi dollari nel 2030.

La sedentarietà è uno dei maggiori fattori di diffusione della malattia diabetica di tipo 2 e dell'obesità. Secondo recenti risultati ottenuti dal "Finnish Diabetes Prevention Study", il rischio di patologia diabetica può essere ridotto di ben il 58% mediante programmi mirati che includano anche l'esercizio fisico. La malattia è conseguente a fattori genetici con più o meno spiccate componenti ambientali ed è spesso caratterizzata da una concentrazione plasmatica media di insulina essenzialmente normale o anche elevata. La malattia si manifesta nella popolazione dopo i 30 anni. Due sono, fino ad oggi, i principali fattori chiave responsabili conosciuti: l'insulino-resistenza e l'obesità. Su queste due principali cause di diabete di tipo 2 l'esercizio fisico produce degli effetti positivi importanti (riduzione

della massa adiposa, aumentata sensibilità all'insulina, ecc.). Nonostante il contributo in senso patologico del fattore genetico, il diabete di tipo 2 può essere ampiamente prevenuto. Il genoma umano è stato evolutivamente programmato per l'esercizio fisico. L'inattività fisica, caratteristica dello stile di vita moderno, è ampiamente responsabile della diffusione di questo tipo di malattia. Il mancato movimento fisiologico interagisce direttamente con il genoma determinando l'attivazione di fattori patologici iniziali che conducono progressivamente verso la malattia conclamata. L'insulina è un ormone fondamentale per regolare la quantità di zuccheri nel sangue dopo i pasti e a digiuno. Le cellule dei pazienti diabetici sono incapaci di assorbire il glucosio, che rimane nel sangue raggiungendo livelli pericolosi per la salute poiché può contribuire a glicolisare irreversibilmente alcune importanti proteine. Il diabete determina l'incapacità dell'organismo di ossidare il glucosio. Conseguentemente sia l'insulina che il glucosio si accumulano nel sangue.

Gli anziani sono i più colpiti dalle malattie croniche, in

particolare la malattia coronarica, l'insufficienza cardiaca congestizia, il diabete e la lombalgia cronica. Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte negli Stati Uniti, il 29% di tutte le morti nel 2001. Il diabete è la sesta causa di morte e se mal gestito può provocare complicanze che compromettono seriamente la qualità della vita, oltre a contribuire alla malattia vascolare. Tra gli adulti di 65 anni, ben l'85% soffre di una o più malattie croniche; una stima recente suggerisce che gli individui con una o più malattie croniche rappresentano quasi il 50% della spesa totale sanitaria.

### *La “sindrome metabolica”*

Per la maggior parte del 20° secolo, la malattia cardiovascolare è stata identificata come la principale causa di morbilità e mortalità nel mondo sviluppato. Questa casistica ha spinto la ricerca a indagare la biologia alla base della malattia e a identificare i fattori di rischio che contribuiscono. Verso la fine del secolo, sono stati raggruppati i

fattori di rischio cardiovascolare: obesità, diabete di tipo 2, iperlipidemia e ipertensione. Il raggruppamento dei fattori di rischio, e la loro associazione con l'insulino-resistenza, hanno portato i ricercatori a proporre l'esistenza di una condizione fisiopatologica unica, chiamata "sindrome metabolica". Questo concetto è stato descritto e ampliato con la pubblicazione di Reaven del 1988, che ha indicato nella resistenza all'insulina (e nell'iperinsulinemia che ne consegue), propria dei pazienti predisposti a ipertensione, iperlipidemia e diabete, la causa di fondo di gran parte delle malattie cardiovascolari. Il termine "sindrome metabolica" ha ormai preso piede nella letteratura medica ed è stato definito e istituzionalizzato, principalmente da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità: l'insieme di resistenza all'insulina, dislipidemia e ipertensione si traduce in un'entità clinica unica, definita "sindrome metabolica". A queste patologie si è, successivamente, aggiunta anche l'obesità addominale, in particolare l'adiposità viscerale. Inoltre, l'infiammazione sistemica e uno stato pro-trombotico sono in corso di



valutazione per un'eventuale inclusione.

E' ancora aperto il dibattito per valutare se le caratteristiche della sindrome metabolica aumentano il rischio cardiovascolare al dilà dei tradizionali fattori quali età, sesso, diabete, fumo, ipertensione e livelli di colesterolo elevati. Questo dibattito ha portato allo sviluppo di un nuovo concetto: il rischio cardio metabolico.

La resistenza all'insulina rappresenta il terreno comune per lo sviluppo del diabete e della malattia cardiovascolare, è considerata come un principio centrale di rischio cardio metabolico. La resistenza all'insulina è definita come il fattore chiave nella patogenesi della tolleranza al glucosio, è caratterizzata da un'alterata glicemia a digiuno ed è la prima anomalia rilevabile nello sviluppo di diabete di tipo 2. L'attività fisica, con o senza modifiche rilevanti del peso, migliora in modo significativo la sensibilità all'insulina.

Indicativi miglioramenti della resistenza all'insulina, misurata con il tasso di clearance del glucosio, sono stati raggiunti dopo circa 1 ora di attività fisica di intensità moderata in soggetti sani

normoglicemici, soggetti insulino-resistenti e diabetici. La sensibilità all'insulina aumenta subito dopo l'esercizio, e sembra persistere per 20-48 ore. Il miglioramento della sensibilità all'insulina, dopo un singolo esercizio va dal 15% al 24%, questi miglioramenti sono equivalenti a quelli raggiunti attraverso un intervento farmacologico.

Data la crescente prevalenza di obesità e diabete di tipo 2, la sindrome metabolica rappresenta un onere potenzialmente elevato per la salute pubblica. Numerose ricerche hanno dimostrato che bassi livelli di attività fisica sono associati alla sindrome metabolica, indipendente dall'obesità.

### ***L'esercizio fisico nel diabete e nella sindrome metabolica***

E 'ormai accertato che il diabete è un importante fattore di rischio indipendente di malattia cardiovascolare tra gli uomini e le donne. L'attività fisica è ampiamente raccomandata come strategia per il trattamento e la prevenzione di diabete di tipo 2, insieme agli

interventi dietetici e farmacologici. Per esempio, uno studio di meta-analisi condotto da “Boule et al.” ha evidenziato che l’attività fisica (esercizio prevalentemente aerobico), della durata minima di 8 settimane, riduce i livelli di HbA<sub>1c</sub> negli uomini e nelle donne affetti da diabete. I risultati raccolti suggeriscono che i livelli post-intervento di HbA<sub>1c</sub> erano significativamente più bassi nel gruppo che praticava l’esercizio fisico rispetto ai gruppi di controllo (7,65 vs 8,31%, rispettivamente). Inoltre, l’analisi di regressione ha rivelato che l’attività che ha indotto il miglioramento dell’omeostasi del glucosio era indipendente da qualsiasi variazione di peso. Infatti, nonostante i livelli significativamente più bassi di HbA<sub>1c</sub>, i gruppi di controllo non hanno mostrato differenze nella massa corporea al post-intervento. Inoltre, numerosi studi di coorte prospettici hanno osservato l’attività fisica è associata a un ridotto rischio di sviluppo futuro di diabete di tipo 2, indipendente da altri fattori di rischio, quali l’età, una storia familiare di diabete, l’obesità, l’ipertensione e lo stato metabolico.

Nel 1995 l’”American College of Sports Medicine” e il “Centers

for Disease Control and Prevention” hanno pubblicato linee guida nazionali sull’attività fisica e sulla salute pubblica. La commissione per l’esercizio fisico e la riabilitazione cardiaca dell’“American Heart Association” ha approvato e sostenuto queste raccomandazioni. Tali raccomandazioni sono state recentemente aggiornate, specificando il tipo e la quantità di attività fisica necessaria agli adulti sani, per migliorare e mantenere la salute. Questo documento è stato sviluppato da un gruppo di scienziati esperti, tra cui medici, epidemiologi, specialisti dell’attività sportiva e della salute pubblica. La revisione delle linee guida si fonda su una primaria raccomandazione: promuovere e mantenere la salute. Tutti gli adulti sani, tra i 18 e i 65 anni, devono necessariamente praticare attività fisica, di moderata intensità aerobica per un minimo di 30 minuti, cinque giorni alla settimana, oppure di vigorosa intensità aerobica per un minimo di 20 min, tre giorni alla settimana. È consigliato anche praticare combinazioni di attività di moderata e vigorosa intensità, per esempio camminando per 30 minuti due volte a settimana, e poi fare jogging

per 20 minuti altri due giorni. Inoltre, ogni adulto dovrebbe svolgere un'attività per mantenere o aumentare la forza muscolare e la resistenza, minimo due giorni a settimana.

Le stime attuali indicano che oltre la metà degli americani e dei canadesi effettua un'attività fisica inferiore al minimo raccomandato di 30 minuti, con intensità moderata, quasi tutti i giorni della settimana. Queste statistiche sono preoccupanti poiché l'inattività fisica è un fattore di rischio importante per il diabete di tipo 2 e le malattie cardiovascolari, specie se si associa a una cattiva alimentazione.

Anche in Italia la situazione è preoccupante. L'obesità è in continuo aumento soprattutto quella infantile prevalente nel meridione. Ciò è legato alla sedentarietà, alla mancanza di supervisione nei bambini, a problemi istituzionali (mancanza di strutture sportive adeguate nelle scuole).

Di conseguenza, numerose organizzazioni sanitarie promuovono la pratica sportiva, combinata con una dieta equilibrata,

come strategia terapeutica per la gestione del rischio. Tuttavia, anche se i medici possono consigliare i loro pazienti a rischio per quanto riguarda l'attività fisica, questi raramente adottano il comportamento raccomandato.

Almeno due potenziali meccanismi dimostrano l'associazione positiva tra la televisione, l'obesità e il rischio di diabete. In primo luogo, guardare la TV prende tipicamente il luogo dell'attività fisica, riducendo l'energia spesa. In secondo luogo, guardare la TV è associata a una maggiore assunzione di cibo, molto probabilmente a causa della maggiore esposizione a pubblicità alimentari, e delle bevande. Inoltre, chi trascorre più tempo davanti alla TV tende ad avere abitudini alimentari insalubri caratterizzate da aumento del consumo di snack, bevande zuccherate e fast food.

L'aumento della meccanizzazione e la guida hanno ulteriormente ridotto l'attività fisica nel secolo scorso nei paesi industrializzati. Questa tendenza è in aumento anche nei paesi in via di sviluppo.

L'esercizio, insieme a una dieta equilibrata e ai farmaci, svolge un ruolo importante nella gestione del diabete di tipo 2. In particolare, numerosi studi hanno dimostrato che l'allenamento fisico sotto supervisione può essere una modalità di esercizio praticabile ed efficace per il miglioramento del controllo glicemico negli adulti di mezza età e negli anziani, con diabete di tipo 2. Gli effetti positivi dell'allenamento sono stati osservati grazie a programmi svolti sotto la supervisione di laboratori, cliniche o palestre. L'apparente inefficacia dell'allenamento casalingo è stata collegata a una ridotta aderenza, mancanza di vigilanza e a una diminuzione dell'intensità dell'esercizio rispetto a quello svolto in un ambiente sorvegliato.

Per decenni, l'esercizio fisico è stato considerato una pietra miliare della gestione del diabete, insieme alla dieta e ai farmaci. Tuttavia, l'importanza dell'attività fisica nel diabete non è stata dimostrata fino ad anni recenti. Studi randomizzati hanno osservato che gli interventi sullo stile di vita, quali ~ 150 min / settimana di attività fisica e una dieta che determini una perdita di peso pari a 5-7%

hanno ridotto il rischio di progressione da alterata tolleranza al glucosio (IGT) a diabete di tipo 2 del 58%.

Grossi studi di coorte hanno dimostrato che una buona forma fisica e/o la pratica di sport si associano a una più bassa mortalità cardiovascolare, in misura molto maggiore di quello che potrebbe essere spiegato con la sola terapia ipoglicemizzante.

Il rapporto del “Surgeon General” ha raccomandato che le persone dovrebbero accumulare  $\geq 30$  minuti di attività di moderata intensità tutti i giorni della settimana. L'effetto di un singolo periodo di esercizio aerobico sulla sensibilità all'insulina dura 24-72 ore secondo l'attività. Poiché la durata della sensibilità all'insulina non è generalmente  $> 72$  h, si raccomanda che non ci dovrebbero essere più di 2 giorni consecutivi senza attività fisica aerobica.

I programmi di maggior successo a lungo termine per il controllo del peso coinvolgono una combinazione di dieta equilibrata, esercizio fisico e comportamento. La sola attività fisica, senza la restrizione calorica e senza le corrette modifiche del comportamento,



determina una perdita di peso modesta, di circa 2 kg. Il volume di esercizio necessario per ottenere una perdita di peso importante è, probabilmente, molto più grande di quello indispensabile per raggiungere un miglior controllo glicemico. Con l'aumentare dell'età, vi è una progressiva tendenza alla diminuzione della massa muscolare che porta a "sarcopenia", ridotta capacità funzionale, ridotto tasso metabolico a riposo, maggiore adiposità, e aumentata insulino-resistenza: l'allenamento di resistenza può avere un impatto positivo su ciascuno dei questi aspetti.

Alcuni medici hanno mosso alcune preoccupazioni circa la sicurezza dell'esercizio di resistenza di alta intensità nelle persone di mezza età e negli anziani, a rischio di malattia cardiovascolare. Spesso, la preoccupazione principale è che l'improvviso aumento della pressione arteriosa associato all'attività fisica potrebbe essere dannoso, provocando ictus, ischemia del miocardio o emorragie della retina. In realtà non esiste alcuna prova che l'allenamento di resistenza aumenti effettivamente tali rischi. Pertanto, l'esercizio di resistenza di

moderata o elevata intensità si ritiene sicuro anche negli uomini a rischio di eventi cardiaci.

Prima di iniziare un programma di attività fisica vigorosa, le persone con diabete dovrebbero essere valutate a proposito delle condizioni che potrebbero essere associate a una maggiore probabilità di malattia cardiovascolare o che possono controindicare alcuni tipi di esercizio. Il ruolo delle prove da stress prima di iniziare un programma di esercizi è controverso. Non ci sono prove che il test sia necessario per chi ha in programma un'attività di moderata intensità, come camminare, ma dovrebbe essere considerato per gli individui sedentari, con moderato o elevato rischio di malattia cardiovascolare, che vogliono intraprendere un esercizio aerobico.

Se la glicemia è  $> 300$  mg / dL è probabilmente più prudente evitare l'attività fisica per un paziente con diabete di tipo 2, soprattutto in uno stato post-prandiale. Tuttavia, in assenza di una mancanza di insulina molto grave, l'esercizio fisico di leggera o moderata intensità dovrebbe diminuire glicemia. Pertanto, a condizione che il paziente si

senta bene, che sia adeguatamente idratato, e che non siano presenti chetoni nel sangue o nelle urine, non è necessario rimandare l'esercizio a causa dell'iperglicemia.

Nei soggetti trattati con insulina e/o secretagoghi dell'insulina, l'attività fisica può causare ipoglicemia. Ciò è particolarmente vero quando i livelli di insulina esogena sono al loro picco e se l'attività fisica è prolungata. L'ipoglicemia è rara nei soggetti diabetici che non siano trattati con insulina o secretagoghi dell'insulina. Secondo le linee guida ADA dovrebbero essere ingeriti carboidrati se i livelli di glucosio prima dell'attività fisica sono  $<100$  mg / dl. Tuttavia, gli orientamenti più recenti chiariscono che i carboidrati supplementari non sono generalmente necessari per gli individui trattati solo con la dieta, con la metformina, con gli inibitori della  $\alpha$ -glucosidasi e / o tiazolidinedioni, senza insulina o un secretagogo. I pazienti che assumono uno di questi farmaci in combinazione con insulina o un secretagogo potrebbero dover assumere carboidrati aggiuntivi prima dell'esercizio fisico e/o ridurre le dosi di insulina o secretagogo per

evitare l'ipoglicemia. I pazienti diabetici assumono frequentemente diuretici,  $\beta$ -bloccanti, ACE-inibitori, aspirina e agenti ipolipemizzanti. Nella maggior parte dei soggetti diabetici di tipo 2, tali farmaci non interferiscono con l'attività fisica che scelgono di svolgere, ma i pazienti e gli operatori sanitari dovrebbero essere consapevoli dei potenziali problemi in cui possono incorrere. Diuretici, specialmente in dosi elevate, possono interferire con il bilancio idro-elettrolitico. I  $\beta$ -bloccanti possono mascherare i sintomi adrenergici d'ipoglicemia, e possono ridurre la capacità massima di esercizio ~87%, attraverso i loro effetti inotropo e cronotropo negativi. Tuttavia, la maggior parte delle persone con diabete di tipo 2 non sceglie di praticare un esercizio di intensità molto alta, quindi la riduzione della capacità massima in genere non è problematico. Nelle persone con CAD, i  $\beta$ -bloccanti aumentano la capacità di allenamento, riducendo l'ischemia coronarica.

L'esercizio aerobico strutturato (camminare, fare jogging o andare in bicicletta) o gli esercizi di resistenza (sollevamento pesi)

riducono l'HbA<sub>1c</sub> di un valore assoluto pari a circa lo 0,6%.

Il valore dell'HbA<sub>1c</sub> riflette la concentrazione media di glucosio nel plasma, nel corso degli ultimi 2 o 3 mesi. Una diminuzione dell'1% del valore assoluto di HbA<sub>1c</sub> è associata a una diminuzione dal 15% al 20% degli eventi cardiovascolari maggiori, e a una riduzione del 37% delle complicanze micro vascolari.

### ***L'impatto dell'esercizio fisico sul metabolismo***

L'esercizio fisico acuto determina un aumento del trasporto del glucosio a livello della membrana del muscolo scheletrico tramite l'attivazione di un processo di traslocazione delle GLUT4 non insulino dipendente.

Parecchie ore dopo la fine di una seduta di allenamento, nel muscolo scheletrico persiste un aumento del trasporto di glucosio da aumentata sensibilità insulinica. Gli effetti dell'esercizio fisico sono osservabili anche fino a 16 ore dopo. Misurazioni effettuate in questo

periodo riflettono dei cambiamenti a livello di espressione genica (aumentata o soppressa), che avvengono come risposta anche a una singola seduta di attività motoria. L'allenamento sembra contribuire ad aumentare la sensibilità dei recettori insulinici mediante un incremento di attività dei mediatori coinvolti nella trasduzione del segnale post recettoriale.

L'aumento del trasporto di glucosio insulino mediato sembra essere correlato a un incremento dei mediatori a livello degli IRS1 e 2 e PI 3-Kinasi. Questo è particolarmente importante poiché l'attività degli IRS 1 e 2 e della PI 3-Kinasi è peggiorata nei pazienti affetti da diabete tipo 2 e nei soggetti obesi.

L'esercizio fisico induce anche l'attivazione della GSK3 le cui conseguenze fisiologiche riguardano l'aumentata sintesi di glicogeno, anche se questo sembra essere solo una parte del meccanismo riguardante la regolazione glicogeno-sintetica. E' molto probabile che la GSK3 abbia un ruolo nella regolazione dei processi addizionali metabolici e trascrittivi. Capire i meccanismi tramite i quali si

traducono i segnali biochimici e meccanici in risposte metaboliche e trascrittive è essenziale per una migliore comprensione degli adattamenti benefici del muscolo scheletrico in risposta all'esercizio.

I sistemi AMPK e MAPK sono attivati nel muscolo scheletrico direttamente dalla contrazione, dove sono in grado di determinare, mediante meccanismi diversi, significativi effetti per quanto riguarda il trasporto del glucosio attraverso la membrana, ed intervenire direttamente sulla espressione genica di proteine in grado di migliorare il metabolismo dello zucchero. Esistono fra i due sistemi, la cui attività è completamente indipendente dal legame recettore insulina, delle interazioni reciproche, ad esempio l'AMPK è in grado di interferire con l'MAPK sui rispettivi substrati che andranno a regolare l'attività genica.

L'AMP Kinasi è una proteina eterotrimerica composta da una subunità alfa catalica e da due subunità beta e gamma non cataliche. E' attivata dallo stress cellulare associato ad una deplezione di ATP. L'AMPK è una proteina che ha il compito di monitorare lo stato

energetico della cellula e di attivare eventualmente i necessari processi metabolici finalizzati a riportare ad un livello normale le concentrazioni dei fosfati altamente energetici.

Recenti risultati scientifici hanno evidenziato il ruolo centrale dell'AMP Kinesi nella regolazione dell'omeostasi glucidica in risposta all'esercizio. L'attivazione dell'AMP kinasi (AMPK) è coinvolta quale importante mediatore che potenzia il trasporto del glucosio a seguito della contrazione muscolare scheletrica. Anche se l'attività dell'AMPK non sembra essere incrementata in risposta all'insulina, costituisce tuttavia nel muscolo scheletrico uno dei regolatori critici degli eventi metabolici in risposta all'esercizio. Recenti evidenze scientifiche documentano il ruolo centrale dell'AMPK nella regolazione dell'omeostasi glucidica in risposta all'esercizio fisico. Infatti, l'esercizio fisico di varia intensità, preferibilmente di tipo aerobico, induce un incremento di attività dell'AMPK intervenendo in questo modo nella regolazione dell'assunzione di glucosio in risposta all'esercizio. Poiché l'AMPK



sembra incrementare il metabolismo del glucosio da meccanismi insulino indipendenti, questa via costituisce una strategia alternativa per incrementare la rimozione del glucosio dal circolo ematico negli stati di insulino resistenza, muscolare o generale.

Il MAPK è un sistema che, a livello muscolare, è attivato dallo stress cellulare indotto dalla contrazione, dalle citochine, dai fattori di crescita. E' costituito da tre sistemi separati posti in parallelo, cioè ERK 1/2, p38 MAPK e JNK la cui attività può dipendere sia da fattori locali sia sistemici o da entrambi. In futuro si cercherà di identificare i vari componenti che intervengono nell'attivazione di questo sistema il cui fine ultimo è quello di regolare l'attività trascrittiva tramite i rispettivi fattori e quindi l'espressione genica associata al miglioramento intracellulare del metabolismo del glucosio. Il MAPK riveste un ruolo importante negli adattamenti a lungo termine che avvengono nel muscolo scheletrico a seguito dell'esercizio fisico ripetuto con importanti effetti anche per quanto riguarda la differenziazione e proliferazione cellulare.

### ***Interventi di prevenzione per il diabete***

Queste ricerche hanno ispirato le autorità nazionali e locali e gli operatori sanitari di tutto il mondo per avviare programmi e attività per prevenire il diabete di tipo 2 e delle sue complicanze. I risultati prevedono l'elaborazione di linee guida europee, un kit di strumenti, e degli indicatori di qualità per la prevenzione del diabete di tipo 2 in Europa. Ciò che occorre ora è il sostegno politico per elaborare piani d'azione nazionali. I prerequisiti per le attività di prevenzione di successo includono il coinvolgimento di un numero di soggetti interessati a livello governativo e non governativo, e su diversi livelli di assistenza sanitaria. Inoltre, devono istituirsi delle strutture per identificare i soggetti ad alto rischio, capaci di gestire l'intervento, il follow-up e la valutazione dei pazienti.

Nella prevenzione del diabete di tipo 2, è importante prestare attenzione non solo ad un singolo fattore come l'obesità, ma anche a

diversi fattori contemporaneamente. Questo metodo è stato inequivocabilmente dimostrato dal “Finnish Diabetes Prevention Study”, in cui nessuno dei soggetti ad alto rischio, con ridotta tolleranza al glucosio (IGT), ha sviluppato il diabete durante il periodo di prova iniziale, soddisfatti 4-5/5 obiettivi predefiniti. Tali obiettivi sono : perdita di peso > 5%, l'assunzione di grassi <30%, l'assunzione di grassi saturi <10%, aumento delle fibre alimentari a  $\geq 15$  g / 1.000 kcal, attività fisica per almeno 4 ore / settimana. Gli obiettivi sono relativamente modesti, e quindi di facile accesso per la popolazione.

## **Scopo della tesi**

Lo stile di vita attuale porta sempre più verso l'inattività fisica e quindi verso l'acquisizione, molto spesso inconscia, di uno dei principali fattori di rischio di malattia non solo del diabete tipo 2. L'obiettivo di questa tesi, attraverso uno studio randomizzato e controllato, è stato pertanto quello di verificare se l'esercizio fisico misto, aerobico e di resistenza, prescritto e supervisionato, in aggiunta al trattamento ipoglicemizzante eseguito in un gruppo di pazienti con diabete di tipo 2 e sindrome metabolica determina un miglioramento del controllo glicometabolico, dei fattori di rischio cardiovascolare, del rischio cardiovascolare globale, del benessere psicofisico dei pazienti e dei costi economici per il SSN e i pazienti stessi.

## **Materiali e metodi**

Sono stati presi in esame 30 pazienti con diabete di tipo 2 omogenei per età e tipo di trattamento.

Sono stati quindi formati due gruppi, il primo sottoposto a esercizio fisico misto, aerobico e di forza, strutturato e supervisionato e l'altro, di controllo in trattamento convenzionale.

## **Metodologia**

### **1. Esercizio fisico misto, prescritto e supervisionato (gruppo Attivo)**

Questo intervento intensivo ha previsto 8 sedute iniziali di esercitazioni pratiche supervisionate e controllate dal laureato in Scienze Motorie e dal diabetologo finalizzate a:

- Conoscere i vantaggi e gli svantaggi dell'esercizio fisico sulle proprie condizioni di salute e apprendere quando è sconsigliabile praticare l'attività fisica;
- Saper distinguere tra esercizio fisico abituale e occasionale, conoscere lo *stretching*, riconoscere le attività sportive di tipo aerobico e anaerobico e valutare l'intensità dello sforzo;
- Saper effettuare correttamente l'auto-monitoraggio della glicemia ed eventualmente della chetonuria, e la misurazione di parametri vitali quali pressione arteriosa e frequenza cardiaca, prima, durante e dopo l'esercizio, interpretarne il significato e prendere iniziative le opportune terapeutiche.

Sono seguite due sedute settimanali della durata di 70 min ciascuna sempre supervisionate e controllate dall'operatore di *fitness* metabolica. Nel corso di tali sedute sono stati eseguiti esercizi aerobici e di resistenza, che hanno consentito un dispendio calorico per singola seduta di 200 Kcal per le prime 2 settimane, con un incremento di 100 Kcal per ogni ulteriore settimana fino ad un massimo di 500 Kcal.

Prima e dopo la seduta sono stati valutati i seguenti parametri:

- Pressione arteriosa
- Glicemia capillare
- Frequenza cardiaca media lavoro
- Lavoro % VO<sub>2</sub> max
- Durata/Intensità lavoro aerobico
- Durata/Intensità lavoro di resistenza
- Mets
- Consumo calorico

## **2. Trattamento convenzionale (gruppo Controllo)**

I pazienti in trattamento convenzionale sono stati chiamati telefonicamente dal diabetologo a cadenza mensile per raccogliere informazioni riguardo all'attività fisica praticata.

### ***Counseling***

Si è trattato di un intervento terapeutico di tipo educativo somministrato dal diabetologo grazie al quale il paziente è stato messo in condizioni di attivare un percorso di attività fisica del tempo libero. Esso era composto di una sessione iniziale (30 min), seguita da successive sessioni trimestrali (15 min)

La prima sessione di *counseling* si è proposta di raggiungere in successione i seguenti obiettivi:

***Punto 1: Motivazione.*** Spiegare i benefici dell'attività fisica come riportato dalla letteratura scientifica sia per la popolazione generale sia per il paziente diabetico di tipo 2. Gli sforzi saranno mirati a convincere il paziente che una regolare attività fisica è la cura preminente per il diabetico di tipo 2 e a sottolineare quali aspettative positive il paziente potrà attendersi dal cambiamento del comportamento.

***Punto 2: Auto efficienza.*** Promuovere la fiducia del paziente sulla propria capacità di praticare l'attività fisica, disegnare insieme a lui/lei



un realistico programma individualizzato di attività fisica che tenga conto dell'età e delle condizioni fisiche e fissare un traguardo raggiungibile. Il programma inizierà con semplici attività tipo il camminare 20 minuti al giorno, incrementando a intervalli settimanali la durata.

***Punto 3: Piacere.*** Individualizzare il programma secondo le preferenze del paziente, giacché i benefici si ottengono solo se l'attività fisica è praticata in modo costante e duraturo e che ciò avviene solo se l'attività sia piacevole. A tal fine proporre varie attività, intercambiabili tra loro, per minimizzare l'aspetto noioso e ripetitivo ed esaltare quello ludico e gratificante.

***Punto 4: Supporto.*** Supportare l'adesione a lungo termine al programma di attività fisica, ricercando la partecipazione di altri pazienti e individuando e consigliando percorsi possibili in base alle caratteristiche e opportunità nel territorio.

***Punto 5: Consapevolezza.*** Verificare che il paziente abbia realmente compreso i benefici che possono derivargli dalla pratica dell'attività

fisica. In caso contrario, senza mostrare disappunto, ricominciare dal primo punto.

***Punto 6: Assenza di Impedimenti.*** Accertarsi che non esistano degli ostacoli alla reale pratica dell'attività fisica da parte del paziente. Gli ostacoli più comuni sono la mancanza di tempo e di spazi idonei e la paura di giudizi sarcastici da parte dei compaesani. Per i pazienti troppo presi dall'attività lavorativa sarà proposta una riflessione per riorganizzare la giornata e consigliato di andare a piedi al lavoro o parcheggiare l'auto a 2/3 km di distanza dalla sede lavorativa.

***Punto 7: Diario.*** Fornire un diario ed istruire il paziente a registrarvi il tipo e la durata dell'attività fisica praticata.

Le successive sessioni trimestrali di *counseling sono state* dedicate a:

- Prendere visione del diario del paziente, verificarne la corretta compilazione e archiviare i dati in esso contenuto;
- Comprendere se esistono impedimenti o difficoltà riguardo alla pratica regolare dell'attività fisica;

- Rinforzare i messaggi positivi attingendo alla struttura del *counseling* iniziale;
- Incoraggiare il paziente a continuare e a incrementare sia l'intensità dell'attività fisica che il tempo ad essa dedicato.

### ***Obiettivo primario***

- Differenza tra i due gruppi in termini di riduzione dell'HbA1c.

### ***Obiettivi secondari***

- Percentuale di pazienti che raggiungeranno uno o più dei seguenti target:
  - Riduzione dell'HbA1c >15%;
  - Di riduzione dei livelli sierici di trigliceridi >15%;
  - Riduzione dei livelli sierici di LDL-colesterolo>15%;
  - Incremento dei livelli sierici di HDL-colesterolo>15%;

- Riduzione dei livelli di pressione arteriosa sistolica >5 mmHg;
  - Riduzione dei livelli di pressione arteriosa diastolica >5 mmHg;
  - Riduzione del BMI >7%;
  - Riduzione della circonferenza vita >10%.
- Differenza tra i due gruppi in termini di riduzione dei livelli di trigliceridi, LDL-colesterolo, pressione arteriosa sistolica e diastolica, BMI e circonferenza vita e incremento dei livelli di HDL-colesterolo.
  - Differenza tra i due gruppi in termini di riduzione del numero e/o del dosaggio di farmaci ipoglicemizzanti, ipolipemizzanti o ipotensivanti.
  - Differenza tra i due gruppi in termini di riduzione del numero e/o del dosaggio di farmaci ipoglicemizzanti, ipolipemizzanti o ipotensivanti.

- Differenza tra i due gruppi in termini di riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare non tradizionali quali marcatori di flogosi, stress ossidativo, disfunzione endoteliale e stato protrombotico.
- Differenza tra i due gruppi in termini di riduzione del rischio cardio vascolare globale a 10 anni (tabella del rischio di Framingham).
- Differenza tra i due gruppi in termini di miglioramento del benessere psico-fisico.
- Differenza tra i due gruppi in termini di risparmio per il SSN e per il singolo paziente.
- Relazione dose/risposta tra esercizio fisico e variazione dei fattori di rischio modificabili.
- Relazione tra variazione fitness e variazione dei fattori di rischio modificabili.

Lo studio è stato condotto al **CRAMD (Centro Studi e Ricerche Attività Motoria e Riabilitazione Metabolica nel Diabete)** che opera presso gli impianti sportivi del CUS Catania.

I soggetti oggetto dello studio hanno praticato attività fisica sotto la supervisione di un laureato in Scienze Motorie, in precedenza addestrato a fornire una corretta pianificazione degli esercizi e a svolgere un ruolo di consulenza e sorveglianza nel corso delle sessioni di allenamento.

Il protocollo di ricerca è stato approvato dai comitati etici e i partecipanti hanno dato il proprio consenso informato scritto.

Lo studio è durato 12 mesi.

### ***Criteri d'inclusione***

- Pazienti al primo accesso o già seguiti dal centro e presenti nell'archivio, che presentano le seguenti caratteristiche:
  - Durata del diabete  $\geq 1 \leq 10$  anni;
  - Età 45-75 anni al momento dello screening;
  - Sedentarietà da almeno 6 mesi;
  - Capacità di cammino prolungato senza assistenza;
  - BMI  $\geq 27 \leq 40$  kg/m<sup>2</sup>;

- Trattamento con dieta, ipoglicemizzanti orali o insulina.

### *Criteri di esclusione*

- Storia clinica o evidenza all'esame obiettivo di condizioni che limitino o controindichino l'esercizio, ovvero:
- Disfunzioni del sistema nervoso centrale (emiparesi, mielopatie, atassia cerebellare);
- Disfunzione vestibolare;
- Deformità muscolo-scheletriche rilevanti (amputazione, dismetrie, scoliosi grave);
- Artropatia o dolore agli arti inferiori;
- Ulcere plantari;
- Retinopatia pre-proliferante o proliferante;

malattia cardiovascolare grave, con particolare riferimento ad angina ed ipotensione posturale definita come una caduta della PA >20 mmHg sistolica o >10 mmHg per la diastolica in risposta a cambiamenti della postura da supina ad eretta. La terapia

convenzionale consisteva in un regime di trattamento finalizzato al raggiungimento di un valore ottimale di glicemia, dei lipidi, della pressione sanguigna (BP) e di peso corporeo, come stabilito dalle linee guida attuali.

Poiché tutti i pazienti erano in sovrappeso o francamente obesi, l'apporto calorico (55% carboidrati complessi, 30% di grassi, proteine e 15%) è stato ridotto per ottenere un saldo negativo di 500 kcal/die rispetto all'energia consumata, e a tal fine è stato introdotto l'uso di diari alimentari e di adeguate prescrizioni dietetiche a ogni visita intermedia.

Il programma di allenamento misto (aerobico e di resistenza) del gruppo oggetto dello studio consisteva in 150 min/settimana in 2 sessioni. L'allenamento aerobico è stato eseguito utilizzando tapis roulant, step, ellittica o cicloergometro.

Per ciascun'apparecchiatura è stato calcolato il carico di esercizio al fine di raggiungere l'intensità prescritta, espressa come percentuale del consumo massimo di ossigeno ( $VO_{2max}$ ), con l'uso di



equazioni standard. L'allenamento di resistenza consisteva in 4 esercizi di resistenza, il movimento di spinta sul piano trasversale, il movimento di trazione sul piano frontale, il movimento squat, la flessione del tronco per gli addominali e 3 posizioni di allungamento. L'intensità è stata regolata in base ai miglioramenti e la spesa calorica è stata aumentata progressivamente di 0.1 kcal/kg peso corporeo per sessione ogni mese.

A tutti i pazienti è stato fornito un diario nel quale doveva essere registrata l'attività fisica quotidiana (questionario Minnesota Leisure Time Physical Activity).

Il diario conteneva l'elenco delle PA (Physical Activity) codificate nel questionario Minnesota; queste attività sono state divise in volontarie (corrispondenti all'attività fisica svolta nel tempo libero) e involontarie (pendolarismo, lavoro, casa e attività). Le attività volontarie consistevano principalmente in camminata, corsa e bicicletta.

All'inizio e alla fine dello studio sono stati valutati i seguenti

fattori di rischio cardiovascolare: : HbA1c, glicemia a digiuno i livelli sierici di insulina, l'indice di Inuslina resistenza Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance” (HOMA-IR), circonferenza vita, indice di massa corporea (BMI); BP e trigliceridi, colesterolo totale (TC), lipoproteine ad alta densità (HDL-C), lipoproteine a bassa densità (LDL-C), livelli di proteina-C reattiva. I test biochimici sono stati eseguiti presso il laboratorio centrale (all'inizio e alla fine dello studio) e locale (durante il periodo di studio) per regolare il regime di trattamento.

La forza e la flessibilità sono state valutate all'inizio e alla fine dello studio e, nel gruppo attivo, durante il periodo di studio, per regolare i carichi di allenamento.

### *Analisi statistica*

Il calcolo della dimensione del campione si riferisce ad una riduzione dell'HbA1c di almeno 0.5 % nel gruppo EXE rispetto al gruppo CON e si basa su una potenza statistica del 90% ( $\alpha=0.05$ ), a tal

fine devono partecipare almeno 215 pazienti per braccio (430 in totale). Il campione nazionale di 606 pazienti consente di conservare un'adeguata potenza statistica anche nel caso di un tasso di drop-out del 25%. Per confrontare le caratteristiche dei pazienti è stato utilizzato il test del chi quadrato per le variabili categoriche e spaiate, o il test corrispondente non parametrico di Mann-Whitney per le variabili continue. Per le variabili categoriche è stata applicata anche l'analisi di regressione logistica, in caso di sbilanciamento di una o più caratteristiche tra i due gruppi. Il test di ANOVA è servito a valutare il rapporto tra l'attività fisica e l'effetto sui parametri oggetto di studio.

Il trattamento farmacologico dei pazienti è stato incluso nel modello tra le variabili dicotomiche (sì vs no), mentre il dosaggio dei farmaci non è stato preso in considerazione.

I valori di fine studio sono stati confrontati con i valori basali utilizzando il test di McNemar per le variabili categoriche e il test di Wilcoxon per le variabili continue.

## **Il programma di test e allenamento cardiovascolare**

### **Gruppo Attivo**

I gruppi Attivo e di controllo si sono recati presso il **CRAMD** per una seduta di familiarizzazione. Sono state quindi organizzate sedute in piccoli gruppi. Durante tali sedute, tutti i soggetti (sia del gruppo attivo che di controllo) hanno provato gli attrezzi (Treadmill; Leg Press; Chest Press; Lat Machine). Tale seduta si è resa necessaria giacché le originali 8 sedute di counselling con entrambi i gruppi sono state eliminate, e si è visto che per molti soggetti, l'esecuzione di un test al treadmill al primo accesso non garantisce risultati validi e ripetibili.

I soggetti di entrambi i gruppi sono stati testati alla fine dell'anno di training. I soggetti del gruppo attivo sono stati testati con lo stesso protocollo anche a 6 mesi dall'inizio del training

### **Test di valutazione del VO<sub>2</sub>max (Balke modificato)**

Il protocollo di valutazione del V02 max ha previsto la metodica diretta sottomassimale. Il protocollo, eseguito su treadmill, prevedeva la seguente successione di step:

<b>Step</b>	<b>Durata</b>	<b>Velocità</b>	<b>Pendenza</b>
1	1 min.	4,3 Km/h	0 %
2	1 min.	4,3 Km/h	2 %
3	1 min.	4,3 Km/h	3 %
4	1 min.	4,3 Km/h	4 %
5	1 min.	4,3 Km/h	5 %
6	1 min.	4,3 Km/h	6 %
7	1 min.	4,3 Km/h	7 %
8	1 min.	4,3 Km/h	8 %
9	1 min.	4,3 Km/h	9 %
10	1 min.	4,3 Km/h	10 %
11	1 min.	4,3 Km/h	11 %
12	1 min.	4,3 Km/h	12 %
13	1 min.	4,3 Km/h	13 %
14	1 min.	4,3 Km/h	14 %
15	1 min.	4,3 Km/h	15 %
16	1 min.	4,3 Km/h	16 %
17	1 min.	4,3 Km/h	17 %
18	1 min.	4,3 Km/h	18 %

**Riscaldamento:** La fase di riscaldamento prevedeva due minuti di camminata alla velocità di 4.3 Km/h e la pendenza fissa al 0%.

- il test è stato eseguito lontano dai pasti senza aver assunto caffè nell'ora precedente la prova

L'intensità di lavoro è stata stabilita al 55% del V02 Max.

Il programma di valutazione e allenamento delle qualità di forza prevedeva l'utilizzo per entrambi i gruppi di metodiche di valutazione indiretta della forza massimale.

Sia il gruppo Attivo che di controllo sono stati testati al tempo zero dopo aver eseguito la prima seduta di familiarizzazione.

**Modalità del test:** I test venivano eseguiti in forma indiretta, stimando 1 RM dal carico massimale che i pazienti in grado di sollevare consecutivamente per un numero di ripetizioni compreso tra

5 e 8. E' stato preferito il metodo indiretto poiché i soggetti non erano non abituati ad eseguire esercizi di forza massimali.

**Allenamento:** Il programma consiste in sedute di allenamento eseguite tre volte alla settimana per la durata di 12 mesi. Gli esercizi di forza venivano vanno eseguiti dopo l'allenamento cardiovascolare, se questo non fosse possibile per ragioni logistiche, i pazienti effettuavano un riscaldamento di almeno 5-10 minuti utilizzando un ergometro (Bike-treadmill-step) ad una intensità compresa tra il 60-65 % della Fc max teorica. L'intensità di allenamento era testata ad un carico corrispondente 55-60 % dell' 1 RM predetto. Con queste percentuali di carico i pazienti erano in grado di eseguire 15 ripetizioni; Tra le serie è stato rispettato un periodo di recupero di ~1 min. I pazienti sono stati seguiti da vicino in modo da assicurarsi che la tecnica esecutiva sia stata corretta e per fornire loro incoraggiamento verbale quando necessario.

### **Numero di esercizi e incremento del lavoro nella fase forza.**

La parte di lavoro di forza era costituita da 4 esercizi ( i tre base del test + un esercizio per gli addominali). Nel corso dell'anno è stato possibile cambiare gli esercizi base per tenere alta la motivazione.

### **Attrezzi base e derivati**

<b>CHEST PRESS</b>	Distensioni sul piano trasverso su Radiant (posizione seduta)
	Panca Piana
	Distensioni sul piano trasverso su Kinesis (posizione seduta)
<b>LAT MACHINE</b>	Trazioni sul piano frontale a presa inversa su Radiant ( posizione seduta)
	Vertical Traction
	Pulley
	Upper back
	Low Row
<b>LEG PRESS</b>	Squat su Radiant (con panca di supporto)
	Squat al multipower
	Squat su Kinesis (su Delta)



## **Risultati**

I 2 gruppi di studio erano simili per caratteristiche basali, tra cui fitness, parametri antropometrici e biochimici, i farmaci, e la percentuale dei soggetti a rischio cardiovascolare. Durante il periodo di 12 mesi, 28 soggetti di controllo e 15 soggetti del gruppo attivo hanno abbandonato lo studio.

Secondo il programma di formazione, il dispendio energetico durante le sessioni di esercizio è aumentato progressivamente nel corso dello studio. Il dispendio energetico era significativamente maggiore nei soggetti del gruppo attivo rispetto ai soggetti del gruppo di controllo.

La riduzione del livello di HbA<sub>1c</sub> è stata significativamente più alta nei soggetti del gruppo attivo rispetto al gruppo di controllo con una diminuzione dello 0,42% nel primo gruppo rispetto quella osservata (0,13%) nel secondo gruppo.

I cambiamenti rispetto allo stato basale nel gruppo attivo erano significativamente più marcati rispetto al gruppo di controllo per i

valori di HOMA-IR; livello di insulina nel siero, pressione arteriosa sistolica e diastolica, colesterolo totale, HDL-C e LDL-C, circonferenza vita, indice di massa corporea, livello di proteina C reattiva (hs-CRP). Dopo 12 mesi i soggetti del gruppo attivo presentavano un significativo miglioramento di tutti questi parametri, rispetto al gruppo di controllo nei quali è stata riscontrata una riduzione significativa solo nella glicemia a digiuno, della circonferenza addominale, della pressione arteriosa, della colesterolemia totale e dell'LDL-C.

Durante il periodo di studio, la percentuale dei pazienti che ha ridotto il numero o il dosaggio dei farmaci è stata significativamente più alta nel gruppo attivo 8 figg. 1-5.

In particolare, il 13,5% dei soggetti del gruppo attivo ha interrotto la terapia insulinica, e il 5,1% ha ridotto il numero di farmaci per via orale; solo il 2.6% dei soggetti del gruppo di controllo ha ridotto il numero di farmaci per via orale.

Complessivamente, la probabilità di raggiungere tutti gli obiettivi e il numero di obiettivi raggiunti sono stati superiori nel gruppo attivo rispetto ai soggetti del gruppo di controllo.

## **Discussione e conclusioni**

Nel corso degli anni pochi studi hanno provato a indagare l'effetto positivo dell'attività fisica sui fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete di tipo 2. In questa tesi che raccoglie i dati parziali di uno studio multicentrico di grandi dimensioni (IDES), ha dimostrato che l'esercizio fisico, praticato all'interno di un programma ben strutturato, sotto la supervisione di tecnici specialisti e il counseling, determina una significativa riduzione del livello di HbA1c e migliora il profilo di rischio cardiovascolare in soggetti con diabete di tipo 2.

Questi programmi di esercizio supervisionato potrebbero rappresentare pertanto una strategia efficace per promuovere i cambiamenti dello stile di vita nei soggetti con abitudini sedentarie.

Il livello raccomandato di dispendio energetico deriva da studi in soggetti sani e si estende alla popolazione diabetica o IGT.

Il numero di farmaci e/o il dosaggio è risultato significativamente ridotto come conseguenza di un aumento dell'attività fisica nei soggetti del gruppo Attivo.

Questo aspetto riveste una importanza particolare in quanto si può sicuramente affermare che il cambiamento degli stili di vita attraverso un'attività motoria ha un'influenza positiva sui costi socio-sanitari.

Anche se la dieta non è stata considerata nell'analisi dei dati, i pazienti di entrambi i gruppi hanno ricevuto specifiche prescrizioni dietetiche, e l'aderenza alla dieta è stata verificata durante le visite intermedie.

Il diabete di tipo 2 è una patologia globale che minaccia la salute e l'economia di tutte le nazioni, in particolare quelle in via di sviluppo. Questa epidemia è essenzialmente dettata dalla rapida urbanizzazione e da uno stile di vita sempre più sedentario. Con l'invecchiamento della popolazione e la crescente epidemia di diabete

di tipo 2 e obesità, è di vitale importanza sostenere e mantenere la salute, migliorando l'attività fisica in ambito comunitario.

I risultati attuali dimostrano che la perdita di peso clinicamente significativa è ampiamente realizzabile nei soggetti con diabete mellito tipo 2 ed è associata a un miglioramento dei fattori di rischio cardiovascolare.

L'intervento sullo stile di vita agisce su noti fattori di rischio per malattie cardiovascolari tra cui ipertensione, livelli elevati di trigliceridi, bassi livelli di HDL, LDL piccole e dense. Tali modifiche determinano una riduzione sostanziale degli eventi cardiovascolari.

Ci sono studi sufficienti per permetterci di concludere che l'attività aerobica, di resistenza, e l'esercizio fisico combinato determina effetti benefici sul controllo glicemico nei pazienti diabetici tipo 2 ed effetti benefici su alcuni fattori di rischio per le complicanze del diabete.

Sono necessarie ulteriori ricerche per giungere a conclusioni certe circa altri fattori che potrebbero influenzare i risultati di un programma di esercizi, soprattutto l'effetto del sesso dei pazienti.

La maggior parte dei casi di diabete di tipo 2 può essere prevenuta attraverso la dieta e la modifica dello stile di vita. Tradurre i risultati clinici ed epidemiologici in pratica richiede dei cambiamenti fondamentali nella politica sociale e dei sistemi sanitari. Per frenare l'epidemia di diabete, la prevenzione primaria, attraverso la promozione di una sana alimentazione e di un corretto stile di vita, dovrebbe essere una priorità globale di politica pubblica.

## **Bibliografia**

1. Allen N., James A. Fainb., Barry Braunc., and Stuart R. Chipkinc,  
“Continuous glucose monitoring counseling improves physical  
activity behaviors of individuals with type 2 diabetes: A randomized  
clinical trial”.Diabetes Res Clin Pract. 2008 June ; 80(3): 371–379.
2. Balducci S., Zanuso S., Nicolucci A., De Feo P., Cavallo Perin S.,  
Cardelli P., Fallucca S., Alessi E., Fallucca F., Pugliese G., “Effectof  
an Intensive Exercise Intervention Strategy on Modifiable  
Cardiovascular Risk Factors in Subjects With Type 2 Diabetes  
Mellitus”,Arch Intern Med. 2010;170(20):1794-1803
3. Batik O., Elizabeth A. Phelan, Julie A. Walwick, Grace Wang, James  
P. LoGerfo, “Translating a Community-Based Motivational Support  
Programto Increase Physical Activity Among Older Adults With



Diabetes at Community Clinics: A Pilot Study of Physical Activity for a Lifetime of Success (PALS)”, *Prev Chronic Dis* 2008;5(1).

4. Carr D., Kristina M. Utzschneider, Edward J. Boyko, Pamela J. Asberry, Rebecca L. Hull, Keiichi Kodama, Holly S. Callahan, Colleen C. Matthys, Donna L. Leonetti, Robert S. Schwartz, Steven E. Kahn and Wilfred Y. Fujimoto “A Reduced-Fat Diet and Aerobic Exercise in Japanese Americans With Impaired Glucose Tolerance Decreases Intra-Abdominal Fat and Improves Insulin Sensitivity but not beta-Cell Function”, *Diabetes*, VOL. 54, Feb 2005.
5. Duclos, Coudeyre, Ouchchane, “General Practitioners’ Barrier to Physical Activity Negatively Influence Type 2 Diabetic Patients’ Involvement in Regular Physical Activity” . *Diabetes Care*, Volume 34, JULY 2011.
6. Frosch D., David Rincon, Socorro Ochoa, and Carol M. Mangione, “Activating Seniors to Improve Chronic Disease Care: Results from a Pilot Intervention Study”, *J Am Geriatr Soc*. 2010 August ; 58(8): 1496–1503

7. Haskell W, I-Min Lee, Russell R., Kenneth E. Powell, Steven N. Blair, Barry A. Franklin, Caroline A. Macera, Gregory W. Heath, Paul D. Thompson, Adrian Bauman, “Physical Activity and Public Health : Updated Recommendation for Adults From the American College of Sports Medicine and the American Heart Association”, *Circulation* 2007, 116:1081-1093.
8. HU F, “Globalization of Diabetes”, *Diabetes Care* 34:1249–1257, 2011.
9. Ibañez Javier, Mikel Izquierdo, Iñaki Argüelles, Luis Forga, José L. Larrión, Marisol García-Unciti, Fernando Idoate, and Esteban M. Gorostiaga, “Twice-Weekly Progressive Resistance Training Decreases Abdominal Fat and Improves Insulin Sensitivity in Older Men With Type 2 Diabetes”, *Diabetes Care* March 2005 vol. 28 no. 3 662-667.
10. Janiszewski PM, Ross R., “The Utility of Physical Activity in the Management of Global Cardiometabolic Risk”, *Obesity (Silver Spring)*. 2009 Dec;17Suppl 3:S3-S14.

11. Jansen HJ, Vervoort G, vander Graaf M, Tack CJ., "Pronounced weight gain in insulin-treated patients with type 2 diabetes mellitus is associated with an unfavourable cardiometabolic risk profile", *Neth J Med.* 2010 Nov;68(11):359-66.
12. Kahn R., John Buse, Ele Ferrannini, and Michael Stern, "The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal", *Diabetes Care* September 2005 vol. 28 no. 9 2289-2304.
13. Lee, Aaron R. Folsom, James S. Pankow and Frederick L. Brancati, "Cardiovascular Events in Diabetic and Non diabetic Adults With or Without History of Myocardial Infarction", *Circulation* 2004, 109:855-860: originally published online February 2, 2004.
14. Look AHEAD Research Group, Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, Bray GA, Bright R, Clark JM, Curtis JM, Espeland MA, Foreyt JP, Graves K, Haffner SM, Harrison B, Hill JO, Horton ES, Jakicic J, Jeffery RW, Johnson KC, Kahn S, Kelley DE, Kitabchi AE, Knowler WC, Lewis CE, Maschak-Carey BJ, Montgomery B, Nathan DM, Patricio J, Peters A, Redmon JB, Reeves RS, Ryan DH, Safford

M, Van Dorsten B, Wadden TA, Wagenknecht L, Wesche-Thobaben J, Wing RR, Yanovski SZ., "Reduction in Weight and Cardiovascular Disease Risk Factors in Individuals With Type 2 Diabetes", *Diabetes Care*. 2007 Jun;30(6):1374-83.

15. Minges Karl E , Glen Cormick, Edna Unglikand David W Dunstan, "Evaluation of a resistance training program for adults with or at risk of developing diabetes: an effectiveness study in a community setting", *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* 2011, 8:50.
16. Monteiro, Cássio Ricardo Vaz Fiani, Maria Cristina Foss de Freitas, Maria Lúcia Zanetti, Milton César Foss, "Decrease in Blood Pressure, Body Mass Index and Glycemia after Aerobic Training in Elderly Women with Type 2 Diabetes", *Arq. Bras. Cardiol.* 2010, vol.95, n.5, pp. 563-570.
17. Negri, Bacchi, Morgante, Soave, Marques, Menghini, Muggeo, Bonora, Moghetti, "Supervised Walking Groups to Increase Physical Activity in Type 2 Diabetic Patients", *Diabetes Care* 33:2333–2335,

2010.

18. Petricek G, Mladenka Vrcić-Keglević, Gorka Vuletić, Venija Ceroveči, Zlata Ožvacić, Lucija Murgić, “Illness perception and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes: cross-sectional questionnaire study.”, *Croat Med J*50(6):583-93 (2009).
19. Ratner R, Goldberg R, Haffner S, Marcovina S, Orchard T, Fowler S, Tempresa M; Diabetes Prevention Program Research Group, “Impact of Intensive Lifestyle and Metformin Therapy on Cardiovascular Disease Risk Factors in the Diabetes Prevention Program”, *Diabetes Care*. 2005 Apr;28(4):888-94.
20. Reaven, “Insulin Resistance, Type 2 Diabetes Mellitus, and Cardiovascular Disease : The End of the Beginning”, *Circulation*2005, 112:3030-3032.
21. Sigal R, Glen P. Kenny, David H. Wasserman, Carmen Castaneda-Sceppa, and Russell D. White, “Physical Activity/Exercise and Type 2 Diabetes”, *Diabetes Care* June 2006 vol. 29 no. 6 1433-1438.
22. Sigal R, Glen P. Kenny, Normand G. Boulé, George A. Wells,

Denis Prud'homme, Michelle Fortier, Robert D. Reid, Heather Tulloch, Douglas Coyle, Penny Phillips, Alison Jennings, and James Jaffey, “Effects of Aerobic Training, Resistance Training, or Both on Glycemic Control in Type 2 Diabetes”, *Ann Intern Med.* 2007;147:357-369.

23. Simmons R,S. J.Griffin, R. Steele,N. J. Wareham,U. Ekelund, “Increasing overall physical activity and aerobic fitness is associated with improvements in metabolic risk: cohort analysis of the ProActive trial”, *Diabetologia* (2008) 51:787–794.
24. Snowling N, Hopkins, “Effects of Different Modes of Exercise Training on Glucose Control and Risk Factors for Complications in Type 2 Diabetic Patients”, *Diabetes Care* 29:2518–2527, 2006.
25. Tuomilehto J, Schwarz, Lindstrom, “Long-Term Benefits From Lifestyle Interventions for Type 2 Diabetes Prevention”, *DiabetesCare*, Volume 34, Supplement2, MAY 2011,
26. Vaccaro O, Lynn E.Eberly, James D. Neaton, Lingfeng Yang, Gabriele Riccardi, Jeremiah Stamler, “Impact of Diabetes and Previous

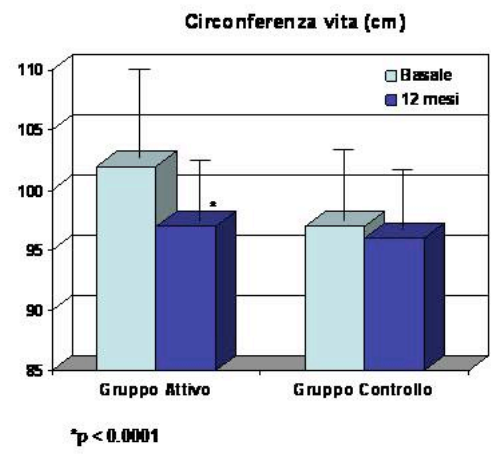
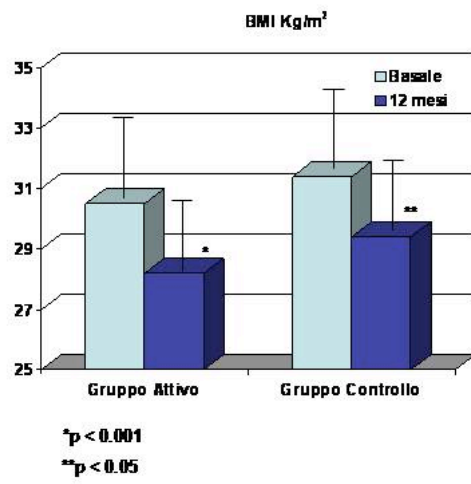
Myocardial Infarction on Long-term Survival”, Arch Intern Med.  
2004;164:1438-1443.

27. Wilson P, Ralph B. D’Agostino, Helen Parise, Lisa Sullivan,  
James B. Meigs, “Metabolic Syndrome as a Precursor of  
Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes Mellitus”, Circulation.  
2005;112:3066-3072.

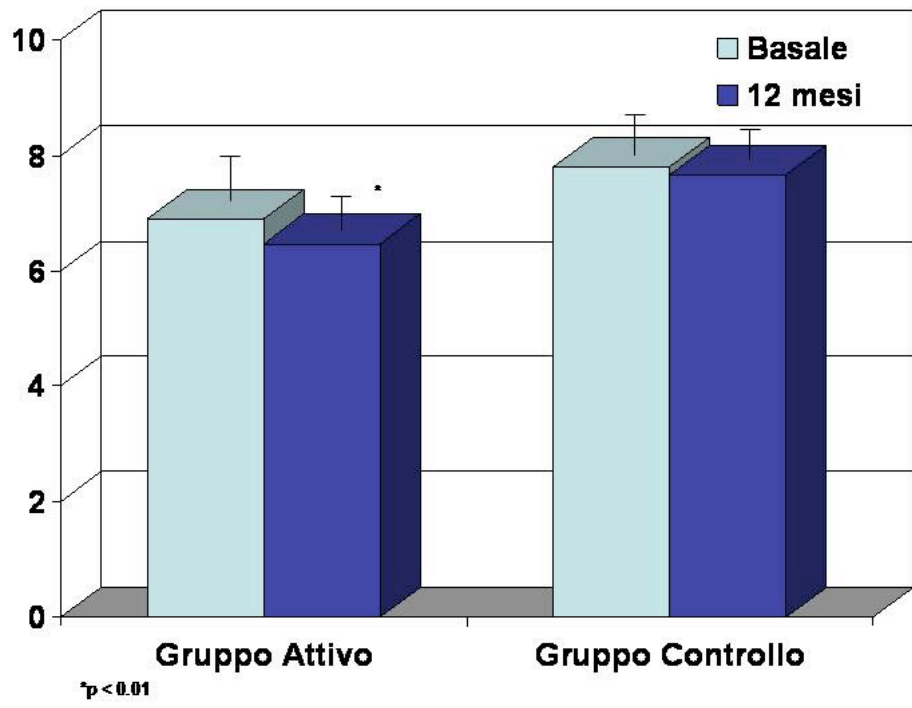
28. Yates T, Davies, Gorely, Bull, Khunti, “Effectiveness of a  
Pragmatic Education Program Designed to Promote Walking Activity  
in Individuals With Impaired Glucose Tolerance”, Diabetes Care  
32:1404–1410, 2009.

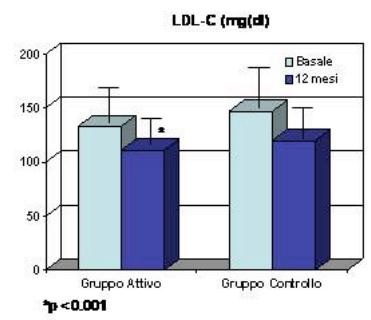
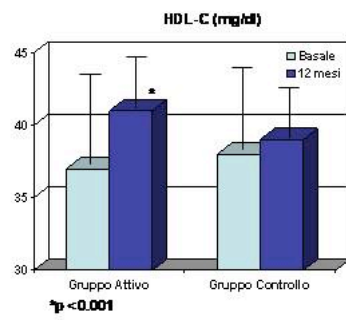
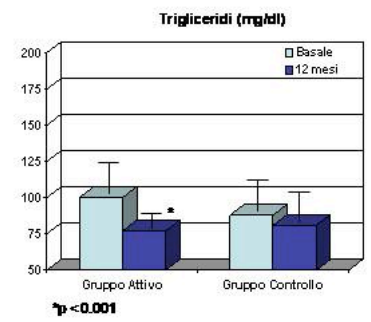
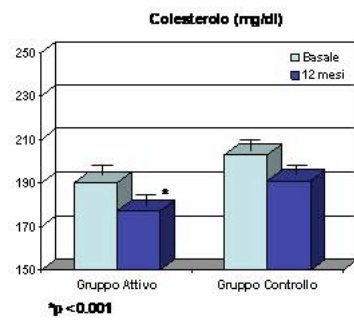
<b>Parametri basali</b>	<b>Gruppo Attivo</b>	<b>Gruppo Controllo</b>
Età (anni)	65±7.5	63±8.2
D.M. (anni)	5±6.2	6±5.4
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	30.5±3.5	31.4±5.1
C.V. (cm)	102±14.4	97±7.7
HbA <sub>1c</sub> (%)	6.9±1.2	7.8±1.7
Colesterolo (mg/dl)	190.2±8.5	203±24.8
Trigliceridi (mg/dl)	100±23.2	88±24.9
HDL-C (mg/dl)	37±8.9	38±9.9
LDL-C (mg/dl)	133±31.9	147±25.4
CPK (U/l)	112±92.5	111±89.5
PCR (mg/dl)	0.15±0.32	0.32±0.33
P.A.S. mmHg	139±11.5	137±12.9
P.A.D. mmHg	79±8.5	82±9.2

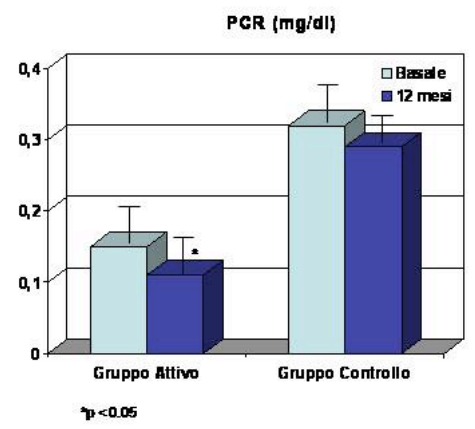
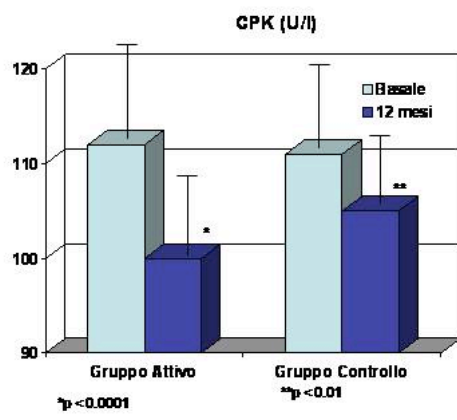


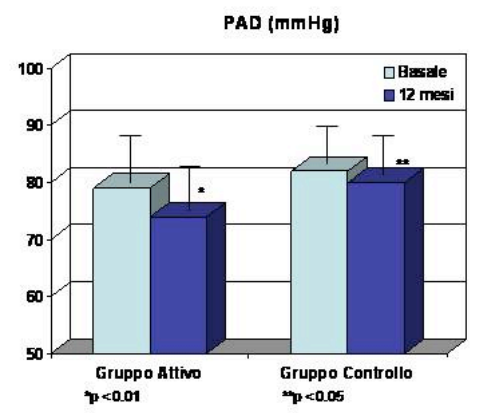
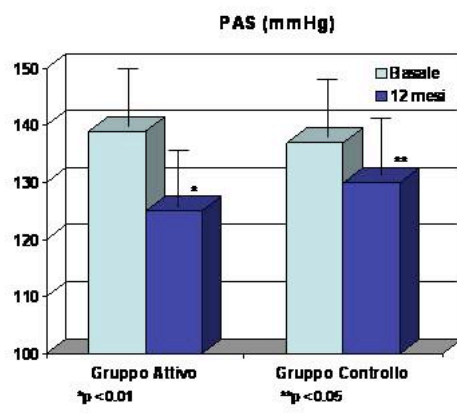


### HbA<sub>1c</sub> (%)











## ***INDICE***

### ***Introduzione***

***Il diabete mellito come fattore di rischio cardiovascolare..... pag. 1***

***La “sindrome metabolica”..... pag. 7***

***L’esercizio fisico nel diabete e nella sindrome metabolica .....pag.10***

***L’impatto dell’esercizio fisico sul metabolismo.....pag. 21***

***Interventi di prevenzione per il diabete..... pag.26***

***Scopo della tesi .....pag.28***

***Materiali e metodi .....pag. 29***

<i>Metodologia</i> .....	<i>pag. 29</i>
<i>Counseling</i> .....	<i>pag. 32</i>
<i>Criteri di inclusione</i> .....	<i>pag. 38</i>
<i>Criteri di esclusione</i> .....	<i>pag. 39</i>
<i>Analisi statistica</i> .....	<i>pag. 42</i>
<i>Il programma di test e allenamento cardiovascolare</i> .....	<i>pag. 44</i>
<i>Test di valutazione del VO<sub>2 max</sub> (Balke modificato)</i> .....	<i>pag. 45</i>
<i>Allenamento</i> .....	<i>pag.47</i>



*Numero di esercizi e incremento del lavoro nella fase forza....pag.48*

*Risultati .....pag.49*

*Discussione e conclusioni .....pag.52*

*Bibliografia .....pag.56*

*Tabelle d'analisi .....pag. 64/70.*

