

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FOGGIA



DIPARTIMENTO DI SCIENZE AGRARIE, DEGLI ALIMENTI E DELL'AMBIENTE

DOTTORATO DI RICERCA IN
"Qualità degli alimenti e nutrizione umana" (XXV° CICLO)

COORDINATORE: PROF.SSA ANNUNZIATA GIANGASPERO

TESI DI DOTTORATO DI RICERCA

**Analisi Quantitativa del Dispendio Energetico e delle Caratteristiche
della Dieta nel Paziente con Diabete Mellito:
Applicazioni Cliniche di Protocolli Innovativi**

Dottorando: dr. Filippo Procino

Tutor: prof. Francesco Giorgino

ANNO ACCADEMICO 2011-2012

Sommario

Introduzione: Il Diabete Mellito

I.I. Definizione	5
I.II. Classificazione e Diagnosi	6
I.II.I. Classificazione.....	6
I.II.II. Metodi diagnostici	8
I.II.III. Diagnosi del Diabete Mellito	10
I.III. Diabete e rischio cardiovascolare	11

Capitolo 1: Il Diabete Mellito tipo 1

1.1. Epidemiologia.....	14
1.2. Suscettibilità genetica	15
1.3. Il processo autoimmune	16
1.4. Fattori ambientali	17
1.5. Fisiopatologia	19
1.6. Metabolismo glucidico.....	20
1.7. Metabolismo lipidico	21
1.8. Metabolismo proteico	23
1.9. Controregolazione ormonale	24
1.10. La storia naturale	26

Capitolo 2: Il Diabete Mellito tipo 2

2.1. Fisiopatologia del diabete mellito tipo 2.....	29
2.2. Clinica del diabete mellito tipo 2	30
2.3. Complicanze del diabete mellito tipo 2.....	31

Capitolo 3: Il Diabete Mellito tipo 2 nel paziente anziano

3.1 Introduzione.....	33
3.2 Diagnosi di DM tipo 2 nell'anziano	35
3.3 Complicanze e target terapeutici nel DM tipo 2 nell'anziano	36
3.4 Anziano "fragile"	37
3.5 Linee-guida.....	42

Capitolo 4: Il Diabete in gravidanza

4.1 Definizione	44
4.2 Fisiopatologia del metabolismo glucidico in gravidanza	45
4.3 Nuove raccomandazioni per lo screening e la diagnosi del diabete gestazionale	47
4.4 Fattori di rischio per il Diabete Gestazionale	49
4.5. Complicanze materno- fetali	50
4.6. Management del Diabete Gestazionale.....	55
4.6.1. Monitoraggio glicemico	55
4.6.2 Monitoraggio materno-fetale	57

Capitolo 5: Terapia non Farmacologica del Diabete

Introduzione alla terapia nel diabete	59
5.1. Terapia nutrizionale nel diabete	59
5.2. Esercizio fisico e diabete.....	61
5.2.1. Effetti dell'esercizio fisico sul compenso metabolico nel diabete	62
5.2.2. Attività fisica ed effetti benefici sul rischio cardiovascolare nel diabete.....	64
5.2.3. Valutazione dell'intensità e della tipologia dell'esercizio fisico	67
5.3. Terapia non farmacologica del DM tipo 1	70
5.3.1. Dieta e DM tipo 1	70
5.3.2. Esercizio Fisico e Diabete Mellito Tipo 1	71
5.3.2.1. Effetti benefici sul compenso metabolico.....	72
5.3.2.2. Studi clinici	75
5.4. Terapia non farmacologica nel DM tipo 2 dell'anziano	80
5.4.1. Attività fisica e Dieta	80
5.4.1.1. Controllo lipidico.....	80
5.4.1.2. Controllo pressorio.....	81
5.4.2. Utilità della terapia non farmacologica nell'anziano	82
5.5. Terapia non farmacologica nel diabete in gravidanza	83
5.5.1. Dieta.....	83
5.5.2. Esercizio Fisico	85

Capitolo 6: Parte Sperimentale

6.1. Razionale e obiettivi	87
6.2. Materiali e Metodi	88
6.3. Analisi Statistica	99
6.4. Risultati e Discussione.....	100
6.4.1. Analisi del dispendio energetico, valutato mediante questionario IPAQ, nella popolazione complessiva di pazienti diabetici.....	100
6.4.2. Analisi del dispendio energetico, valutato mediante questionario IPAQ, nella popolazione di pazienti diabetiche in gravidanza.....	105
6.4.3. Analisi del dispendio energetico, valutato mediante questionario IPAQ, nella popolazione di pazienti diabetici: applicazione del protocollo a pazienti anziani e valutazione comparativa con pazienti più giovani	107
6.4.4. Valutazione delle abitudini alimentari mediante questionario alimentare semplificato	113
6.5. CONCLUSIONI	118
Bibliografia.....	119

Introduzione

IL DIABETE MELLITO

I.I. Definizione

Secondo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), il diabete mellito è un gruppo di disordini metabolici a diversa eziologia caratterizzati da iperglicemia cronica associata ad alterazioni del metabolismo glucidico, lipidico e proteico, secondaria a difetti della secrezione insulinica, dell'azione insulinica o di entrambe.

La prevalenza del diabete è tale da aver raggiunto proporzioni epidemiche; attualmente quasi 390 milioni di individui in tutto il mondo ne sono affetti e si prevede che oltre 590 milioni di individui svilupperanno tale condizione entro il 2035, mentre oltre la metà della popolazione diabetica rimane non diagnosticata e quindi non trattata.¹

L'iperglicemia cronica è associata nel lungo periodo a danni, disfunzioni e collasso di differenti distretti anatomici² quali complicanze oculari, macroangiopatia, nefropatia, neuropatia, disfunzione erettile. Pertanto, richiede continui e molteplici interventi sui livelli glicemici e sui fattori di rischio cardiovascolare, finalizzati alla prevenzione delle complicanze acute e croniche; un'attività educativa del paziente affetto da diabete, diretta all'acquisizione delle nozioni necessarie all'autogestione della malattia; il trattamento delle complicanze della malattia, qualora presenti²⁻⁴.

Il termine "*diabete*" fu coniato dal medico greco Areteo di Cappadocia, vissuto tra il I e il II secolo d.C. In greco antico, il verbo "*diabainein*" significa "attraversare" (*dià*: attraverso; *baino*: vado), alludendo al fluire dell'acqua, poiché il sintomo più appariscente è l'eccessiva produzione di urina. Il suffisso "*mellito*" (dal latino *mel*: miele, dolce) è stato aggiunto dall'inglese Thomas Willis nel 1675 poiché le urine dei pazienti diabetici presentavano un sapore dolce per la presenza di glucosio in esse.

I.II. Classificazione e Diagnosi

I.II.I. Classificazione²⁻⁶

I criteri per la classificazione del diabete mellito hanno subito negli ultimi decenni continue modificazioni e ridefinizioni, con la tendenza a diventare sempre più rigorosi e sensibili, ma anche sempre più semplici. La classificazione e i criteri diagnostici degli stati pre-diabetici e del diabete mellito conclamato, sono stati rivisti e riformulati nel 1997 da una commissione di esperti patrocinata dall'American Diabetes Association (ADA) e in seguito aggiornati negli anni fino ad oggi⁶. La classificazione attuale dell'American Diabetes Association (ADA), basandosi su criteri eziopatogenetici, prevede quattro classi²:

1. *Diabete tipo 1*
2. *Diabete tipo 2*
3. *Altre tipologie specifiche di diabete*
4. *Diabete mellito gestazionale (GDM)*

Diabete mellito tipo 1 (DM1)

Questa forma di diabete comprende il 5-10% di tutti i pazienti diabetici ed è il risultato di una distruzione, autoimmune e cellulo-mediata delle β -cellule pancreatiche, che porta ad un deficit di insulina con tendenza alla chetoacidosi. Il tasso di distruzione β -cellulare è abbastanza variabile, spesso rapido in età evolutiva e più lento negli adulti, inoltre risulta essere legato a fattori genetici ed ambientali, anche se questi ultimi sono ancora poco definiti. I pazienti con DM1 sono per di più inclini a sviluppare altre patologie autoimmuni come la tiroidite di Hashimoto, la vitiligine, la celiachia, l'epatite autoimmune, l'anemia perniciosa e la miastenia grave. In alcuni casi di DM1 non si riconosce l'etiologia e non vi sono evidenze di autoimmunità se pur si presenta deficit d'insulina e propensione alla chetoacidosi. Questa forma è definita "*idiopatica*".

Diabete mellito tipo 2 (DM2)

In genere compare dopo la pubertà e riguarda circa il 90-95% dei pazienti diabetici caratterizzati dalla presenza di un'insulino-resistenza e spesso anche da una relativa insulino-deficienza; per questo motivo tale forma non prevede, se non in alcuni casi, il trattamento insulinico. Sebbene l'etiologia specifica non sia conosciuta del tutto, nel DM2

non si presenta distruzione β -cellulare su base autoimmune. Molti pazienti affetti da suddetta forma diabetica sono obesi, ed è la stessa obesità a rappresentare una causa di insulino-resistenza. I pazienti che non si possono definire obesi secondo i criteri basati sul calcolo del B.M.I., molto probabilmente presenteranno una maggior percentuale di tessuto adiposo viscerale, giacché anch'esso risulta associato ad insulino-resistenza. Tale forma diabetica inoltre, per alcuni anni potrà rimanere non diagnosticata e questo perché l'iperglicemia sviluppandosi gradualmente, inizialmente potrà risultare asintomatica. Possiamo quindi dire, che alla base del DM2 vi è comunque una secrezione insulinica difettosa che non riesce a compensare l'insulino-resistenza presente a livello tissutale. Tuttavia questa resistenza insulinica a livello dei tessuti potrà essere migliorata attraverso perdita di peso o trattamento farmacologico. Il rischio di sviluppare questa forma diabetica è maggiore negli obesi, nelle persone fisicamente inattive, in donne con storia di diabete mellito gestazionale, negli ipertesi o dislipidemici, in alcune etnie ed aumenta con l'aumentare degli anni. Spesso il DM2 è dovuto anche ad una forte predisposizione genetica. Queste forme tuttavia sono complesse e non ancora completamente definite.

Altre tipologie specifiche di diabete

Sono forme di diabete che non rientrano nelle precedenti classi e che sono dovute ad altre cause. Possono essere la conseguenza di difetti genetici delle β -cellule (*MODY1, MODY 2, MODY3, MODY4, MODY5, MODY6, DNA mitocondriale*) o nell'azione insulinica (*insulino-resistenza tipo A, leprecaunismo, sindrome di Rabson-Mendenhall, diabete lipoatrofico*), di malattie del pancreas esocrino (*pancreatiti, traumi, neoplasie, fibrosi cistica, emocromatosi, pancreatopatia fibrocalculosa*), di endocrinopatie (*acromegalia, sindrome di Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, ipertiroidismo, etc.*) oppure forme indotte da droghe, sostanze chimiche e farmaci (*vacor, acido nicotinico, pentamidina, glucocorticoidi, ormoni tiroidei, alpha-interferone, tiazidi, etc.*), infezioni (*cytomegalovirus, rubella congenita*) piuttosto che forme non comuni di diabete immuno-mediato (*sindrome Stiff-man, anticorpi anti-recettori dell'insulina, etc.*) o derivanti da altre sindromi genetiche (*sindrome di Down, di Prader-Willi, di Klinefelter, di Turner, di Wolfram, etc.*).

Diabete mellito gestazionale (GDM)

Per molti anni il GDM è stato definito come un'alterata tolleranza al glucosio con insorgenza o comunque primo riconoscimento durante la gravidanza. Il rischio di svilupparlo deve essere valutato nelle fasi iniziali della gestazione soprattutto alla presenza di segni clinici predisponenti come l'obesità, pregresso GDM, familiarità per il DM. Compare in genere nel II-III trimestre di gravidanza e rappresenta un importante fattore di rischio per la donna gravida e per il feto. Dovuto ad una situazione di insulino-resistenza fisiologica che si instaura in gravidanza, ad opera di ormoni placentari, non bilanciata dalla funzionalità pancreatica. Il GDM si sta manifestando in maniera sempre maggiore parallelamente all'aumento dell'obesità giovanile.

I.II.II. Metodi diagnostici

Secondo gli Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010³ vari sono i metodi che permettono di fare diagnosi di DM. I più utilizzati sono la misurazione del *glucosio plasmatico a digiuno* (FPG) e la *curva da carico orale di glucosio* (OGTT), mentre di più recente introduzione è la valutazione dell'*emoglobina glicata* (Hb1Ac).

Glucosio plasmatico a digiuno (FPG).

Il glucosio in questa misurazione diagnostica sarà misurato nel plasma privo di emolisi. A tal proposito è bene specificare che i normali anticoagulanti utilizzati (ossalato, fluoruro, EDTA, citrato, eparina) non interferiscono nel dosaggio. Il prelievo del campione venoso dovrà essere fatto con l'individuo a digiuno, dove il digiuno è definito come un'assenza di apporto calorico per almeno 8 ore fino ad un massimo di 14 ore⁷⁻⁹.

Curva da carico orale di glucosio (OGTT).

Questo test oltre ad essere utilizzato per la diagnosi del DM, è anche utile per la diagnosi di *alterata tolleranza al glucosio* (IGT). Infatti, si può definire come un test utilizzato per valutare la presenza di alterazioni nel metabolismo glicemico. Dev'essere eseguito al mattino a digiuno per motivi di praticità e per sfruttare il digiuno notturno. Inoltre, nei tre giorni precedenti l'esecuzione dell'OGTT, è opportuno che non siano state messe in atto restrizioni dietetiche nell'individuo e quindi nella dieta giornaliera siano assicurati almeno 150g di carboidrati^{10, 11}, e che sia garantita la continuità dell'attività fisica normalmente praticata. Il test inizia con il prelievo di un campione venoso a digiuno che rappresenterà il tempo 0'. Valutata la glicemia al tempo 0', se questa risulterà essere superiore a 126 mg/dl

il test sarà sospeso, diversamente si procederà alla somministrazione di una dose prefissata di glucosio che negli adulti equivale a 75 g⁸. Il glucosio deve essere disciolto in 250-300ml di acqua^{12,13} e la soluzione deve essere ingerita in un tempo massimo di 5 min. Si potrà optare per un OGTT “a due tempi” eseguendo un prelievo basale (quindi a 0') e un altro a 120' (quindi dopo due ore), oppure un prelievo “a cinque tempi” eseguendo il prelievo basale e poi uno ogni 30 minuti fino alle 2 h. Il test non dovrà essere eseguito in pazienti affetti da patologie acute o alla presenza di fattori che potranno influenzare il test stesso come infezioni recenti, la convalescenza d'interventi chirurgici o trattamento con farmaci salvavita. In tal caso l'OGTT deve essere rimandato¹⁴.

Emoglobina glicata (HbA1c).

L'HbA1c viene prodotta in una reazione non-enzimatica a seguito della esposizione dell'emoglobina ad alte concentrazioni di glucosio plasmatico. Il risultato di questo esame riflette l'esposizione dell'emoglobina alle concentrazioni di glucosio plasmatico in un periodo di circa 2-3 mesi precedenti il prelievo del campione venoso e proprio per questo motivo è stata inizialmente utilizzata con lo scopo di controllare nel tempo il compenso glicemico del paziente diabetico in quanto correlabile con le complicanze tipiche del DM¹⁵. Nel 2009 un International Expert Committee, composta da rappresentanti dell'ADA, IDF ed EASD ha raccomandato l'utilizzo dell'HbA1c non solo nel controllo dei pazienti diabetici ma anche per la diagnosi di DM¹⁶. Questo test rispetto l'FPG e l'OGTT è più comodo, presenta una maggiore stabilità preanalitica, e risulta poco influenzabile da eventi giornalieri e saltuari di stress o malattia. Suddetti vantaggi però sono controbilanciati dai suoi costi maggiori e quindi per l'impraticabilità nelle regioni meno sviluppate del mondo, e dalla mancata correlazione che in alcuni individui in particolari condizioni ci può essere tra HbA1c e la concentrazione plasmatica di glucosio. Inoltre, studi dimostrano che i livelli di HbA1c possono variare con l'etnia^{17,18}. Il test comunque, deve essere eseguito in laboratorio usando un metodo che è certificato dalla Glycohemoglobin National Standardization Program (NGSP) e standardizzato dall'analisi DCCT e in assenza di condizioni che rendano problematica l'interpretazione del valore di HbA1c misurato. Tali condizioni includono il diabete tipo 1 in rapida evoluzione, la gravidanza, emoglobinopatie, malaria, anemia cronica, anemia emolitica, recente emorragia, recente trasfusione, splenectomia, uremia, marcata iperbilirubinemia, marcata ipertrigliceridemia, marcata leucocitosi e alcolismo³.

I.II.III. Diagnosi del Diabete Mellito

Anche per quel che riguarda i criteri diagnostici del DM, durante gli anni sono state apportate varie modifiche.

Facendo un breve excursus si può notare come negli anni '90 la diagnosi di DM era fatta ogni qual volta l'FPG risultava essere ≥ 140 mg/dl e/o in seguito ad OGTT si raggiungevano valori ≥ 200 mg/dl dopo le 2h¹⁹.

Nel 1997 e poi nel 2003 una *Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*, ha in parte modificato i criteri diagnostici, e questi sono tuttora utilizzati^{6, 20}. In prima istanza, il cut-off della glicemia per fare diagnosi di DM in seguito a FPG è stato ridotto a 126 mg/dl. Oltre a questa importante modifica comunque sono stati aggiunti altri criteri per una più sicura e certa diagnosi; e quindi:

- alla presenza di sintomi tipici della malattia (poliuria, polidipsia, nicturia, etc.) la diagnosi di DM deve essere posta con il riscontro, anche in una sola occasione, di glicemia casuale (GC) ≥ 200 mg/dl, FPG ≥ 126 mg/dl o glicemia dopo 2h da OGTT ≥ 200 mg/dl.
- In assenza di sintomatologia specifica e iperglicemia certa con scompenso metabolico acuto, questi criteri devono essere confermati tramite test ripetuti in giorni diversi.

Nel 2009, com'è stato detto nel precedente paragrafo, ai tre precedenti criteri diagnostici (GC ≥ 200 mg/dl; FPG ≥ 126 mg/dl; 2h dopo OGTT ≥ 200 mg/dl) è stata aggiunta l' HbA1c $\geq 6,5\%$ ¹⁶. Come per i precedenti test di laboratorio, anche questo, necessita di essere ripetuto almeno due volte prima di avvalorare la diagnosi di diabete.

Ricapitolando, disponiamo di quattro diverse modalità diagnostiche per il DM, ciascuna delle quali andrebbe eventualmente confermata dall'utilizzo di una delle altre:

1. *FPG ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l)*. Il digiuno è definito come un'assenza di apporto calorico per almeno 8h.

2. *Glicemia plasmatica a 2h da OGTT ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l)*. Il test dovrebbe essere eseguito seguendo le indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità utilizzando un carico di glucosio contenente l'equivalente di 75 g di glucosio anidro disciolti in acqua.

3. *Sintomi di diabete e riscontro casuale di glicemia a digiuno ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l).*

Si definisce “casuale” un riscontro in un qualunque momento della giornata indipendentemente dal tempo trascorso dall’ultimo pasto.

4. *HbA1c $\geq 6,5\%$.* Il test deve essere eseguito in laboratorio usando un metodo che è certificato NGSP e standardizzato dall’analisi DCCT.

I.III. Diabete e rischio cardiovascolare

Il diabete è attualmente la causa principale di cecità, insufficienza renale ed amputazione non traumatica degli arti inferiori; inoltre è la causa predominante di malattia coronarica, ictus ed insufficienza vascolare periferica.^{3, 138}

Le malattie cardiovascolari sono la causa principale di mortalità e di morbilità dei soggetti diabetici.¹³⁹ I diabetici italiani presentano un eccesso di mortalità pari al 30-40% rispetto alla popolazione non diabetica.^{140,141} L’associazione tra iperglicemia e malattie cardiovascolari è stata ampiamente dimostrata nei pazienti diabetici così come nella popolazione generale.¹⁴²⁻¹⁴⁵ L’importanza del controllo glicemico ottimale, raccomandato dalle varie linee guida, è dimostrata da studi clinici randomizzati controllati come il DCCT¹⁴², condotto in soggetti con diabete tipo 1, e gli studi Kumamoto¹⁴³ e UKPDS^{144,145}, condotti in soggetti con diabete tipo 2, hanno dimostrato come il miglioramento del compenso glicemico (valori medi di HbA1c pari a 7%, 1% circa al di sopra del range di normalità) sia associato alla riduzione dell’incidenza di complicanze microangiopatiche (retinopatia, nefropatia e neuropatia). Lo studio DCCT-EDIC (Diabetes Control and complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) (studio osservazionale dei pazienti reclutati nel DCCT) ha dimostrato, inoltre, come gli effetti protettivi del trattamento intensivo sul rischio di malattia microvascolare persistano nei diabetici tipo 1 anche dopo anni di distanza dal termine del trial, malgrado il controllo glicemico nel gruppo in trattamento intensivo fosse equivalente a quello in trattamento standard durante i 4 anni di follow-up¹⁴⁶. Analogamente a quanto osservato nello studio DCCT-EDIC, il follow-up a distanza di 10 anni dalla conclusione dello studio UKPDS ha confermato i benefici sulle complicanze microvascolari osservati nel gruppo in trattamento intensivo durante la prima fase dello studio sebbene il controllo glicemico fosse equivalente a quello in trattamento standard durante i 10 anni di follow-up¹⁴⁷. Analisi epidemiologiche basate sui dati degli studi DCCT e UKPDS dimostrano una relazione

curvilinea tra livelli di HbA1c e complicanze microvascolari senza evidenziare alcun livello soglia nei valori di HbA1c^{145,148}.

Diversi studi osservazionali prospettici e metanalisi hanno dimostrato che il rischio di complicanze macrovascolari nel diabete mellito è correlato con i valori di HbA1c¹⁴⁹⁻¹⁵¹ suggerendo che la normalizzazione dei livelli glicemici possa prevenire l'insorgenza di eventi cardiovascolari. Questa ipotesi ha ritrovato finora solo parziale supporto negli studi clinici di intervento, nei quali gli effetti protettivi del controllo intensivo della glicemia sul rischio cardiovascolare non sono sempre stati evidenziati.

Nell'UKPDS, infatti, si è avuta una riduzione dell'infarto del miocardio del 16% al limite della significatività statistica¹⁴⁴ e anche lo studio PROactive¹⁵² ha fornito dati di non facile interpretazione, non ottenendo una riduzione significativa dell'endpoint primario, ma soltanto di quello secondario. Tre studi molto recenti (ADVANCE, ACCORD, VADT) hanno dimostrato che l'ottimizzazione del controllo glicemico (target di HbA1C < 6,5% o < 7,0%) non ha portato a una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari, anzi: in uno di essi (ACCORD) è stato riportato un aumento della mortalità totale e cardiovascolare nel gruppo a controllo glicemico intensivo¹⁵³⁻¹⁵⁵.

Anche la dislipidemia rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare indipendente. L'alterazione lipidica più comune e più tipica del diabete è rappresentata dall'ipertrigliceridemia, che si associa ad altre alterazioni strettamente interrelate dal punto di vista fisiopatologico, quali diminuzione del colesterolo HDL, aumento delle LDL e HDL più piccole e dense, aumento delle lipoproteine ricche in trigliceridi in fase postprandiale¹⁵⁶⁻¹⁵⁹. L'insieme di queste alterazioni costituisce la cosiddetta “dislipidemia aterogena”, che sicuramente contribuisce all'aumentato rischio cardiovascolare caratteristico dei diabetici. Numerosi trial clinici hanno fornito evidenze scientifiche molto forti sull'efficacia del trattamento ipocolesterolemizzante, in particolare con statine, nella popolazione generale - sia in prevenzione primaria sia in quella secondaria - e anche in soggetti apparentemente sani ma con valori aumentati della proteina C reattiva¹⁵⁶. Gli studi effettuati nella popolazione diabetica sono, invece, in numero inferiore. Due metanalisi di tali studi, però, una del 2006 e una del 2008^{157, 158}, dimostrano che la riduzione di 1 mmol di colesterolo LDL induce nei diabetici effetti almeno pari a quelli ottenuti nei non diabetici: riduzione significativa della mortalità totale (9% nei diabetici vs. 13% nei non diabetici), di quella cardiovascolare (13 vs. 18%) e degli eventi cardiovascolari (21% per entrambi). Inoltre, la riduzione sia del rischio relativo sia assoluto è significativa, indipendentemente dal livello di colesterolo LDL iniziale, ed è

presente sia in prevenzione primaria che secondaria. Questi dati, sebbene incoraggianti, lasciano scoperta un'ampia fetta di popolazione diabetica che nonostante la terapia con farmaci ipolipemizzanti è caratterizzata da un elevato rischio cardiovascolare.

Capitolo 1

IL DIABETE MELLITO TIPO 1

1.1. Epidemiologia

Il diabete mellito di tipo 1 è una malattia caratterizzata da carenza assoluta di insulina che insorge come conseguenza di un processo autoimmune cronico, distruttore e selettivo contro le β -cellule delle isole di Langerhans. Il processo di autoimmunità non è congenito e deriva da una condizione di predisposizione genetica e fattori ambientali non ancora identificati. Di questo processo patogenico si conoscono molti aspetti, ma a tutt'oggi se ne ignora la eziologia. Pertanto verranno considerate separatamente tutte le evidenze patogeniche conosciute.

Il diabete mellito di tipo 1 può insorgere a qualsiasi età, anche se nella maggior parte dei casi si sviluppa in età infantile o adolescenziale, è più frequente presso la popolazione di razza bianca caucasica con considerevoli differenze in rapporto alle etnie e regioni di appartenenza. All'interno dell'Europa lo studio EURODIAB ha mostrato come l'incidenza del diabete di tipo 1 vari da 5 casi/100.000 abitanti/anno in Grecia a oltre 40 casi in alcune regioni della Finlandia e della Sardegna²¹⁻²³. Questa regola generale conosce tuttavia alcune eccezioni, come quella clamorosa della Sardegna, isola posta al centro del Mediterraneo, ma caratterizzata da una incidenza di diabete mellito di tipo 1 tra le più elevate in Europa. Se queste variazioni di incidenza siano da attribuire a caratteristiche genetiche delle diverse popolazioni o se siano da imputare ad elementi ambientali, è ancora oggi oggetto di studio. Tra i fattori ambientali chiamati in causa, l'esposizione solare potrebbe giocare un ruolo protettivo verso la malattia: l'esposizione al sole di questi paesi e risultati emersi da studi condotti *in vitro*²⁴, in modelli animali²⁵⁻²⁷ e nell'uomo²⁸, mostrano come una supplementazione con vitamina D nell'infanzia possa diminuire il rischio di malattia, come una sua carenza possa invece apparire come fattore predisponente²⁸⁻³⁰. La spiegazione potrebbe risiedere nelle proprietà immunosoppressive della vitamina D, teoricamente in grado di inibire o rallentare la progressione verso il diabete²⁸⁻³⁰.

Esposizione al sole e vitamina D potrebbero svolgere un ruolo già nel corso della gravidanza: infatti, in alcuni paesi del Nord i bambini nati fra febbraio e maggio, risultano essere quelli maggiormente esposti al rischio di diabete mellito di tipo 1^{31,32}.

L'aspetto epidemiologico più rimarchevole è rappresentato dal costante incremento di incidenza della malattia, che nel corso degli ultimi quattro-cinque decenni è cresciuta fino a quattro volte nei paesi Europei, più marcatamente nelle fasce di età tra 0 e 5 anni³³.

Un'altra caratteristica epidemiologica del diabete di tipo 1 è la dimostrata stagionalità della diagnosi di insorgenza clinica, con picchi in autunno e primavera rispetto ad una incidenza più bassa registrata nei mesi estivi²¹. La ragione della stagionalità è ignota, ma chiama in causa possibili infezioni, soprattutto virali, più frequenti nei mesi invernali con un potenziale ruolo causale, o più semplicemente anche come fattori precipitanti l'insorgenza di malattia.

1.2. Suscettibilità genetica

Nel diabete mellito tipo 1 i fattori genetici agiscono in termini di suscettibilità alla malattia che non è quindi da considerarsi come geneticamente determinata in senso stretto. Da molti anni è nota una certa familiarità, che si traduce in un cresciuto rischio di malattia in familiari affetti da diabete di tipo 1: la concordanza della malattia tra gemelli omozigoti è nell'ordine del 30- 50 % , mentre il rischio per familiari di primo grado come fratelli e figli varia dall'1 al 5 %, secondo le etnie e le regioni geografiche.

La suscettibilità risulta in larga misura legata al locus definito IDDM1, corrispondente al Complesso Maggiore di Istocompatibilità (MHC o HLA). Già da diversi anni le tecniche sierologiche di tipizzazione tissutale avevano identificato negli alleli HLA-DR3 e DR4 quelli più significativamente associati al diabete di tipo 1. La successiva caratterizzazione molecolare di questi geni ha portato all'identificazione di aplotipi contenenti gli alleli a rischio in caratteristico disequilibrio di legame come (DR4) DRB1*0405/*0401/*0402/*0404 – DQA1*0301 – DQB1*0302 e (DR3) DRB1 *0301 – DQA1*0501, DQB1*0201 in contrapposizione con altri aplotipi protettivi come (DR2) DQA1*0102-DQB1*0602.

Il meccanismo attraverso il quale questi particolari assetti genetici si traducono in una aumentata suscettibilità al diabete di tipo 1 non è noto; tuttavia se si considera la funzione dei prodotti di questi geni ed il ruolo svolto da queste nel processo di presentazione degli antigeni, è probabile che la sequenza amminoacidica possa conferire un diverso orientamento configurazionale con possibili conseguenze o aberrazioni nella presentazione di ipotetici antigeni virali o autoantigeni. La predisposizione nei confronti del diabete mostra un comportamento di tipo simil-recessivo, mentre la protezione esibisce un comportamento di tipo simil-dominante³⁴. Un aplotipo predisponente, infatti, conferisce un elevato rischio di sviluppare la malattia solo se sull'altro cromosoma è presente un aplotipo permissivo. Viceversa, un aplotipo protettivo è in grado di annullare la predisposizione eventualmente conferita da un aplotipo ad alto rischio presente sull'altro cromosoma.

La suscettibilità genetica nei confronti del diabete di tipo 1 è influenzata anche da altri loci in aggiunta a HLA; in particolare è stata identificata una sequenza polimorfica contigua al gene dell'insulina, sul braccio corto del cromosoma 11, responsabile per il 10 % dell'aggregazione familiare della patologia. Questo locus, ribattezzato IDDM 2, è una regione polimorfica che mappa per un elemento VNTR nella regione regolatoria 5' sul gene dell'insulina. Varianti alleliche più corte in omozigoti sono associate a un maggiore rischio per il diabete mellito tipo 1; viceversa, sequenze più lunghe hanno un effetto protettivo dominante^{21, 35-37}. Si ipotizza che questo locus interferisca con l'espressione del gene dell'insulina a livello timico, evento che potrebbe essere cruciale nell'induzione della tolleranza immunitaria nei confronti di auto-antigeni.

Grazie alle tecniche di esplorazione dell'intero genoma umano, sono state identificate almeno altri 16 geni o regioni cromosomiche potenzialmente associate al diabete e denominate IDDM 3-18, il cui contributo non sembra tuttavia uniforme nelle varie popolazioni esplorate³⁸⁻⁴⁴.

1.3. Il processo autoimmune

Le evidenze che hanno progressivamente consolidato il concetto che il diabete di tipo 1 è una malattia autoimmune comprendono: la descrizione dell'infiltrato linfocitario nelle isole pancreatiche, denominato insulite; la frequente associazione con altri disordini autoimmuni organo-specifici; l'associazione con autoanticorpi contro l'isola pancreatiche, denominati ICA, successivamente identificati come anticorpi anti-insulina (IAA), anti-glutammato decarbossilasi (GADA) e anti-tirosin-kinasi (IA-2A); la descrizione di alterazione dell'immunità cellulo-mediata; l'associazione con alcuni alleli HLA; l'aumentata incidenza e il prolungamento delle remissioni cliniche mediante trattamento immuno-soppressivo al momento della diagnosi di malattie; la fortuita osservazione della possibile recidiva dell'insulite linfocitaria dopo trapianto di pancreas²¹.

Gli autoanticorpi, benché non svolgano un ruolo patogenetico effettore nel processo di distruzione delle β -cellule, si sono dimostrati dei marcatori di straordinaria accuratezza del processo autoimmune. La caratterizzazione delle loro specificità antigeniche e lo sviluppo di saggi sensibili per la loro misurazione hanno consentito di investigare approfonditamente la storia naturale del processo di autoimmunità dalla sua insorgenza fino all'esordio della malattia clinicamente conclamata, e in generale di poter predire con elevata accuratezza lo sviluppo del diabete di tipo 1.

Grazie a studi prospettici come il BABYDIAB⁴⁵, DIPP⁴⁶ e DAISY⁴⁷, eseguiti in soggetti ad elevato rischio di sviluppare il diabete di tipo 1 seguiti sin dalla nascita con prelievi di sangue ad intervalli regolari, oggi sappiamo infatti che il processo di autoimmunità non è congenito, ma viene acquisito molto precocemente, nella maggioranza dei casi in età compresa tra 1 e 5 anni di età. Il processo di autoimmunità decorre poi in maniera totalmente asintomatico anche per molti anni prima che la malattia si manifesti clinicamente. In generale, i primi autoanticorpi a comparire sono gli IAA, seguiti dai GADA ed eventualmente IA-2A. Il rischio di sviluppare il diabete di tipo 1 è proporzionale al numero di anticorpi presenti: complessivamente modesto, intorno 1-2%, se la positività rimane confinata ad un solo anticorpo, diviene molto elevato, superiore al 50% entro 5 anni, se la positività si estende ad altri anticorpi; inoltre, il rischio risulta tanto più elevato e predittivo di un esordio di malattia quanto più precoce è la comparsa di autoanticorpi multipli. Altre caratteristiche associate ad un più elevato valore predittivo degli anticorpi sono il titolo, in particolare per gli ICA, alcune specificità epitopiche, soprattutto per gli IA -2A e l'affinità di legame con l'antigene per gli IAA. Gli studi sull'autoimmunità umorale sono molto progrediti al contrario, invece dell'immunità cellulare, infatti benché vi sia un consenso generale sul ruolo dei linfociti T , CD4 e/o CD8, quali effettori del danno contro la β -cellula, le informazioni sull'immunità cellulo-mediata provengono essenzialmente dagli studi istopatologici dell'insulite. Infatti, lo studio dell'autoimmunità cellulo-mediata soffre ancora della mancanza di metodologie validate in grado di identificare e misurare le cellule autoreattive a partire dal sangue periferico e a tutt'oggi non esiste alcun saggio standardizzato che consenta di distinguere i casi dai controlli per quanto riguarda la reattività di linfociti contro autoantigeni noti e che consenta di rendere confrontabili i risultati ottenuti in diversi laboratori⁴⁸.

1.4. Fattori ambientali

Il ruolo dei fattori ambientali nell'eziopatogenesi del diabete è tanto indiscusso quanto controverso; se da un lato infatti i dati epidemiologici, ed in particolare la macroscopica evidenza del continuo incremento dell'incidenza e la sempre più precoce età di comparsa della malattia, sottolineano in maniera non equivoca il recente intervento di fattori ambientali, l'identità di questi è tutt'ora completamente ignota. Un contributo importante alla loro possibile identificazione è scaturito dagli studi prospettici che hanno evidenziato come in molti casi la prima comparsa degli autoanticorpi, unico marcatore misurabile del processo autoimmune, avvenga in un arco relativamente ristretto della vita dei soggetti che in futuro svilupperanno la malattia, ovvero nella primissima infanzia tra 1 e 5 anni di età. Quale che

sia l'agente responsabile dell'induzione del processo autoimmune, questo deve necessariamente essere appurato in quel ristretto distretto arco temporale, che peraltro corrisponde ad un periodo della vita durante il quale i soggetti vengono per la prima volta esposti ad un gran numero di potenziali antigeni, sia di origine infettiva, che di natura fisiologica come ad esempio antigeni alimentari e respiratori. Tra gli agenti infettivi da sempre i virus, ed in particolare gli enterovirus, sono i principali sospettati^{29, 49, 50}. Evidenze a supporto comprendono la variazione stagionale dell'incidenza della malattia, segnalazioni aneddotiche e frequenti riscontri nella pratica clinica di sequenze temporali tra infezioni e comparsa del diabete e l'isolamento di almeno un enterovirus nel pancreas di un soggetto con diabete di tipo 1. Peraltro, la stagionalità dell'incidenza non è uniforme, la successione tra infezioni e diabete avviene in presenza di un processo autoimmune pre-esistente e l'isolamento dei virus da pancreas di persone con diabete di tipo 1 rimane confinato ad una singola osservazione.

I potenziali meccanismi mediante i quali gli enterovirus (o altri virus) potrebbero agire nell'eziopatogenesi del diabete di tipo 1 sono diversi. In linea teorica un virus potrebbe infettare le β -cellule e distruggerle con meccanismo citopatico acuto; precipitare in maniera aspecifica l'esordio del diabete negli individui con una autoimmunità β -cellulare già innescata, inducendo una insulino-resistenza secondaria a un'infezione sistemica; indurre e perpetuare l'autoimmunità mediante un meccanismo di mimetismo molecolare generata da omologie di sequenza tra virus e autoantigene; provocare un'infezione cronica delle β -cellule, inducendo un effetto citopatico non direttamente da virus, ma con meccanismo immuno-mediato come effetto secondario della clearance del virus.

Un'altra evidenza del possibile ruolo eziologico di agenti infettivi nel diabete di tipo 1 proviene ancora dagli studi epidemiologici, che dimostrano come il rischio di malattia sia inversamente proporzionale al livello di igiene ambientale, con un effetto complessivamente protettivo conferito da una elevata esposizione alle infezioni batteriche, tipica delle aree a maggiore densità abitativa e delle classi meno agiate²¹. Alcuni studi hanno messo in relazione il parallelismo inverso tra declino sostanziale delle infezioni batteriche nell'infanzia con lo speculare e drammatico incremento delle malattie autoimmuni e delle allergie.

Accanto agli antigeni microbici nella patogenesi del diabete di tipo 1 sono stati imputati anche antigeni di altra natura, primi fra tutti quelli alimentari. Le prime evidenze chiamavano in causa l'allattamento, suggerendone un effetto protettivo quando questo proveniva dal seno materno, in contrapposizione con l'allattamento artificiale che rappresenterebbe un fattore di

rischio se basato sul latte vaccino. Il meccanismo attraverso il quale l'allattamento materno conferirebbe protezione evoca meccanismi di induzione di tolleranza orale interagendo con il sistema immunitario intestinale, mentre il rischio conferito dal latte vaccino implicherebbe che l'esposizione a proteine eterologhe durante i primi mesi di vita, quando la barriera intestinale è ancora immatura, possa rappresentare un elemento di stimolo dell'autoimmunità 51-53.

Altri antigeni alimentari che di recente sono stati indicati come possibili agenti eziologici sono il glutine e più in generale i cereali. Lo studio BABYDIAB⁵⁴ ha evidenziato un rischio quintuplicato di sviluppare gli autoanticorpi in quei bambini, ed in particolare negli eterozigoti, che avevano assunto glutine prima dei tre mesi di vita. Lo studio DAISY⁵⁵, invece, è andato ad analizzare il rischio correlato all'esposizione ai cereali, sia contenenti glutine, sia privi di glutine, evidenziando un'associazione tra età di esposizione e insorgenza di autoanticorpi: il rischio è risultato più elevato in presenza di una introduzione sia precoce, prima dei 4 mesi di vita, sia tardiva, dopo i 7 mesi, suggerendo l'esistenza di una finestra ideale per l'introduzione di questi alimenti nella dieta.

In conclusione, a 40 anni dalla prima descrizione dell'insulite linfocitaria, che per prima evocò la possibilità che il diabete di tipo 1 potesse essere una malattia autoimmune, l'eziologia della malattia ed in particolare l'identità ed il ruolo dei fattori ambientali rimangono ignoti. Peraltro molti aspetti, anche molecolari, della suscettibilità genetica e del processo autoimmune sono stati chiariti e rappresentano il fondamento del principale obiettivo sinora raggiunto dalla ricerca in questa materia, ovvero la capacità di predire il diabete.

1.5. Fisiopatologia

Le alterazioni metaboliche indotte dall'insulino-deficienza sono conseguenti alla mancanza delle azioni metaboliche dell'insulina. La rapidità del manifestarsi di tali alterazioni dipende dalla rapidità con cui si instaura la carenza insulinica. Nel diabete di tipo 1 di nuova insorgenza, l'evento scatenante che porta alla manifestazione clinica della malattia può agire su una secrezione di insulina già compromessa, risultato di quel progressivo deteriorarsi della funzione β -cellulare e risultare quindi in un quadro drammatico e rapido di squilibrio metabolico (iperglicemia, chetoacidosi, poliuria, disidratazione, ecc.). La carenza insulinica che si può instaurare in un diabetico insulino-trattato, in cui quindi può esservi ancora dell'insulina presente in depositi sottocutanei, può essere invece più sfumata⁵⁶.

1.6. Metabolismo glucidico

La carenza assoluta di insulina induce iperglicemia, causata da un'aumentata produzione epatica di glucosio, non più soppressa dall'insulina, e da una ridotta utilizzazione periferica. Nella patogenesi dell'iperglicemia sembra prevalere l'iperproduzione, che compare più precocemente della riduzione (relativa) dell'utilizzazione. Quest'ultima è

aumentata in termini assoluti, ma ridotta in termini relativi, cioè se rapportata ai livelli di glicemia, che di per sé, per un effetto “massa”, cioè indotto dalle aumentate concentrazioni del substrato stesso, induce un aumento dell'utilizzazione.

La produzione epatica di glucosio nello scompenso da carenza assoluta di insulina può aumentare anche di dieci volte e più la produzione basale. Se la glicogenolisi è prevalente nel sostenere tale aumentata produzione nelle prime ore, successivamente la gluconeogenesi assume un ruolo primario nel sostenere l'aumento della produzione epatica di glucosio. L'iperglicemia induce altre modificazioni, come glicosuria (superamento della soglia renale del glucosio), disidratazione, perdita di sali a livello renale, emoconcentrazione, ipoperfusione tissutale, insulino-resistenza. L'insulino-resistenza, cioè la relativa insensibilità dell'organismo del diabetico all'insulina, è un fattore preminente nel diabete di tipo 2, ma è presente, seppur in misura molto minore anche nel diabete di tipo 1. Tale insulino-resistenza comporta una riduzione di circa il 20-30% dell'utilizzazione insulino-mediata del glucosio, valutata con metodiche particolari (glucose-clamp), nel diabete di media-lunga durata. Tuttavia, in condizioni di acuta insulino-deficienza, altri fattori potrebbero ridurre l'efficacia dell'insulina somministrata a scopo terapeutico: tra di essi, la presenza di acidosi metabolica, di disidratazione, di aumento degli acidi grassi liberi, di ipopotassiemia, di iperaminoacidemia. Tutti questi fattori possono contribuire alla riduzione dell'utilizzazione periferica del glucosio stimolata dall'insulina. L'ipoinsulinemia può inoltre facilitare la captazione splancica di precursori gluconeogenetici e la loro conversione in glucosio. Gli ormoni controregolatori sono anch'essi essenziali nell'instaurarsi del quadro metabolico della carenza insulinica. Le loro concentrazioni aumentano quando manca l'insulina. L'iperglucagonemia stimola e sostiene la produzione epatica di glucosio. La somministrazione di somatostatina (che inibisce anche la secrezione di glucagone) in diabetici di tipo 1 rallenta lo sviluppo dell'iperglicemia e dell'iperchetonemia. Questo dato mette in evidenza il ruolo importante del glucagone nella patogenesi degli squilibri metabolici acuti indotti dalla carenza insulinica. Il glucagone inoltre agisce aumentando

la captazione epatica di precursori gluconeogenetici e la loro conversione in glucosio, mentre l'iperglucagonemia prolungata potrebbe ridurre anche l'utilizzazione periferica di glucosio.

L'aumento delle catecolamine sostiene la glicogenolisi epatica e muscolare, l'ipercortisolemia riduce l'utilizzazione periferica di glucosio, come pure l'ormone della crescita⁵⁶.

1.7. Metabolismo lipidico

Poiché l'insulina inibisce la lipolisi, attivando la lipoproteinlipasi (che stimola la rimozione di lipoproteine dal plasma) e stimola gli enzimi per la sintesi dei trigliceridi, la sua mancanza provoca un aumento del rilascio periferico di acidi grassi (FFA, Nefa). Sono sufficienti circa 40 $\mu\text{U/ml}$ di insulina per raggiungere i livelli massimali di inibizione della lipolisi, quindi una concentrazione inferiore a quella necessaria per inibire la produzione epatica di glucosio, la proteolisi e la riduzione della potassiemia. Di conseguenza, in condizioni di completa insulino-deficienza aumentano le concentrazioni plasmatiche degli acidi grassi liberi e il loro afflusso al fegato. A livello epatico, la carenza insulinica si traduce in una riduzione dell'esterificazione degli acidi grassi un aumento della chetogenesi, essendo questi due processi mediati dal malonil-CoA (substrato posto al primo gradino nella serie di reazioni che portano alla neosintesi di acidi grassi, il cui accumulo è stimolato dall'insulina ed inibito da glucagone). Ridotti livelli di malonil-CoA, oltre ad indicare una ridotta liposintesi a partenza da acetil-CoA di varia origine (acidi grassi ossidati, piruvato, aminoacidi, ecc.) inducono un aumento dell'attività della carnitina aciltransferasi (CAT), enzima normalmente inibito da tale substrato e stimolato dal glucagone. L'aumento della CAT si traduce in un'aumentata chetogenesi. La produzione di corpi chetonici nel diabete scompensato è infatti aumentata ed è accompagnata da una ridotta rimozione periferica degli stessi substrati, con un accumulo in particolare di beta-idrossibutirrato ed un aumento del rapporto beta-idrossibutirrato/acetoacetato, per un accumulo di equivalenti ridotti intracellulari associato ad una ridotta attività del ciclo degli acidi tricarbossilici. Infatti, una ridotta attività del ciclo di Krebs comporta una mancata utilizzazione dell'acetil-CoA per la sintesi di citrato e di altri composti intermedi, con successiva ossidazione netta a CO_2 e rimozione degli equivalenti ridotti. L'accumulo dei corpi chetonici induce, se di grado marcato, acidosi metabolica accompagnata dalle relative alterazioni cliniche: polipnea, insulino-resistenza, depressione dell'inotropismo cardiaco, depressione del sensorio, ecc.

Studi isotopici sullo sviluppo dell'iperchetonemia dopo sospensione acuta dell'insulina nel diabete di tipo 1 hanno dimostrato che l'evento determinante è rappresentato da un'aumentata produzione epatica (ma anche muscolare) di acetoacetato e beta-idrossibutirrato, seguita da una ridotta utilizzazione periferica di corpi chetonici. In realtà, quest'ultima è aumentata rispetto ai valori basali ma è proporzionalmente ridotta se posta in relazione con le concentrazioni prevalenti di chetoni.

L'ipernefemia dello scompenso metabolico grave spesso si traduce anche in un aumento della trigliceridemia, dovuta in prevalenza ad un aumento dei chilomicroni, per una saturazione, probabilmente indotta dall'eccesso di substrati precursori, di ambedue le vie di utilizzazione degli acidi grassi liberi (chetogenesi e liposintesi). Anche una ridotta rimozione periferica di chilomicroni e VLDL, dovuta ad una ridotta attività della lipoproteinlipasi, è responsabile di tale aumento. Una certa autoregolazione di questi processi avviene per l'inibizione parziale della lipolisi indotta dall'aumento dei corpi chetonici, che tuttavia non è sufficiente a ridurre la nefemia e la produzione epatica di corpi chetonici.

In alcune condizioni di aumentata ossidazione di acidi grassi, viene attivata non solo la beta-ossidazione (cioè l'ossidazione dell'atomo di carbonio n. 2 della catena degli Acil-CoA), ma anche della omega-ossidazione (a partenza dall'atomo di carbonio terminale) con produzione di acidi organici dicarbossilici.

Il trattamento insulinico riduce la chetonemia, la produzione epatica ed extraepatica (per il 10% muscolare) di corpi chetonici e ne aumenta la clearance periferica. Tuttavia la rimozione dei corpi chetonici richiede un tempo più prolungato che la rimozione del glucosio (anche alcuni giorni), il che spiega la persistenza di chetonuria nel paziente diabetico che esce da uno scompenso grave chetoacidotico.

Poiché l'insulina influenza il metabolismo delle lipoproteine, sia direttamente, sia indirettamente, cioè attraverso la modulazione dell'ingresso nel plasma dei precursori di tali particelle (acidi grassi, glicerolo, aminoacidi), in condizioni di insulino-deficienza anche il metabolismo lipoproteico è alterato. Lo spettro di tali alterazioni riflette naturalmente il grado di insulino-deficienza.

Nella chetoacidosi diabetica, si osserva comunemente un aumento delle VLDL, per una riduzione della rimozione frazionale delle particelle di produzione endogena. Anche la rimozione di emulsioni di trigliceridi esogeni è ridotta. Tali alterazioni dipendono verosimilmente dalla ridotta attività della lipoproteinlipasi, che è almeno in parte stimolata dall'insulina. È stata infatti dimostrata una correlazione inversa tra attività plasmatica post-eparinica della lipoproteinlipasi e la concentrazione di trigliceridi circolanti. Anche la

produzione di VLDL è accelerata nelle prime fasi iniziali di insulino-deficienza, probabilmente per un accelerato afflusso di FFA al fegato. Nelle fasi più avanzate si può osservare una riduzione di sintesi epatica di VLDL, probabilmente per una ridotta sintesi di apoproteine conseguente all'insulino-deficienza prolungata.

Nel diabetico di tipo 1, scarsamente controllato ma non chetosico, si può osservare sia un' aumentata produzione che una ridotta clearance di VLDL. La terapia insulinica intensiva normalizza la produzione e la clearance di VLDL. Le alterazioni delle LDL nel diabete sembrano meno rilevanti di quelle osservate per VLDL. Spesso i livelli di LDL nel diabete sono entro limiti normali, anche se un aumento correlato al grado di scompenso metabolico è stato talvolta osservato. D'altra parte, poiché le VLDL sono precursori di LDL, è plausibile che in condizioni di accelerata produzione di VLDL anche la sintesi di LDL sia accelerata. Per quanto riguarda invece la composizione delle LDL, sembra esservi una aumentato rapporto tra colesterolo e apo B in pazienti con diabete di tipo 1. Anche il binding ai recettori di membrana delle LDL nel diabete di tipo 1 può essere ridotto. Sia, LDL che VLDL possono essere glicosilate, con alterazioni quindi di alcune loro caratteristiche metaboliche e biologiche.

La concentrazione plasmatica di HDL è ridotta nel diabete insulino-privo, probabilmente per una ridotta attività delle lipoproteinlipasi⁵⁶.

1.8. Metabolismo proteico

Poiché la degradazione delle proteine dell'organismo, rappresentata dalla proteolisi e dall'ossidazione di aminoacidi indispensabili, è inibita dall'insulina, la sua mancanza attiva questi processi, con conseguente perdita progressiva di patrimonio proteico e quindi di massa muscolare magra. Le concentrazioni degli aminoacidi, in particolare degli aminoacidi a catena ramificata, aumenta, e questi ultimi rappresentano gli indici più sensibili di alterazione dell'azione insulinica nei riguardi del metabolismo amminoacidico e proteico. Le condizioni del paziente diabetico all'insorgenza acuta di malattia, con forte riduzione del peso corporeo e della massa magra, rappresentano fenomeni prolungati, attivatisi giorni o settimane prima. Come si può intuire, data la lunga emivita media delle proteine dell'organismo, la carenza acuta di insulina induce come fenomeno immediato solo alterazioni della concentrazione e nel flusso degli aminoacidi (soprattutto quelli ramificati), mentre sono richiesti tempi più lunghi per compromettere il patrimonio proteico globale.

La carenza insulinica non sembra compromettere invece l'utilizzazione degli aminoacidi, in particolare di quella a catena ramificata. L'utilizzazione di questi

ultimi, e quindi la loro rimozione dal circolo, dipende invece essenzialmente dalla loro stessa concentrazione. Se quest'ultima è aumentata, aumenta anche la loro utilizzazione. Perciò, l'iperaminoacidemia del diabete insulino-privo dipende essenzialmente dall'aumentato rilascio di aminoacidi a seguito dell'accelerata degradazione proteica.

Il trattamento insulinico normalizza prontamente le concentrazioni degli aminoacidi, riducendo la proteolisi. La sensibilità del metabolismo amminoacidico rispetto a quello glucidico, da quanto si può rilevare osservando la riduzione delle concentrazioni di glucosio e aminoacidi dopo l'inizio di un'infusione insulinica, sembra addirittura più rapida per questi ultimi rispetto al glucosio. Nel diabete di tipo 1, tuttavia, analogamente a quanto osservato per il metabolismo glucidico, esiste una relativa insulino-resistenza per quanto riguarda gli effetti soppressivi dell'ormone sulla proteolisi. Tale insulino-resistenza, tuttavia, è di entità modesta, e si riflette clinicamente soltanto nei livelli circolanti di insulina necessari a normalizzare il turnover proteico basale (circa due volte quelli riscontrati nei soggetti normali).

Il trattamento insulinico ripristina progressivamente il contenuto proteico dell'organismo, con effetti più tardivi a carico delle proteine a più lento turnover, come quelle della muscolatura scheletrica. Anche la normale velocità di crescita corporea degli adolescenti viene riacquisita, con un effetto almeno parzialmente mediato dalle somatomedine⁵⁶.

1.9. Controregolazione ormonale

L'ipoglicemia è una delle più comuni complicanze acute del diabete mellito. Approssimativamente, circa il 60% dei diabetici insulino-dipendenti ha almeno un episodio al mese di modesta ipoglicemia. Il 26% dei diabetici insulino-dipendenti presenta invece almeno una volta al mese un episodio di ipoglicemia grave (ricovero ospedaliero o assistenza da parte di un'altra persona). Studi americani, inglesi e danesi concordano che circa il 5% dei decessi avvenuti in pazienti affetti da diabete mellito sono dovuti a ipoglicemie. È chiaro quindi come l'ipoglicemia rappresenti un serio pericolo per tutti i soggetti in trattamento insulinico.

Nel soggetto diabetico è stata dimostrata una diminuita secrezione di glucagone in risposta all'ipoglicemia: questo è un difetto acquisito nel corso della malattia ed è presente pressoché in tutti i soggetti diabetici dopo 5 anni di malattia. Questo difetto è stato dimostrato non solo nei soggetti con diabete insulino-dipendente ma anche in coloro che sono affetti da diabete non insulino-dipendente. Questo difetto non è né

di natura autoimmune, né è legato alla presenza di neuropatia autonoma né migliora dopo miglioramento del quadro metabolico.

Dal momento che nel diabete mellito vi è una diminuita secrezione di glucagone in seguito all'ipoglicemia acuta, riveste sempre maggiore importanza, per far fronte a questa emergenza metabolica, la secrezione di catecolamine. La secrezione di queste ultime è di solito integra anche quando, dopo circa 5 anni di malattia, viene a mancare la risposta del glucagone. La concomitante assenza di secrezione α -cellulare ed una risposta ancora integra delle catecolamine fa in modo che, in risposta all'ipoglicemia, per mantenere i livelli di glicemia entro limiti fisiologici, si abbia più che un aumento della produzione epatica di glucosio, una diminuita captazione di glucosio da parte dei tessuti insulino-dipendenti. Questo viene spiegato dal fatto che il glucagone agisce principalmente stimolando la produzione epatica di glucosio mentre le catecolamine agiscono principalmente diminuendo la captazione insulino-mediata di glucosio da parte dei tessuti insulino-dipendenti.

Dopo molti anni di malattia diabetica anche la secrezione di catecolamine può diventare insufficiente come dimostrato in circa il 40% dei soggetti diabetici. Con il passare degli anni si instaura una neuropatia autonoma che altera la risposta delle catecolamine all'ipoglicemia: questa è una condizione clinica caratterizzata da un'elevata mortalità. È stato infatti dimostrato che il 50% dei pazienti riconosciuti affetti da neuropatia autonoma muore entro 2 anni e mezzo dalla diagnosi.

Il deficit di attività del sistema adrenergico è caratterizzato inoltre dal quadro clinico della ipoglicemia asintomatica: mancando infatti un'adeguata risposta delle catecolamine, vengono a mancare i sintomi tipici in risposta all'ipoglicemia quali sudorazione, tremori, tachicardia e stato d'ansia. Il paziente in seguito all'ipoglicemia acuta passa quindi direttamente da uno stato di relativo benessere al coma, non essendo in grado di prendere le dovute precauzioni.

In alcuni soggetti diabetici è stata inoltre descritta, post mortem, la presenza di fibrosi alla midollare del surrene di cui non si conosce l'eziologia: anche questo quadro anatomicopatologico potrebbe spiegare la diminuita risposta dell'adrenalina nel diabete mellito insulino-dipendente di lunga durata. Per quanto riguarda gli altri ormoni contro-insulari, non sono stati osservati deficit di rilievo nella risposta secretoria dell'ormone della crescita e del cortisolo in risposta all'ipoglicemia.

È chiaro che il paziente diabetico insulino-dipendente in cui vi sia la concomitante mancanza della secrezione di glucagone e di catecolamine, è particolarmente esposto al rischio di gravi

crisi ipoglicemiche: questo rischio deve essere vagliato per esempio ogniqualvolta debba essere stabilito un nuovo regime insulinico, ma soprattutto se il medico decide di porre il paziente in terapia insulinica continua sottocutanea mediante microinfusore o ogniqualvolta il medico decida di mettere il paziente in terapia il paziente con farmaci che interferiscono con una normale funzione del sistema adrenergico.

Per svelare eventuali deficit del sistema controregolatore è necessaria l'esecuzione di semplici test come per esempio i test all'insulina proposti da Bolli e White che prevedono l'infusione di insulina per via endovenosa alla velocità di 40 mU/kg/ora per 100 minuti e la valutazione della glicemia ogni 10 minuti. Nei soggetti normali e nei soggetti diabetici il decremento della glicemia non è superiore al 40% rispetto al valore di partenza mentre nei soggetti diabetici con alterata contro regolazione si ha un decremento maggiore del 60%. In centri specialistici è possibile inoltre la determinazione del glucagone e delle catecolamine per poter comprovare direttamente il deficit controregolatore.

Nelle persone normali l'iperglicemia secondaria alla controregolazione ipoglicemica è solitamente limitata da un'aumentata secrezione insulinica: questo invece non può avvenire nei pazienti diabetici in cui la secrezione insulinica è assente o deficitaria. In seguito, quindi, ad una ipoglicemia, nei soggetti diabetici esiste il processo di controregolazione che tende a riportare i livelli di glucosio circolante ai livelli normali, ma, non essendoci una concomitante efficace secrezione insulinica, i valori di glicemia tendono a raggiungere livelli eccessivamente alti. L'iperglicemia secondaria alla controregolazione ormonale indotta da un'ipoglicemia è chiamata anche effetto Somogy. L'adrenalina sembra giocare un ruolo preminente nel determinare l'iperglicemia post-ipoglicemica, anche se altri ormoni sono stati chiamati in causa come il cortisolo o l'ormone della crescita⁵⁷.

1.10. La storia naturale

Pur comparso per definizione nella giovane età, il diabete di tipo 1 insulino-dipendente può insorgere anche nell'età adulta o addirittura nella tarda età. Anche se presenta un esordio per lo più burrascoso con una sintomatologia tipicamente acuta, esso può anche presentare una fase iniziale prodromica o asintomatica che sarebbe tipica del diabete di tipo 1 a lenta insorgenza. In questo caso la sintomatologia clinica è preceduta da un lungo periodo (mesi o anni) di alterazioni genetiche-immunitarie (aplotipo HLA e presenza di anticorpi anti-insula in circolo) e di relativa compromissione della secrezione insulinica. La sintomatologia acuta compare solo

in presenza di una marcata compromissione della massa insulare e della secrezione insulinica.

La fase acuta, che può presentarsi con una chetoacidosi e addirittura con un coma, è spesso preceduta e scatenata da malattie intercorrenti batteriche o virali. La gravità della sintomatologia dipende dal grado della compromissione delle β -cellule. Con la terapia insulinica la sintomatologia regredisce dopo pochi giorni. Anche lo stato di nutrizione si normalizza in poche settimane. Dopo alcune settimane o alcuni mesi dall'esordio si può assistere nel 30% dei casi ad una fase di remissione (detta "luna di miele") caratterizzata da una ripresa parziale della secrezione insulinica e da una graduale riduzione del fabbisogno insulinico fino a poche unità al dì o addirittura all'euglicemia in assenza di terapia insulinica. Si può parlare di remissione quando il fabbisogno insulinico scende sotto le 10 unità giornaliere. Tale fase di remissione normalmente viene meno dopo pochi mesi non superando lo scadere del primo anno di durata del diabete. Esistono alcuni casi in cui persiste un ridotto fabbisogno insulinico, indice di una spontanea ripresa della funzionalità insulare.

Tra i diabetici insulino-dipendenti si può distinguere un ampio gruppo di pazienti con un diabete facilmente compensabile dalla terapia insulinica, con modeste oscillazioni glicemiche e scarsa tendenza alla chetosi. In questi pazienti il fabbisogno insulinico non supera le 30-40 unità al dì persistendo verosimilmente una modesta secrezione endogena di insulina. In un altro gruppo di pazienti, al contrario, il controllo metabolico è difficilmente raggiungibile nonostante la terapia insulinica, persistono ampie oscillazioni glicemiche con frequenti ipoglicemie alternate ad episodi di chetosi. In questi pazienti si parla di "diabete instabile" definito dagli anglosassoni come "brittle diabetes".

La secrezione insulinica endogena risulta totalmente assente. L'instabilità e la difficoltà del compenso possono anche essere determinate da errori terapeutici (inappropriata terapia insulinica, errori dietetici), da malattie intercorrenti o alterazioni ormonali (fase mestruale, accrescimento, eccessiva produzione di ormoni tiroidei o catecolamine, ridotta produzione di glucagone), da problemi psicologici (ansietà, crisi adolescenziale, conflitti familiari ...), da stress, da fattori ambientali.

Nel corso del diabete possono comparire i segni delle complicanze croniche. Dopo 5 anni di malattia compaiono i primi segni di retinopatia diabetica che può evolvere successivamente in una minoranza di casi negli stadi più gravi della retinopatia proliferante fino alla cecità. Nonostante il trattamento insulinico, dopo 20-30 anni di

diabete, il 70-75% dei pazienti sono comunque interessati da retinopatia. La nefropatia diabetica compare invece più tardivamente dopo 10-15 anni di malattia diabetica, colpendo il 30-40% dei pazienti con diabete di tipo 1 ed evolve verso l'insufficienza renale in 1/3 dei pazienti proteinurici. La nefropatia diabetica rappresenta comunque la causa più importante di precoce mortalità nel diabete di tipo 1. La neuropatia diabetica sintomatica compare anch'essa tardivamente con tutte le sue manifestazioni più gravi così come la compromissione neurovegetativa anche se i segni strumentali di un'alterata velocità di conduzione nervosa può essere presente già nelle prime fasi del diabete.

Infrequente, almeno nelle fasi iniziali, è la comparsa di macroangiopatia sia periferica che coronarica. L'insufficienza coronarica e l'infarto del miocardio possono peraltro comparire anche nel diabete di tipo 1, a volte sono del tutto asintomatici. Anche la vasculopatia periferica può presentarsi nel decorso del diabete di tipo 1 anche se è molto più frequente nel diabete di tipo 2.

Anche se l'iperglicemia cronica e le conseguenti alterazioni metaboliche sembrano costituire il fattore patogenetico più importante delle complicanze del diabete, fino ad oggi non è ancora stato dimostrato in modo definitivo in uno studio a lungo termine se le complicanze croniche possono essere prevenute o almeno rallentate dal buon compenso metabolico. È verosimile che una predisposizione genetica possa costituire un fattore indispensabile per la comparsa delle complicanze, su cui il grado del compenso metabolico svolgerà un ruolo fondamentale nel condizionare l'evoluzione delle complicanze⁵⁷.

Capitolo 2

IL DIABETE MELLITO TIPO 2

2.1. Fisiopatologia del diabete mellito tipo 2

Il DM2 è il risultato di una complessa interazione tra fattori genetici e taluni fattori ambientali a cui un individuo potrebbe essere esposto. L'importanza dei fattori genetici risulta evidente se si considera la prevalenza di diabete in familiari di soggetti già affetti, nei gemelli e nelle varie etnie⁶⁰. Viceversa, i fattori ambientali che più sembrano influenzare e predisporre al DM2 sono il sesso, che varia da una popolazione all'altra ovvero in alcune etnie pare più esposto a rischio il sesso maschile in altre quello femminile; l'obesità e il grasso viscerale (il parametro predittivo più importante)^{59,64-67}; l'inattività fisica, l'alcol ed il fumo⁶², ed elementi della dieta come un elevato introito di acidi grassi saturi aumentano il rischio di DM2, mentre una dieta ricca in acidi grassi insaturi⁶¹, fibre, alimenti a basso indice glicemico sembrerebbero protettivi, riconfermando l'importanza e la validità della Dieta Mediterranea⁵⁸; infine l'ambiente intra-uterino diabetico rappresenta un fattore di rischio per il DM2 nel neonato come anche il basso o l'alto peso alla nascita⁵⁸.

Ruolo centrale nella patogenesi del DM2 è giocato dall'insulino-resistenza definita come una ridotta capacità dell'insulina di evocare risposte biologiche con conseguente compromissione del metabolismo del glucosio e di altri nutrienti. L'alterazione del tessuto adiposo in generale e viscerale nello specifico, risulta essere l'input di tutte le alterazioni fisiopatologiche che porteranno prima all'insulino-resistenza e poi all'insorgenza del DM2. Infatti, l'aumento della lipolisi con aumento degli acidi grassi liberi in circolo, e le variazioni nella secrezione e sintesi delle adipochine da parte degli adipociti, contribuisce a causare, a livello periferico, una ridotta azione dell'insulina e disfunzione delle β -cellule. L'insulino-resistenza, sia a livello del tessuto muscolare e adiposo che a livello epatico, in aggiunta al difetto relativo di secrezione insulinica rappresentano le tre alterazioni fisiopatologiche principali del DM2⁵⁸.

A livello del tessuto muscolare la capacità dell'insulina di promuovere l'utilizzazione di glucosio e il suo immagazzinamento sotto forma di glicogeno è ridotta, contribuendo all'iperglicemia della fase post-prandiale. A livello del tessuto adiposo la resistenza all'insulina si traduce in una ridotta utilizzazione di glucosio e in un aumento della lipolisi

con conseguente incremento degli acidi grassi liberi (FFA) circolanti che contribuiscono all'insulino-resistenza a livello del tessuto muscolare⁶⁸. Inoltre elevate concentrazioni di FFA, insulino-resistenza epatica con conseguente eccesso relativo di glucagone, comportano un'aumentata attività gluconeogenetica epatica. Questo si traduce in una eccessiva produzione di glucosio da parte del fegato, non solo in condizioni basali ma anche nelle fasi post-prandiali. È importante comunque evidenziare come una franca iperglicemia non si manifesta se non vi è un concomitante difetto della secrezione insulinica oltre l'insulino-resistenza. Infatti, nelle fasi iniziali della malattia diabetica, in risposta allo stato di insulino-resistenza, un compensatorio aumento della secrezione insulinica da parte delle beta-cellule pancreatiche è in grado di mantenere nella norma i livelli circolanti di glicemia. Con il progredire della patologia, la secrezione pancreatica d'insulina si riduce progressivamente, causando iperglicemia. Un aumento dei livelli del glucosio ematico si evidenzia, nella fase iniziale della malattia, soprattutto nel periodo post-prandiale, poiché il muscolo scheletrico rappresenta una tappa fondamentale nell'utilizzazione dei carboidrati ingeriti con il pasto, e, nelle fasi più avanzate, anche a digiuno, allorché la produzione epatica di glucosio non risulta più sufficientemente soppressa. Il progressivo aumento della glicemia gioca successivamente un ruolo importante nel favorire l'insulino-resistenza e il difetto di secrezione (glucotossicità)⁶⁹, venendosi così ad instaurare un circolo vizioso. Infine la scoperta delle incretine (GIP e GLP-1), molecole prodotte a livello intestinale che tra le varie funzioni stimolano la produzione e secrezione d'insulina da parte delle β -cellule in seguito al pasto, ha fatto nascere l'ipotesi che tra i fattori scatenanti il DM2 ci possa essere un difetto di secrezione o di azione di queste molecole. In effetti, ciò è stato osservato nei pazienti con DM2⁷⁰. Vi è quindi un notevole interesse nel determinare se questi difetti contribuiscono allo sviluppo del DM2, o se non sono altro che una conseguenza del diabete stesso. Possiamo ben capire quindi quanto complessa e ancora solo in parte conosciuta sia la fisiopatologia del DM2.

2.2. Clinica del diabete mellito tipo 2

Il DM2 è diagnosticato casualmente, spesso in pazienti che sono asintomatici. Questo è dovuto alla caratteristica evoluzione della malattia che procede molto lentamente, passando spesso per un periodo di tempo, relativamente lungo, prima che l'iperglicemia cronica e la glicosuria, con i loro sintomi, si rendano clinicamente manifesti. Quindi si può definire il DM2, una patologia ad insorgenza subdola e progressiva dove vari possono essere i segni e sintomi che si presentano clinicamente. Tra questi sintomi e segni i più

comuni sono la poliuria, la nicturia, la polidipsia, l'astenia, ma anche sintomi e segni a livello cutaneo (prurito, dermatite e micosi), a livello uretro-genitale (vaginite, uretrite, cistite), oltre a parodontopatie e carie dentarie⁷¹⁻⁷³. Tra gli esami di laboratorio oltre all'iperglicemia e alla glicosuria, sono spesso e facilmente rilevabili dislipidemie⁷³ ed iperuricemia⁷⁴. Inoltre, se è presente un'intensa glicosuria che accompagna una forte iperglicemia, si potrà riscontrare disidratazione nel paziente e qualora quest'ultima sia accentuata da altre cause (scarso introito di acqua, vomito, diarrea, febbre, etc.), sarà possibile avere un ulteriore aumento della glicemia fortemente rischiosa per il paziente. Quindi, oltre l'iperglicemia, il paziente diabetico di tipo 2 sarà soggetto ad altre anomalie che lo porteranno ad avere uno spettro sintomatico ampio, con conseguenti segni e sintomi, oltre a complicanze a carico di più distretti anatomici.

2.3. Complicanze del diabete mellito tipo 2

Le complicanze del DM2 sono essenzialmente legate ad una situazione d'iperglicemia cronica capace di causare alterazioni in più distretti anatomici.

Queste alterazioni sono dovute per lo più a situazioni di macroangiopatia e microangiopatia, e rientrano nelle complicanze croniche del diabete, da distinguere da quelle acute quali chetoacidosi diabetica (meno frequente nel DM2), coma iperosmolare non chetosico, acidosi lattica e ipoglicemia; situazioni che se prevenute o trattate repentinamente non avranno importanti conseguenze ma che possono essere potenzialmente mortali se non subito riconosciute. Per quel che riguarda invece le complicanze croniche, in parte potrebbero essere geneticamente determinate⁷⁶. I meccanismi patogenetici alla base delle complicanze croniche del DM2 non sono completamente chiariti. Le complicanze macro-angiopatiche coinvolgono i grossi vasi con lesioni non distinguibili da quelle aterosclerotiche dei pazienti non diabetici; le complicanze microangiopatiche invece coinvolgono i piccoli vasi, determinando disfunzioni endoteliali, ispessimento della membrana basale, e alterazioni dei meccanismi di scambio fra sangue e tessuti. Tali alterazioni, sono alla base delle complicanze tipiche della malattia diabetica e, contribuiscono insieme all'aumentata incidenza di eventi cardiovascolari che tra l'altro costituiscono la causa di morte di circa l'80% dei pazienti diabetici.

Causate dalla microangiopatia sono le alterazioni in particolare a livello della retina (retinopatia diabetica), a livello del rene (nefropatia diabetica) e dei nervi (neuropatia).

La retinopatia diabetica rappresenta la più importante causa di morbidità nei pazienti diabetici, essendo una tra le più importanti cause di cecità. La patogenesi è multifattoriale e lo screening risulta molto importante. Si classifica in retinopatia non proliferante, proliferante ed edema maculare.^{58, 77} Altra complicanza è la nefropatia diabetica associata non solo alle alterazioni metaboliche tipiche del DM2 ma legato anche a fattori genetici. Alterazioni vascolari, tubulo-interstiziali e glomerulosclerosi rappresentano le alterazioni istologiche, mentre tra le manifestazioni cliniche si riscontrano ipertensione, albuminuria, edema e riduzione del filtrato glomerulare (GFR)^{58, 78}. La neuropatia diabetica⁵⁸, presente in circa il 50% dei pazienti affetti da diabete mellito tipo 2, è caratterizzata da un danno a carico del sistema nervoso, con presenza di segni di disfunzione dei nervi periferici. La neuropatia diabetica può interessare il sistema nervoso periferico con distribuzione radicolare, ad uno (mononeuropatia) o a più nervi (polineuropatia). I disturbi sono spesso di natura sensitiva, manifestandosi clinicamente con alterazioni della sensibilità soggettiva (parestesie, dolori crampiformi notturni) e oggettiva (particolarmente della sensibilità propriocettiva con alterazioni della postura e della andatura). In conseguenza di questi ultimi il paziente può andare incontro a lesioni articolari, caratterizzate da grossolane alterazioni dei capi articolari e definite “articolazioni di Charcot”. Per macroangiopatia s’intende la tendenza a sviluppare, nel paziente diabetico, aterosclerosi più precocemente di quanto non si verifichi nella popolazione generale. A causa della macroangiopatia⁵⁸ i pazienti diabetici si ammalano, con maggiore frequenza, di coronaropatia, di disturbi ischemici cerebrali, d’insufficienza arteriosa agli arti inferiori e di altre anomalie attribuibili ad aterosclerosi⁷⁹. Particolarmente importanti sono le alterazioni vascolari a livello cardiaco, responsabili di angina e infarto; a livello cerebrale causa di ictus ed emorragie. Un problema particolare, che deriva dalla coesistenza della neuropatia e della macroangiopatia, è la facilità con la quale i pazienti diabetici sviluppano agli arti inferiori ulcere che cicatrizzano con difficoltà portando a quella tipica condizione che prende il nome di piede diabetico.

Capitolo 3

IL DIABETE MELLITO TIPO 2 NEL PAZIENTE ANZIANO

3.1 Introduzione

Il tasso di invecchiamento della popolazione è in costante e progressiva crescita, soprattutto nei paesi sviluppati. L'allungamento medio della vita si accompagna, purtroppo, con una incrementata incidenza di diabete mellito, soprattutto nei soggetti definiti come anziani, ovvero con un'età superiore o uguale ai 65 anni. In realtà, con il progredire dell'età si assiste ad un progressivo aumento del numero delle persone che sono affette dal diabete di tipo 2. Dal punto di vista epidemiologico infatti si passa da una media del 6-8% a 50 anni a circa il 14% a 70 anni (Fig. 1)⁸⁰

Prevalence of type 2 diabetes (NHANES-III)

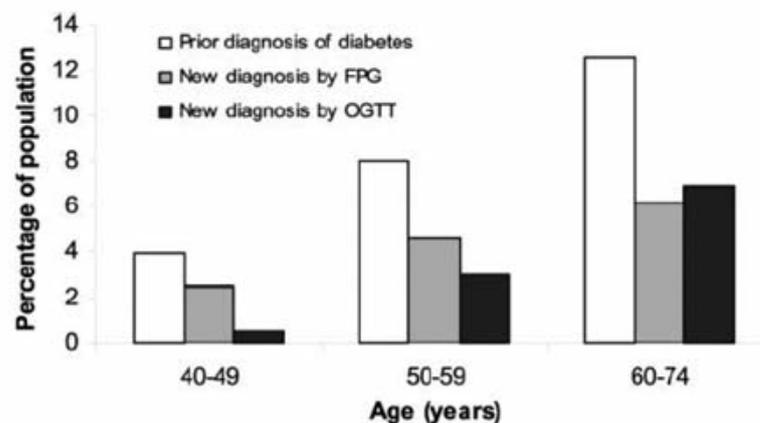


Fig. 1: prevalenza di diabete tipo 2 per range di età ⁸⁰

Dal punto di vista squisitamente patogenetico, nel soggetto anziano si assiste allo sviluppo del diabete per una riduzione della secrezione insulinica associata ad un incremento della resistenza insulinica. Comprendere le cause di tali variazioni, così come avviene nell'adulto, non è semplice. Le cause genetiche, contrariamente a quanto avviene nel soggetto adulto, sembrano avere un ruolo minore nel paziente anziano. In particolar modo è stato dimostrato che nel soggetto anziano vi potrebbe essere un'anormalità del gene della glucochinasi che è responsabile della sensibilità della β -cellula al glucosio mentre a livello muscolare è stata documentata una deficienza dell'attività tirosinachinasi legata al recettore

dell'insulina. Sicuramente però tra le principali cause di diabete nel paziente anziano dobbiamo annoverare:

- 1) Cause antropometriche età dipendenti;
- 2) Variazioni età-dipendenti dello stile di vita;
- 3) Cause iatrogene;
- 4) Cause neuro-ormonali.

Per quanto riguarda le cause antropometriche con l'avanzare dell'età si assiste a un progressivo rimodellamento della composizione corporea con una riduzione della massa magra (metabolicamente attiva) ed un aumento assoluto e relativo del tessuto adiposo. Per quanto attiene alle variazioni antropometriche è a tutti ben noto che con il progredire dell'età si assiste ad una ridistribuzione età-correlata dei rapporti tra massa magra e tessuto adiposo che era una situazione sfavorevole dal punto di vista metabolico che sicuramente è foriera di alterata omeostasi glicemica. Ciò che inoltre è importante notare è che per quanto riguarda il tessuto adiposo esso si associa ad incremento essenzialmente del tessuto adiposo periviscerale che è quello (nei confronti di quello sottocutaneo) più pericoloso perché in grado di generare insulino-resistenza tramite il rilascio di acidi grassi liberi ed associato ad aumento del rischio cardiovascolare. Le variazioni dello stile di vita sono senza alcun dubbio di priorità importante nel soggetto anziano. Infatti è di comune osservazione che con il progredire dell'età vi è una riduzione significativa del grado di attività fisica. Tale riduzione è in parte dovuta alla naturale tendenza che i soggetti anziani hanno alla sedentarietà, ma anche all'eventuale grado di disabilità (sia motoria che cognitiva), con relativa riduzione della mobilità, che può instaurarsi nel paziente anziano. Un'altra variazione particolarmente significativa riguarda la dieta che nel soggetto anziano tende ad essere povera di fibre e ricca di carboidrati semplici e di grassi saturi. Tra le cause neuro-ormonali dobbiamo annoverare in particolar modo la riduzione dei livelli plasmatici di insulin-like growth factor 1 (IGF-1) e di diidroepiandrosterone solfato (DHEAS) che contribuiscono a migliorare la sensibilità dell'insulina. Pur tuttavia l'avanzare dell'età, la riduzione del grado di attività fisica e le variazioni antropometriche sono tutte condizioni che influiscono negativamente sui valori di tali ormoni che quindi possono avere un impatto negativo sulla sensibilità insulinica. Sinceramente però tra le cause di diabete che sembrano avere una certa peculiarità in età geriatrica vi sono le problematiche iatrogene. In particolar modo è necessario sottolineare che il continuo e prolungato uso di farmaci quali i diuretici tiazidici ed i cortisonici (per le problematiche infiammatorie per processi cronico degenerativi spesso ricorrenti nei soggetti anziani) sono senza alcun dubbio cause di turbe

funzionali importanti dell'omeostasi glicemica (quali la impaired fasting glucose o l'impaired glucose tolerance) che con il passare del tempo ed in soggetti molto anziani possono dar luogo ad un diabete clinicamente manifesto. Dal punto di vista della fisiopatologia più squisitamente gluco-metabolica in età geriatrica si assiste ad una progressiva riduzione della secrezione insulinica che viene potenziata di un incremento del grado di insulino-resistenza (sia per motivazioni di deficit della trasmissione del segnale che per motivazione legate ad antagonismi dell'azione insulinica) favorendo l'insorgenza del diabete di tipo 2.

3.2 Diagnosi di DM tipo 2 nell'anziano

La diagnosi di questa malattia nell'anziano non è sempre così facile come nel soggetto adulto, perché nell'anziano vi possono essere delle presentazioni di malattia anomale, che in qualche modo contribuiscono ad una sottostima del problema. Infatti nell'anziano i classici sintomi della poliuria, polidipsia, polifagia possono essere anche del tutto assenti ed essere sostituiti da sintomi molto più generali come astenia, perdita di peso e nicturia (disfunzione apparato urinario) o pollachiuria (spesso dovuta ad ipertrofia prostatica). Una marcata iperglicemia può essere presente solo saltuariamente mentre più frequente è la presenza di infezioni batteriche o micotiche sia a livello cutaneo che del tratto genito-urinario. Ancora più spesso il diabete mellito nell'anziano può manifestarsi direttamente con la presenza di una sua complicanza di tipo macroangiopatico o meno frequentemente con la riduzione della vista o della funzione renale.

Le differenze principali che intercorrono tra il soggetto adulto e quella anziano riguardano la carenza di glicosuria, tranne che non ci si trovi di fronte ad una iperglicemia davvero importante, e di polidipsia. La carenza di glicosuria è essenzialmente dovuta ad un innalzamento età-dipendente della soglia renale che ovviamente non permette al glucosio di comparire nelle urine quando il valore della glicemia è uguale o di poco superiore a 180 mg/dl. Per quanto attiene alla polidipsia nel soggetto anziano vi è una graduale, ma significativa riduzione della sensibilità dei centri ipotalamici alle variazioni osmotiche. Quest'ultima variazione si traduce, nel soggetto anziano, in una riduzione del senso di sete e quindi in una riduzione degli introiti di liquidi. Tale manifestazione fisiopatologica persiste anche nel paziente anziano diabetico che perciò ha una minore capacità di compensare con un incremento dell'introduzione di liquidi all'aumento delle perdite di liquidi attraverso l'emuntorio renale. Ne deriva che il paziente anziano, se esposto per molto tempo ad elevati valori di iperglicemia non corretta dal punto di vista terapeutico, ha

maggiori possibilità rispetto all'adulto di andare incontro a disidratazione e quindi a coma iperosmolare.

Purtroppo si verifica molto spesso che pazienti anziani vengono ricoverati per quadri clinici anche gravi dovuti a complicanze del diabete, senza sapere di essere affetti da questa malattia. Pertanto va data molta importanza ad ogni segno clinico che può indirizzare il medico verso la diagnosi di diabete.

3.3 Complicanze e target terapeutici nel DM tipo 2 nell'anziano

Il diabete di tipo 2, specialmente nell'anziano, comporta l'insorgenza e lo sviluppo delle complicanze acute e croniche legate alla malattia. Molte volte la prevenzione delle complicanze viene sottovalutata sebbene lo scompenso glico-metabolico e le complicanze macrovascolari rappresentino una frequente causa di ricovero ospedaliero associata ad un'alta mortalità.⁸¹

E' infatti nozione comune che molti pazienti anziani che arrivano in ospedale per quadri anche gravi di infarto o di ictus cerebrali non sono a conoscenza di essere diabetici e che pertanto il quadro clinico di esordio è proprio quello della complicanza acuta.

Tra le complicanze croniche in un rilevante numero di pazienti anziani le prime manifestazioni del diabete sono rappresentate da infezioni cutanee (piodermiti o micosi recidivanti), infezioni delle vie urinarie, o dell'apparato uro-genitale. Tale aumentata frequenza di infezioni è senza alcun dubbio dovuta ad un naturale immunosoppressione dell'anziano a cui si va ad aggiungere l'effetto immunosoppressivo che spesso l'iperglicemia può avere.

In linea generale quindi, l'obiettivo della terapia anti-diabetica nell'anziano sarà quello di raggiungere il miglior controllo metabolico possibile e prevenire lo sviluppo e la progressione delle complicanze. A tale riguardo è di particolare interesse il dato emerso dall'United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) che ha stabilito che la riduzione di 1 percentuale dei valori di emoglobina glicosilata riduce significativamente il rischio dello sviluppo delle complicanze del 12% ed in particolare quelle microvascolari del 25%.⁸²

Ciononostante, nella maggior parte dei casi, i pazienti diabetici in età geriatrica sono, in generale in compenso metabolico non ottimale e quindi con alta probabilità di sviluppo e progressione delle complicanze sia macro che microangiopatiche. Per esempio nel Cardiovascular Health Study (CHS)⁸³ è emerso che solo il 12% delle persone con età superiore ai 65 anni e con diabete riusciva a raggiungere livelli di glicemia a digiuno nei

limiti previsti dall'American Diabetes Association (ADA). A ciò va aggiunto che in circa metà dei pazienti veniva riscontrata una pressione arteriosa superiore a 140/90 e che solo l'8% dei pazienti aveva valori di LDL al di sotto di 100 mg/dl ⁸⁴.

È interessante sottolineare che è stato anche proposto di variare il target terapeutico in rapporto allo stato di salute dell'anziano ⁸². In particolare in pazienti diabetici in buone condizioni di salute sarebbe auspicabile il raggiungimento di valori glicemici a digiuno di circa 7mmol/l (130 mg/dl) e di 11mmol/l (200 mg/dl) 2 ore dopo il pasto, con valore di emoglobina glicosilata non superiore al 15% del valore consigliato (7%)⁸⁵. Al contrario nei pazienti anziani diabetici in non buone condizioni di salute (“anziani fragili”) sarebbe auspicabile il raggiungimento di valori glicemici a digiuno di circa 10mmol/l (180 mg/dl) e di 14 mmol/l (250 mg/dl) 2 ore dopo il pasto, con valori di emoglobina glicosilata non superiori al 40% del valore consigliato (7%). Sebbene tali osservazioni siano largamente condivisibili dal punto di vista clinico, è doveroso però sottolineare che tali suggerimenti fanno parte più del buon senso clinico del diabetologo che essere il risultato di una Consensus Conference o di Trials dedicati alla terapia del paziente diabetico in età geriatrica.

La terapia anti-diabetica si prefigge il raggiungimento e l'ottimizzazione del controllo metabolico che però deve realizzarsi mediante una procedura di tipo “progressivo” ⁸¹ che coinvolge:

- la terapia non farmacologica (dieta ed esercizio fisico; quest'ultimo quanto è possibile o compatibile con le condizioni fisiche del paziente anziano)
- la terapia farmacologica (ipoglicemizzanti orali e insulina)

3.4 Anziano “fragile”

Per anziano “fragile” intenderemo quel soggetto di età avanzata o molto avanzata, cronicamente affetto da patologie multiple, con stato di salute instabile, frequentemente disabile, in cui gli effetti dell'invecchiamento e delle malattie sono spesso complicati da problematiche di tipo socio-economico ⁸⁶.

Sulla base di questa definizione, la fragilità comporta un rischio elevato di rapido deterioramento della salute e dello stato funzionale. In pratica è utile pensare alla fragilità come una condizione di rischio di un rapido deterioramento dello stato di salute e funzionale che non presuppone, ma nemmeno esclude, la coesistenza di disabilità nelle attività della vita quotidiana ⁸⁶.

Dal punto di vista motorio siamo invece abituati a classificare l'anziano fragile come un soggetto che può fare le attività basilari della vita quotidiana (BADL, Basic Activities of Daily Living) come vestirsi, lavarsi, spostarsi, usare il bagno, mangiare, camminare, ma non tutte o alcune delle attività per vivere in maniera indipendente (IADL- Instrumental Activities of Daily Living)⁸⁷.

Per definire la fragilità, in ambito medico, sono stati sviluppati 5 criteri:

- perdita di peso (4.5 kg nell'ultimo anno)
- affaticamento (fatica in almeno 3 giorni/settimana)
- riduzione della forza muscolare (hand-grip) ovvero meno di 5,85 e 3,37 kg nel M e F, rispettivamente
- ridotta attività fisica (valutabile attraverso il PASE-Physical Activity Scale for the Elderly)
- riduzione della velocità di cammino (percorso noto: più di 7 sec. A percorrere 4.57 metri)

Se almeno tre dei cinque parametri sono presenti siamo di fronte a un soggetto con fragilità⁸⁷. La sindrome di fragilità è pertanto caratterizzata da sintomi, processi involutivi soggiacenti e rischio clinico di disabilità e dipendenza. In questa situazione devono essere attuati piani speciali di intervento riabilitativo, tendenti a mantenere o a recuperare le condizioni di autosufficienza al fine di ridurre il rischio di disabilità, di dipendenza ed istituzionalizzazione e di morte.

Il diabete mellito in età anziana è un induttore di fragilità, visto che l'insieme delle complicanze dovute al diabete favorisce di fatto la transizione verso la disabilità e l'invecchiamento patologico; anche la sindrome metabolica e l'insulino-resistenza possono essere considerate una componente fisiopatogenetica della fragilità e quindi fragili possono essere i soggetti diabetici anche prima dell'età più propriamente geriatrica(dopo i 65 anni). L'iperglicemia, il segno clinico principale del diabetico, deve essere corretta e ricondotta all'interno degli ambiti di misura indicati dagli standard internazionali per la cura del diabete. Questa è una condizione irrinunciabile soprattutto alla luce di quanto abbiamo appena detto circa la fragilità e la sua finestra verso la disabilità e la condizione di invecchiamento di non successo. Nell'ambito di una "vision" strettamente geriatrica del diabete nell'anziano, è importante considerare come la fragilità (preludio alla disabilità), e la correlata sarcopenia (perdita di massa magra biologicamente attiva), siano il risultato di due componenti importanti:

- a) una disfunzione immunitaria con sovra-espressione di citochine pro-infiammatorie catabolizzanti che inducono resistenza insulinica;
- b) una disregolazione neuro-endocrina con deficit di ormoni anabolizzanti e insulino sensibilizzanti (soprattutto DHEAS, IGF-1, testosterone ed estrogeni) ad eccedenza di ormoni catabolici iperglicemizzanti (cortisolo).

L'instabilità metabolica e l'iperglicemia, nell'anziano diabetico fragile, possono favorire i presupposti allo sviluppo di fragilità e soprattutto la transizione di questa condizione verso la patologia, trasformando un soggetto anziano fragile in un paziente geriatrico polipatologico. Quindi è importante introdurre il concetto di una riabilitazione di carattere metabolico integrata con gli altri aspetti rilevanti delle componenti del piano riabilitativo individuale: motoria ed esecutiva, cognitivo-comportamentale, nutrizionale.

La polipatologia, che interessa in maniera multi sistemica organi, funzioni ed apparati, caratterizza il paziente geriatrico che invecchia in maniera patologica e il diabete, specie se non controllato, amplifica e sostiene gli effetti destabilizzanti che queste patologie hanno sul mantenimento delle condizioni di autosufficienza di questi soggetti.

L'aspetto più eclatante è quello della demenza neurodegenerativa di Alzheimer, che riconosce aspetti patogenetici comuni con il diabete mellito, tanto da essere addirittura classificata come diabete di tipo 3, e che può essere innovativamente trattata con farmaci antidiabetici classificati all'interno di quella che attualmente viene definita "modern therapy" del diabete. Questo viene avvalorato dal risultato di molti studi in merito.

Secondo questi risultati, infatti, è possibile che la ipoglicemia possa aumentare la morte cellulare neuronale, in un cervello già vulnerabile per le modificazioni età-correlate. La stessa insulina potrebbe causare un danno neuronale per le modificazioni del metabolismo energetico del cervello, come dimostrato dal riscontro di elevati livelli di insulina in alcune aree specifiche del cervello dei pazienti con demenza di Alzheimer^{90,91}. I dati di questo studio si riferiscono alla presenza di ipoglicemia severa, ma non è da sottovalutare la possibilità che episodi ripetuti di ipoglicemia meno severa e possibilmente asintomatici, possano nel lungo termine aumentare il rischio di declino cognitivo in pazienti diabetici anziani fragili⁸⁸.

La polipatologia è una pre-condizione fondamentale allo sviluppo delle grandi sindromi geriatriche: delirio, cadute, disturbi del sonno, vertigini, sincope, ulcere da pressione, incontinenza, alterata termoregolazione. In particolare nella polipatologia con associata malnutrizione calorico-proteica, condizione di per sé diabetogena, le ulcere da pressione

possono essere la conseguenza di una sindrome da immobilizzazione che è proprio indotta da alcune componenti della polipatologia.

Nell'anziano diabetico iperglicemico, e non correttamente controllato, tutto questo si amplifica in un meccanismo vizioso che conduce rapidamente alle condizioni più estreme di disabilità, preludio alla sindrome ipocinetica e di immobilizzazione.

In questo contesto generale è perentorio introdurre tutti gli elementi della valutazione multidimensionale geriatrica (VMG) nell'inquadramento del paziente anziano diabetico. Questa analisi valutativa è propedeutica ad ogni approccio sia di tipo clinico sia soprattutto di ordine terapeutico e riabilitativo.

La VMG è lo strumento geriatrico per eccellenza che deve essere anche strumento di base valutativo dell'anziano affetto da diabete mellito. Questo strumento si avvale dell'analisi dello stato funzionale in un'ottica tridimensionale:

- analisi della funzione corpo/mente (fisica/cognitiva ed affettiva);
- analisi delle capacità di svolgere funzioni semplici o complesse;
- analisi delle capacità di relazione sociale.

Quindi una integrazione tra salute fisica, situazione socio-ambientale e salute psico-fisica nel mantenimento della funzione globale del paziente diabetico in età geriatrica: il tutto correlato con la qualità del controllo glicemico.

In maniera più esemplificativa una VMG basata su quattro cardini costitutivi: la valutazione basale dello stato cognitivo, emotivo/affettivo, della comorbilità e dell'aggregazione delle polipatologie e dello stato funzionale correlato all'autosufficienza e con precisi obiettivi: migliorare l'accuratezza diagnostica, ottimizzare il trattamento medico ed infermieristico, migliorare i risultati (out come), migliorare la funzionalità e la qualità della vita, migliorare i luoghi di residenza, ridurre l'utilizzo non necessario dei servizi e organizzare la gestione dell'assistenza a lungo termine. Una vera e propria rete gestionale del paziente anziano diabetico anche al di fuori dei servizi diabetologici tradizionali.

I principali presidi della VMG vengono sviluppati dagli operatori della rete dei servizi nell'ambito della popolazione anziana affetta da diabete mellito: la valutazione della disabilità con la scala ADL (Activities of Day Living), IADLs (Instrumental Activities of Day Living) e Barthel; la valutazione delle funzioni cognitive e dello stato affettivo; la valutazione della condizione sociale e socio-ambientale; la valutazione delle scale di comorbilità secondo diverse procedure. In conclusione, gli anziani diabetici vengono

posizionati al centro di una visione olistica connessa con un sistema di analisi complessa, dove prevalgono le componenti della valutazioni multidimensionale geriatrica. Queste componenti identificano dei bisogni definiti a cui dare risposte nel contesto delle competenze messe a disposizione della rete territoriale dei servizi, soprattutto allo scopo di riabilitare le fragilità e le comorbilità che sottendono alla polipatologia e alle condizioni di invecchiamento di non successo. In questo senso possiamo anche considerare la normalizzazione glicemica nell'ambito di un contesto specificamente riabilitativo in grado di correggere alcune alterazioni biologiche connesse all'invecchiamento e di mantenere, se non ripristinare, lo stato di autosufficienza globale del soggetto anziano diabetico.

Questa eterogeneità clinica e funzionale implica una maggiore complessità del trattamento e la necessità di individualizzare i target terapeutici, quindi la strategia di trattamento, sulla base di una valutazione pluridimensionale del soggetto che tenga nel dovuto conto di una serie di fattori condizionanti la gestione della patologia. È logico quindi che il raggiungimento di target glicemici, pressori, lipidici dovrà essere visto in relazione ad obiettivi più generali quali il mantenimento di uno stato benessere generale, di una buona qualità di vita ed ove possibile, il raggiungimento di una normale aspettativa di vita. Questi obiettivi generali andranno declinati nel singolo soggetto nel quale l'azione potrà essere diretta ad obiettivi specifici minimali, quali l'affrancamento dai sintomi dell'iperglicemia, la prevenzione dell'ipoglicemia, la prevenzione del calo ponderale, l'identificazione in stadio precoce ed il trattamento delle alterazioni cognitive, della depressione e delle disabilità funzionali ad obiettivi clinici più ambiziosi quali la riduzione del rischio cardiovascolare o la prevenzione delle complicanze microangiopatiche. In linea di massima, appare scarsamente giustificato un trattamento aggressivo e centrato sulla patologia anziché sull'individuo. Per quanto riguarda il trattamento ipoglicemizzante devono essere fatte le seguenti considerazioni. Se, soprattutto nell'anziano fragile, la prima preoccupazione è l'ipoglicemia, l'iperglicemia (acuta e cronica) può diventare, per sé, fattore di aggravamento delle più comuni sindromi geriatriche, innescando un processo ciclico di deterioramento delle condizioni generali. Ad esempio, un'iperglicemia acuta può peggiorare la continenza urinaria, alterare lo stato dell'umore o esacerbare un deficit cognitivo con conseguente riduzione della compliance al trattamento. Per converso, non c'è dubbio che un buon controllo metabolico favorisce il mantenimento della performance cognitiva, riduce i sintomi depressivi e migliora l'aderenza al trattamento ed è associato al mantenimento dello stato funzionale ed alla riduzione del

rischio di ricadute. Non si deve inoltre dimenticare che nell'anziano è spesso assente la triade polidipsia, poliuria, polifagia e l'iperosmolarità plasmatica insorge con maggiore facilità.

Un ulteriore elemento di riflessione deriva dalla osservazione che la variabilità glicemica sia associata ad una maggiore mortalità, nel soggetto anziano e che pertanto, nella scelta terapeutica sarà importante anche valutare l'impatto sulle escursioni glicemiche indotte dalla stessa. Volendo indicare dei target numerici di riferimento per l'HbA1c è necessario citare quanto indicato dagli standard dell'ADA. infatti, per l'anziano fragile viste le sue complicanze (demenza, pluripatologie, rischio alto di ipoglicemia) è stato approvato un target meno restrittivo, con valori di HbA1c compresi tra 7.5% e 8.5%⁸⁹.

3.5 Linee-guida

Il diabete mellito di tipo 2 è una malattia cronica in costante aumento tra la popolazione anziana. I dati dell'ADA⁹² indicano che nella popolazione di età maggiore di 65anni la prevalenza di diabete noto è aumentata del 6.25% negli ultimi quattro anni. Questo dato è confermato dagli Annali AMD 2008⁹³, indicatori di qualità dell'assistenza diabetologia in Italia", i quali mostrano come nei 122 centri antidiabetici che hanno partecipato allo studio, su 205.000 pazienti visti nel 2007, oltre la metà sia rappresentata da soggetti con età maggiore di 65 anni. In particolare il 36.27% degli analizzatori appartiene alla fascia compresa tra 65 e 75 anni e il 26.70% ha età > 75 anni. La cura dei soggetti diabetici anziani è complicata da una notevole eterogeneità clinica e funzionale, dalla quale i medici curanti devono tener conto nel definire gli obiettivi del trattamento. La valutazione multidimensionale può fornire informazioni fondamentali per l'inquadramento del paziente geriatrico. La formazione ad hoc del personale dedicato all'assistenza agli anziani è di fondamentale importanza. Sono al momento pochi gli studi clinici controllati sui benefici a lungo termine di uno stretto controllo glicemico nei soggetti diabetici in età senile.

L'analisi dei dati dello studio UKPDS sui pazienti diabetici tipo 2 nel range di età più elevato (65-80anni), con minima comorbilità, ha indicato come anche in questa fascia di età una riduzione dell'1% dei valori di HbA1c si associ a una diminuzione del 37% delle complicanze micro vascolari, e del 21% di eventi avversi legati al diabete⁹⁴. Sulla base di tali dati, le persone diabetiche in età più avanzata in buona salute, con un'aspettativa di vita sufficiente per raccogliere i benefici di una gestione intensiva del diabete a lungo termine (circa 10 anni), attivi, cognitivamente integri, e che si sentono in grado di praticare l'autogestione, dovrebbero essere incoraggiati a farlo, finalizzando il trattamento agli stessi

obiettivi dei diabetici più giovani. Le linee-guida europee propongono valori di HbA1c compresi tra 6.5 e 7.5%.

Al contrario, in soggetti anziani più fragili, affetti da comorbilità, e conseguente riduzione dell'aspettativa di vita, è opportuna l'identificazione di un obiettivo glicemico meno restrittivo; definito, orientativamente e in linea con le linee-guida europee, da valori di HbA1c compresi tra 7.5 e 8.5% considerando anche il fatto che il valore di HbA1c negli anziani può essere sottostimato a causa dell'incrementata emocateresi splenica e dalla frequente malnutrizione calorico-proteica.

Mentre c'è accordo fra gli esperti sul valore dell'autocontrollo glicemico nelle persone con diabete tipo 2 trattate con insulina, mancano evidenze cliniche sulla sua utilità in soggetti trattati con sola dieta o con ipoglicemizzanti orali. E' però convinzione diffusa che l'incidenza delle complicanze possa essere ridotta utilizzando i valori dell'autocontrollo glicemico per effettuare i necessari adeguamenti terapeutici. Si ritiene, inoltre, che l'autocontrollo possa ridurre il rischio di gravi ipoglicemie nell'anziano in trattamento farmacologico. Non è, tuttavia, definita la frequenza ottimale dei controlli, che secondo l'ADA deve essere modulata sulla base delle esigenze di ogni singolo paziente.

Esiste una buona evidenza che un intervento multidisciplinare, in grado di fornire un'educazione al corretto utilizzo dei farmaci, al monitoraggio glicemico e al riconoscimento dell'ipoglicemia e dell'iperglicemia, possa significativamente migliorare il controllo glicemico in pazienti diabetici anziani.

Capitolo 4

IL DIABETE IN GRAVIDANZA

4.1 Definizione

Il Diabete Gestazionale Mellito (GDM), classicamente definito come una “intolleranza ai carboidrati, di variabile grado e severità con inizio o primo riscontro durante la gravidanza⁹⁵“, complica la stessa con frequenza che varia a seconda della modalità di diagnosi e delle popolazioni valutate.

La diagnosi si basa sull'applicazione sistematica di test di tolleranza glucidica in donne altrimenti considerate sane.

La definizione di GDM non esclude la possibilità che l'intolleranza ai carboidrati si sia sviluppata prima dell'inizio della gravidanza, anzi si sostiene che il GDM sia un fenomeno cronico piuttosto che acuto, in cui la gravidanza gioca un ruolo rivelatore di una situazione metabolica anomala preesistente: Si sottolinea, infatti, il coinvolgimento di base delle β -cellule pancreatiche, incapaci di compensare l'insulino-resistenza indotta dalla gravidanza⁹⁶.

Dati epidemiologici⁹⁷ indicano che il GDM è una patologia ad elevata frequenza, con maggior incidenza in determinate etnie, come popolazioni dell'Asia meridionale (India, Pakistan, Bangladesh), Caraibi (per la popolazione di origine africana), Medio Oriente (in particolare Asia Saudita, Emirati Arabi Uniti, Iraq, Giordania, Siria, Oman, Qatar, Kuwait, Libano, Egitto).

Indipendentemente dalla distribuzione geografica, il GDM è poco frequente sotto i 25 anni di età, mentre interessa oltre il 10-20% delle donne con età maggiore di 35 anni.

Probabilmente a causa delle mutate abitudini alimentari e per l'aumentata età media delle gestanti, la frequenza del GDM è aumentata sensibilmente negli ultimi decenni, con un raddoppio dei tassi di incidenza in tutti i vari gruppi etnici⁹⁸.

Il diabete gestazionale (GDM) non diagnosticato e, quindi, non trattato, comporta rischi rilevanti sia per la gestante (complicanze ipertensive, più frequentemente necessità di ricorso al parto cesareo) che per il feto e il neonato (aumentata incidenza di macrosomia). La diagnosi del GDM rappresenta un'importante occasione di prevenzione della malattia diabetica, in quanto il GDM, nella maggior parte dei casi, scompare dopo il termine della gravidanza, ma può ripresentarsi a distanza di anni sotto forma di diabete mellito di tipo 2

(il cui periodo ad alto rischio è quello menopausale) o, sempre sotto forma di diabete gestazionale, in un'altra eventuale gravidanza⁹⁹.

4.2. Fisiopatologia del metabolismo glucidico in gravidanza

La gravidanza è caratterizzata da un complesso rimaneggiamento endocrino metabolico finalizzato a garantire il necessario apporto di nutrienti al feto e a preparare adeguatamente l'organismo materno al parto e alla lattazione.

Nella gravidanza fisiologica si modifica il metabolismo del glucosio per favorire lo sviluppo nell'unità feto placentare.

Le principali modificazioni metaboliche che si osservano in gravidanza si possono riassumere in: riduzione della sensibilità insulinica (la richiesta insulinica in gravidanza aumenta del 30% e la sensibilità insulinica si riduce del 44%), un aumento della risposta β -cellulare, un modesto aumento delle glicemie ,soprattutto post-prandiali, ed una alterazione dei livelli circolanti di acidi grassi liberi, dei trigliceridi e fosfolipidi^{97,100}.

La condizione di insulino-resistenza che si instaura con il progredire della gravidanza, più evidente a livello del tessuto muscolare e adiposo¹⁰¹, è una condizione fisiologica finalizzata alla crescita fetale.

La minore utilizzazione del glucosio insulino-mediata da parte dell'organismo materno determina, infatti, una maggiore utilizzazione dei substrati lipidici a fini energetici e contemporaneamente garantisce al feto un maggiore apporto di carboidrati. Inoltre, la modesta ma più prolungata iperglicemia postprandiale, che si sviluppa per effetto della minore sensibilità insulinica, favorisce il flusso di nutrienti dalla madre al feto¹⁰².

Le basi molecolari dell'insulino-resistenza periferica che si sviluppa in gravidanza, interessano prevalentemente le tappe post-recettoriali con alterazioni dell'attivazione del recettore insulinico e del trasporto e metabolismo del glucosio¹⁰³.

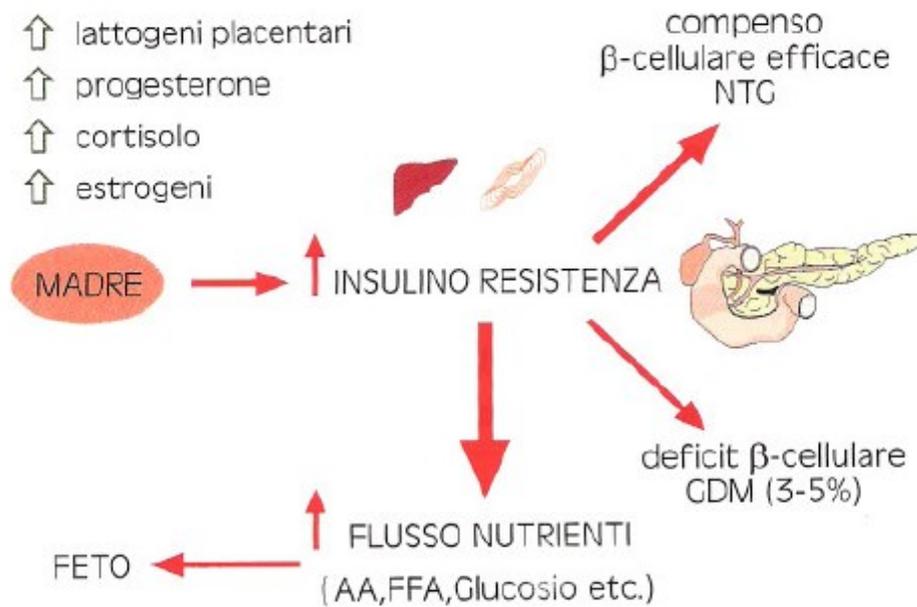
Nella gravidanza normale la glicemia basale rimane pressoché costante fino al terzo trimestre e l'intolleranza ai carboidrati si sviluppa solo quando la secrezione cellulare non è più sufficiente a compensare la resistenza insulinica periferica¹⁰⁴ (Fig. 4.2.a).

I meccanismi patogenetici del diabete gestazionale possono, quindi, ritenersi sovrapponibili a quelli del diabete di tipo 2, e, secondo alcuni autori, il GDM potrebbe rappresentare una fase precoce del diabete di tipo 2.

I cambiamenti della funzione β -cellulare avvengono in parallelo con lo sviluppo dell'unità feto-placentare e la produzione locale di ormoni quali la somatotropina corionica umana

(HCS), il progesterone, il cortisolo e la prolattina. Questi ormoni sono in grado di indurre insulino-resistenza sia in vitro che in vivo¹⁰⁵ (Fig. 4.2.b).

Figura 4.2.a.: Adattamenti metabolici materni e crescita fetale



GLICEMIA	<p>↓ Nello stato di digiuno</p> <p>↑ In condizioni post-prandiali</p>
SECREZIONE INSULINICA	
□ A digiuno	<p>↑ Gravidanza normale ↑ Diabete Gestazionale</p>
□ Dopo carico glucidico	
1 ^A fase	<p>↑↑ Gravidanza normale ↑ Diabete Gestazionale</p>
2 ^A fase	<p>↑ Gravidanza normale ↑ Diabete Gestazionale</p>
INSULINO RESISTENZA	<p>↑ Gravidanza normale ↑↑ Diabete Gestazionale</p>
ORGANO BERSAGLIO	Tessuto muscolare

Figura 4.2.b: Effetti della gravidanza sul metabolismo del glucosio e dell'insulina

4.3 Nuove raccomandazioni per lo screening e la diagnosi del diabete gestazionale

Lo screening è un processo di valutazione di soggetti asintomatici volto a identificare quelli più probabilmente affetti dalla malattia di interesse.

In caso di positività di un test di screening, è necessario eseguire un test diagnostico che confermi la diagnosi. In linea generale, l'OMS ha definito criteri che rendono un test di screening raccomandabile; tale condizione si realizza se il test è semplice da eseguire, facile da interpretare, accettabile dalla persona cui è proposto, di elevata accuratezza diagnostica, ripetibile nel tempo e dotato di un favorevole rapporto costo/beneficio¹⁰⁶.

L'associazione americana per il diabete (ADA) raccomanda screening per il GDM al momento della diagnosi della gravidanza nel momento in cui dovessero essere presenti una delle seguenti condizioni: severa obesità, pregressa storia di GDM, macrosomia fetale, glicosuria, sindrome dell'ovaio policistico, oppure storia familiare di diabete di tipo 2¹⁰⁷.

Se sono presenti questi fattori di rischio, la paziente si deve sottoporre allo screening tra la 24 e la 28 settimana gestazionale al presentarsi di una delle seguenti condizioni: età superiore ai 25 anni, sovrappeso pre-gravidico, di etnia non caucasica, storia familiare di diabete, storia di alterata tolleranza al glucosio, risultati ostetrici sfavorevoli. Anche il college di ostetrica e ginecologia, ACOG, ha raccomandazioni simili¹⁰⁸.

L'istituto mondiale della salute, al contrario, raccomanda uno screening universale a tutte le donne tra la 24 alla 28 settimana gestazionale¹⁰⁹.

Al fine di risolvere le questioni riguardanti il momento più adeguato per effettuare la diagnosi, l'istituto americano della salute e altre organizzazioni mediche hanno sponsorizzato lo studio HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome), condotto in cieco su 25.000 donne in 15 centri distribuiti nelle varie nazioni del mondo. Questo studio ha messo in evidenza che vi è una relazione lineare tra i livelli di glicemia registrati a digiuno e dopo 1 e 2 ore dal carico orale con 75 gr di glucosio.

Sono state formulate le seguenti raccomandazioni per lo screening e la diagnosi del GDM:

1) Al primo appuntamento in gravidanza, a tutte le donne che non riportano determinazioni precedenti, va offerta la determinazione della glicemia plasmatica per identificare le donne con diabete preesistente alla gravidanza.

Sono definite affette da diabete preesistente alla gravidanza le donne con valori di glicemia plasmatica a digiuno ≥ 126 mg/dl, di glicemia plasmatica random ≥ 200 mg/dl, di HbA1c (standardizzata ed eseguita entro le 12 settimane) $\geq 6.5\%$. Indipendentemente dalla

modalità utilizzata, è necessario che risultati superiori alla norma siano confermati in un secondo prelievo.

2) Nelle donne con gravidanza fisiologica è raccomandato lo screening per il diabete gestazionale, eseguito utilizzando fattori di rischio definiti.

2.1. A 16-18 settimane di età gestazionale, alle donne con almeno una delle seguenti condizioni:

Diabete gestazionale in una gravidanza precedente

Indice di massa corporea pre-pregravidico ≥ 30

Riscontro, precedentemente o all'inizio della gravidanza, di valori di glicemia plasmatica fra 100 e 125 mg/dl

Deve essere offerta una curva da carico con 75 gr di glucosio (OGTT) e un ulteriore OGTT sempre con 75 gr di glucosio a 28 settimane di età gestazionale, se la prima determinazione è risultata normale.

Sono definite affette da diabete gestazionale le donne con uno o più valori di glicemia plasmatica superiori alle soglie riportate nella tabella 4.3:

Glicemia plasmatica	mg/dl	Mmol/l
digiuno	≥ 92	$\geq 5,1$
dopo 1 ora	≥ 180	$\geq 10,0$
dopo 2 ore	≥ 153	$\geq 8,5$

Tabella 4.3: valori soglia per la diagnosi di GDM.

2.2A 24-28 settimane di età gestazionale, alle donne con almeno una delle seguenti condizioni, deve essere offerto un OGTT da 75 gr.:

Età ≥ 35 anni

Indice di massa corporea (IMC) pregravidico ≥ 25 Kg/m²

Macrosomia fetale pregressa ($\geq 4,5$ kg);

Diabete gestazionale in una gravidanza precedente (anche se con determinazione normale a 16-18 settimane)

Anamnesi familiare di diabete (parente di primo grado con diabete di tipo 2)

Famiglia originaria di aree ad alta prevalenza di diabete.

Per lo screening del diabete gestazionale non devono essere utilizzati:

Glicemia plasmatica a digiuno,

Glicemie random

Minicurva o Glucose Challenge Test (GCT)

Glicosuria, OGTT da 100 gr di glucosio.

4) Alle donne cui è stato diagnosticato un diabete gestazionale deve essere offerto un OGTT da 75 gr di glucosio non prima che siano trascorse sei settimane dal parto¹⁰⁸.

Di seguito sono elencati le modalità di esecuzione del test con carico orale di glucosio³:

Il test deve essere eseguito al mattino, dopo almeno 8 ore di digiuno;

Durante il test la donna deve assumere posizione seduta e astenersi dall'assunzione di alimenti e dal fumo;

Nei giorni precedenti al test l'alimentazione deve essere libera e comprendere almeno 150 gr di carboidrati/die;

Il dosaggio della glicemia deve essere eseguito su plasma, utilizzando metodi enzimatici, mentre è sconsigliato l'utilizzo di glucometri;

Il test con carico di glucosio non deve essere effettuato in presenza di malattie intercorrenti (influenza, stati febbrili, ecc....)

4.4. Fattori di rischio per il Diabete Gestazionale

Nella pubblicazione "Gli standard italiani per la cura del Diabete Mellito" del 2010, sono stati suddivisi ed elencati i principali fattori di rischio per il GDM. Questi vengono distinti in basso rischio ed alto rischio.

Basso rischio:

Età inferiore a 25 anni;

Peso normale alla nascita;

Peso pre-gravidico normale(cioè con indice di massa corporea $< 25\text{Kg/m}^2$);

Familiarità negativa per diabete mellito;

Anamnesi negativa per alterazione del metabolismo glucidico;

Anamnesi ostetrica priva di esiti sfavorevoli;

Gruppo etnico a bassa prevalenza di diabete.

Alto rischio:

Familiarità positiva per il diabete in familiari di primo grado;
Pregresso riscontro di alterata regolazione glicemica (IFG, IGT o pregresso diabete gestazionale);
Macrosomia fetale in gravidanze precedenti;
Obesità (Body Mass Index $> 30\text{Kg/m}^2$);
Glicosuria nella gravidanza in corso;
Policistosi ovarica.

4.5. Complicanze materno- fetali

Il diabete gestazionale, come tutte le altre forme di diabete propriamente detto, è responsabile di numerose e frequenti complicanze che riguardano sia la gestante che il prodotto del concepimento.

In una pubblicazione del 1991¹¹¹, O' Sullivan osserva che, “Nonostante la variabilità del tasso di incidenza sia ampia, c'è un altrettanto ampio consenso riguardo la natura predittiva dei livelli di glucosio della gestante”. Questa affermazione è valida sia per le complicanze materne che fetali.

Negli ultimi anni si è visto come il fattore obesità possa influenzare il rischio delle complicanze del GDM¹¹². Di conseguenza, si è prestata molta attenzione nello stilare nuove raccomandazioni riguardo al cambiamento di peso durante la gravidanza¹¹³, vista la costante crescita dell'obesità nei paesi industrializzati.

Le complicanze del GDM possono essere, almeno in parte, spiegate dall'aumento del BMI espresso in Kg/m^2 (Body Mass Index, o, Indice di Massa Corporea) nelle gestanti con GDM.

La stragrande maggioranza delle donne con GDM, infatti, sono in sovrappeso o obese¹¹⁴. Di seguito verranno descritte le più comuni complicanze materno-fetali determinate dal GDM.

Disordini ipertensivi. Pazienti con GDM hanno una maggiore possibilità di riscontrare disordini ipertensivi durante la gravidanza, includendo ipertensione gestazionale, ipertensione cronica, preeclampsia (più nota come gestosi, è una sindrome caratterizzata dalla presenza, singola o in associazione, di sintomi quali edema, proteinuria o ipertensione

in una donna gravida), ed eclampsia (complicazione della gravidanza caratterizzata da convulsioni, e spesso preceduta da preeclampsia).

Dallo studio HAPO, che incluse donne con e senza GDM, emerse che il 2,5% delle donne aveva ipertensione cronica (582 su 23.316), il 5,9% ipertensione gestazionale, e il 4,8% preeclampsia. L'HAPO sottolineò come, l'iperglicemia, slatentizzata dalla curva da carico OGTT (sia basale che dopo 1 e 2 ore dall'assunzione della soluzione glucosata con 75 gr di glucosio), era associata ad un maggior rischio di preeclampsia¹¹⁵.

Dallo studio MiG trial (Metformin in Gestational Diabetes), che ha reclutato solo donne con GDM, è risultato che il 5% delle gestanti presentava ipertensione gestazionale e il 6,3% preeclampsia¹¹⁶.

Tutt'ora non si sa se GDM e disordini ipertensivi abbiano la stessa eziologia: entrambi sono connessi a fattori quali insulino-resistenza, flogosi e incremento del tessuto adiposo¹¹⁷.

Nonostante le cause che portano a GDM, e, a disordini ipertensivi non sono chiare, le gestanti affette sia da GDM che ipertensione cronica sviluppano maggiormente il rischio di un parto prematuro rispetto a gestanti che presentano solo GDM (36,7% contro 6,6%). Altre complicanze quali feto macrosomico o macrosomico, non sembrano essere aggravate dalla presenza del GDM associata a disordini ipertensivi¹¹⁸.

Parto prematuro. Il parto prematuro è generalmente definito come parto prima della 37° settimana gestazionale¹¹⁹. Nonostante sia riconosciuto come complicanza del GDM, il parto prematuro spontaneo è meno comune di altre complicanze.

Nello studio HAPO, in circa 1608 pazienti delle 23.316 partecipanti (6,9%), si è verificato un parto prematuro (sia indotto che spontaneo); il 9,6% dei casi ha presentato feti macrosomici, e l'8% bambini sottoposti a cure neonatali intensive¹²⁰. Inoltre, nei risultati primari e secondari analizzati dall'HAPO, i parti prematuri avevano un'associazione minima con i livelli di glucosio basale, dopo aver considerato numerosi fattori, come anche la pressione sanguigna materna.

I confronti tra i livelli di glucosio dopo un'ora dalla curva da carico, e i livelli di glucosio dopo 2 ore dalla stessa, erano statisticamente rilevanti, ma relativamente deboli se comparati con le associazioni tra livelli di glucosio e altri esiti.

L'associazione tra GDM e parto prenatale può essere parzialmente spiegato dalla coesistenza del GDM con altri fattori che possono portare a parti prematuri indotti o spontanei. Queste condizioni includono preeclampsia e condizioni connesse

all'ipertensione, come restrizioni della crescita intrauterina e distacco placentare. Ad ogni modo, parti prematuri spontanei rappresentano circa $\frac{3}{4}$ dei parti prematuri non associati al GDM^{119, 120}.

Distocia della spalla. La distocia della spalla è una delle emergenze più temute in sala parto dai clinici. Viene comunemente definita come il bisogno di utilizzare manovre aggiuntive, per riassetare ed espellere le spalle del feto, quando la normale trazione verso il basso non è sufficiente¹²¹.

La distocia di spalla avviene quando la spalla anteriore del feto impatta con la sinfisi pubica materna, a causa dell'espulsione della testa fetale. Meno frequentemente, la distocia di spalla può verificarsi anche con l'impatto della spalla posteriore contro il promontorio sacrale.

Il meccanismo che determina la distocia di spalla è ben conosciuto: a mano a mano che la testa fetale progredisce nel canale del parto, le spalle penetrano nell'ingresso pelvico, solitamente nella posizione obliqua, con la spalla posteriore che scivola nella concavità sacrale e la spalla anteriore sul forame otturatorio. Nella distocia di spalla, dopo l'espulsione della testa fetale, le spalle non progrediscono nello scavo pelvico¹²².

Nell'HAPO, è emerso che la distocia della spalla è uno dei risultati meno comuni, infatti è stato riscontrato solo nell'1,3% dei casi esaminati¹²⁰. La distocia comporta le seguenti complicanze, che, fortunatamente, sono risultate poco frequenti come la paralisi del plesso brachiale che spesso si risolve nella prima infanzia¹²³ e si verifica solo nel 4%-13% dei casi di distocia¹²⁴.

Il rischio di distocia della spalla aumenta con l'obesità e aumenta ulteriormente col GDM. L'accrescimento del rischio dato dal GDM si pensa essere correlato ad alterazioni antropometriche dei bambini nati da donne con GDM, specialmente obesità troncolare, spalle più larghe del normale e sovrappeso o obesità materna.

Nello studio HAPO, si è visto che la distocia della spalla è associata all'aumento dei valori di glucosio e dal BMI materno.

Nascita di feto morto. Attualmente, nei paesi industrializzati, la nascita di feto morto non è più così frequente, tra le donne con intolleranza al glucosio, come in precedenza. Prima della scoperta di questa nuova classe di diabete, le nascite di feto morto erano circa 4 volte maggiori¹²⁵. La riduzione dei parti con feti morti è dovuta all'azione della terapia insulinica insieme ad un monitoraggio costante¹⁰⁸. In uno studio condotto in

una popolazione costituita per la stragrande maggioranza di donne con GDM, le percentuali di nascita di feto morti erano approssimativamente di 1,4 ogni 1000 nascite¹²⁶. A causa della sua rarità, è difficile valutare la relazione tra parto di feto morto e livello di glucosio oppure tra parto di feto morto e trattamenti. Nell'HAPO solo 130 donne (0,56%) delle 23.316 ha presentato parti di feto morti, 89 dei quali erano fetali e 41 neonatali¹²⁰. Questo quadro non è abbastanza ampio per poter valutare le nascite di feto morti e i livelli di glucosio.

Ipoglicemia nel neonato. Ipoglicemia clinica nei neonati è un'altra complicanza del GDM, ma, relativamente frequente¹¹⁹.

Nell'HAPO¹²⁰, l'ipoglicemia era diagnosticata tramite la somministrazione di glucosio intravenoso, ovvero con <30.6 mg/dl nelle prime 24 h dopo il parto o 45 mg/dl di glucosio dopo le prime 24 ore. Con questi valori, solo 480 su 23,316 donne (2.1%) hanno avuto bambini che presentavano ipoglicemia.

L'ipoglicemia neonatale è determinata dall'oscillazione dei livelli di glucosio materni. Si pensa che l'iperglicemia materna esponga il feto ad elevati livelli di glucosio a cui quest'ultimo risponde incrementando la produzione di insulina (*iperinsulinemia*). Inoltre si pensa che l'iperinsulinemia fetale porti all'iperplasia del tessuto adiposo e del muscolo scheletrico essendo questi tessuti insulino-dipendenti (cioè tessuti che necessitano di insulina per immagazzinare glucosio), con susseguente ipoglicemia neonatale¹²⁷. In ACHOIS (*Australian Carbohydrate Intolerance in Pregnancy*), la prevalenza dell'ipoglicemia era del 7% nelle gestanti con GDM che si erano sottoposte a trattamento, mentre, del 5% nelle gestanti che non si erano sottoposte a trattamento. Nel complesso non vi è una differenza significativa¹²⁸.

Iperbilirubinemia. E' una condizione in cui si verifica l'aumento della bilirubina, sostanza che proviene per l'85% dal catabolismo degli eritrociti, per il 10% da una eritropoiesi inefficace (si ha una distruzione dei globuli rossi a livello midollare), e un 5% proviene dal catabolismo dei precursori di pigmenti eminici quali citocromi e mioglobina. In condizioni fisiologiche in 100 ml di sangue è presente un mg di bilirubina, quindi condizioni di iperbilirubinemia presenteranno valori più alti.

L'iperbilirubinemia colpisce circa l'8,3% delle gestanti.

Si pensa che, l'iperglicemia materna porti, oltre ad una iperinsulinemia fetale, ad una diminuzione della captazione di ossigeno, poiché il sangue ricco di glucosio, essendo

molto viscoso, incontra maggiore resistenza allo scorrimento. In questo modo il feto, per compensare la riduzione di ossigeno, risponderà con l'aumento della produzione eritrocitaria (*eritropoiesi*)¹²⁹.

Ad ogni modo, le condizioni di iperbilirubinemia sono molto frequenti tra le gestanti, e queste non sono sempre associate a alterazioni glicemiche, ma possono essere determinate da altri fattori.

Parto cesareo. Si definisce come espulsione fetale addominale tramite intervento chirurgico.

Il parto cesareo è stato impiegato con successo per ridurre le complicanze associate al GDM, in particolare la distocia delle spalle prima descritta.

Nonostante sia uno degli interventi più frequenti, comporta rischi sia al feto sia alla madre. L'elevato tasso di cesarei tra le donne con GDM può essere interpretato sia come complicanza della patologia, sia come intervento appropriato per prevenire altre complicanze come la distocia della spalla frequente nei feti macrosomici. I parti cesarei sono frequenti in donne con e senza GDM. Nell'HAPO, il 16% si è sottoposta al taglio cesareo in un solo parto, mentre 7.7% si è sottoposta al taglio cesareo per parti¹²⁰.

L'iperglicemia a digiuno, dopo 1 ora e dopo 2 ore da un pasto, aumentava il rischio di parto cesareo come anche disordini ipertensivi materni.

Nello studio del Toronto-Tre-Hospital, donne con GDM sottoposte a trattamento, avevano un tasso di macrosomia più basso rispetto a donne i cui livelli di glucosio non sono stati specificati, ma le gestanti con GDM avevano un rischio di parto cesareo 2 volte più alto¹³⁰.

Un articolo del Cochrane database conclude che, stimolare il travaglio nelle gestanti con GDM alla 38° settimana gestazionale, comporta una riduzione della macrosomia fetale.

Inoltre, dagli studi è emerso che, con questa procedura non aumenta il rischio di taglio cesareo¹³¹. Nelle gestanti con GDM trattato, quindi con livelli glicemici paragonabili a gestanti che non presentano la patologia, è possibile rimandare la data del parto oltre le 38 settimane di gestazione. Il taglio cesareo, di per sé, comporta complicanze quali infezioni, emorragie post-partum e trombosi venose profonde (a tal proposito è consigliato l'uso di calze elastiche), oltre alla necessità di riutilizzarlo nelle gravidanze successive^{132, 133}. I

bambini nati da un parto prematuro o quasi a termine, riscontrano più facilmente insufficienza respiratoria e tachipnea transitoria, e questo si verifica anche se le gestanti con GDM non sono vi sono predisposte, in quanto, il parto cesareo di per sé aumenta il rischio di entrambe le complicanze. Evitare un parto prematuro, e, raggiungere valori di

glucosio ottimali (*euglicemia*), riduce il rischio di riscontrare insufficienza respiratoria e tachipnea transitoria¹³⁴.

Complicanze metaboliche nella prole. L'effetto del GDM sulla salute del feto può essere concettualizzato sulla base dell'ipotesi di Pederson¹³⁵ il quale ha evidenziato che l'esposizione intrauterina a tassi elevati di glucosio, può portare a cambiamenti permanenti nel metabolismo fetale. In gestanti con GDM, il feto, rischia di riscontrare macrosomia, insulino-resistenza e riduzione della secrezione insulinica¹³⁶. A breve termine, l'elevato peso alla nascita conferisce rischi perinatali, quali distocia della spalla ed ipoglicemia infantile. A lungo termine l'alterato metabolismo fetale può essere associato ad una ridotta tolleranza al glucosio durante l'infanzia e l'adolescenza.

Catalano et al, hanno messo a confronto neonati da gestanti con GDM e neonati da gestanti che non presentavano GDM. I primi presentavano livelli di massa grassa maggiori dei secondi, mentre, sempre messo a confronto tra i nati da madri con GDM e nati da madri che non presentavano GDM, il peso alla nascita non era necessariamente elevato¹³⁷.

4.6. Management del Diabete Gestazionale

Il monitoraggio e il trattamento del GDM, richiede la presenza di un'equipe diabetologica che, dopo aver confermato la diagnosi, interviene sin dalla prima visita.

Il primo incontro con l'equipe diabetologica è fondamentale, perché serve a fornire un sostegno psicologico alla paziente che si trova improvvisamente di fronte ad una diagnosi che la preoccupa, per i possibili risvolti negativi che può avere soprattutto nei confronti del feto.

Il team diabetologico ha il compito di rassicurare la paziente e di fornirle informazioni sulla malattia, sulla corretta alimentazione e sui necessari cambiamenti dello stile di vita¹⁰⁰. Il monitoraggio continuerà anche oltre la gravidanza, in quanto il GDM, come descritto in precedenza, aumenta il rischio di riscontrare il Diabete Mellito di tipo 2.

4.6.1. Monitoraggio glicemico

Per monitoraggio glicemico si intende il controllo costante dell'andamento delle glicemie mediante prelievo sanguigno.

L'ADA¹⁰⁷ raccomanda il raggiungimento ed il mantenimento di precisi valori di glicemia basale, dopo una e dopo due ore dal pasto indicate nella tabella 4.6.1.

PERIODO DELLA GIORNATA	GLICEMIA (mg/dl)
Primo mattino a digiuno	60-90
Pre-pranzo	60-105
1h post-pranzo	110-130
2h post-pranzo	110-120
Dalle ore 02:00 alle ore 06:00	60-120

Tabella 4.6.1: Glicemie ottimali nel GDM

Per raggiungere e mantenere questi livelli di glucosio, le gestanti devono monitorare la glicemia costantemente con prelievo glicemico capillare e dosaggio di HbA1c.

Prelievo capillare. È una metodica semplice ed efficace per monitorare quotidianamente la glicemia dalla stessa paziente.

Alle pazienti viene insegnato l'autocontrollo glicemico mediante glucometro che comprende strisce reattive, penna punge dito e dispositivo misuratore per il dosaggio della glicemia a domicilio. L'obiettivo è quello di permettere alla paziente di essere in grado di eseguire correttamente la determinazione della glicemia e di riportare valori glicemici su un apposito diario consegnato assieme al glucometro.

Il mantenimento di uno stretto controllo glicemico è fondamentale per una normale crescita del feto.

Particolare attenzione deve essere posta alle escursioni glicemiche post-prandiali, che sembrano maggiormente influenzare la crescita fetale.

Il monitoraggio glicemico quotidiano può essere effettuato con il metodo a "scacchiera": si tratta di un utile approccio che permette di monitorare i vari momenti della giornata senza far ricorso ad un numero eccessivo di determinazioni glicemiche.; oppure si può ricorrere ad un monitoraggio più frequente della glicemia capillare (prima di ogni pasto e 2 ore dopo ogni pasto).

HbA1c. Effettuando il test dell'HbA1c è possibile stimare la media della glicemia dei 2-3 mesi precedenti. Nelle gestanti con GDM però, l'esame dell'HbA1c viene prescritto 1 volta ogni 4-6 settimane, per monitorare più frequentemente la glicemia media, dato che una iperglicemia costante provoca l'insorgenza delle complicanze materno-fetali prima

descritte. La regolare effettuazione dell'HbA1c permette, infatti, di rilevare in modo tempestivo un allontanamento dall'obiettivo terapeutico.

4.6.2. Monitoraggio materno-fetale

Per monitoraggio materno-fetale, si intende una serie di controlli volti a seguire costantemente la salute della madre e del feto, ed intervenire tempestivamente qualora emergessero anomalie.

A tal proposito vengono eseguiti di versi controlli, quali:

Controllo della pressione arteriosa. Il controllo della pressione arteriosa è fondamentale in quanto, come descritto in precedenza, pazienti affette da GDM presentano un rischio maggiore di sviluppare un'ipertensione gestazionale rispetto alla popolazione generale (17% vs 12%, $p < 0,001$)²⁵⁸.

Controllo settimanale del peso, anch'esso fondamentale in quanto, l'incremento modesto e graduale del peso è correlato ad un buon controllo metabolico.

Monitoraggio fetale. Viene effettuato sottoponendo il feto a diversi controlli che, spesso non sono stati specificatamente approvati dall'ACOG; uno di questi è il *non stress test*. Il non stress test consiste nel monitoraggio esterno della frequenza cardiaca fetale e la valutazione del volume del liquido amniotico²⁵⁹. Se i risultati di tali prove non sono rassicuranti, vengono utilizzati altri test più specifici quali il *profilo biofisico*²⁶⁰, *test di stress da contrazione*²⁶¹, o *Doppler dell'arteria ombelicale*²⁶² che possono slatentizzare situazioni di ipossia fetale.

Le gestanti con GDM non trattate con terapia farmacologica e con valori glicemici ottimali, vengono sottoposte ai test prima citati a partire dalla trentasettesima settimana gestazionale, mentre le pazienti con GDM che presentano complicanze, vengono sottoposte ai test a partire dalla trentaduesima settimana gestazionale.

Un ulteriore controllo è rappresentato dall'*ecografia fetale*, generalmente eseguita per monitorare la crescita fetale, e per diagnosticare eventuali anomalie. La prima ecografia viene effettuata a partire dalla ventottesima settimana gestazionale che spesso corrisponde alla settimana di diagnosi del GDM⁹⁶. Successivamente è possibile effettuare un'ecografia ogni tre settimane, soprattutto in presenza di patologie concomitanti che possono anche influenzare lo sviluppo fetale, come ad esempio i disordini ipertensivi. L'obesità materna limita l'accuratezza di questo test per l'individuazione di eventuali anomalie²⁶³; ad ogni modo, l'ecografia può ridurre la frequenza di distocia di spalla portando ad un travaglio

forzato nel caso in cui la crescita fetale sia superiore al 90° percentile alla trentottesima settimana gestazionale, oppure per una crescita fetale pari a o superiore a 4250 gr²⁶⁴.
Le pazienti con GDM possono anche cominciare un “conto dei calci quotidiani” durante le ultime dieci settimane di gravidanza, con la possibilità di effettuare controlli medici più intensivi nel caso di riduzione dei movimenti fetali . La validità di questa strategia come sostitutiva di un monitoraggio più intensivo, come spiegato precedentemente, è sconosciuta, per cui generalmente si effettua sia l’automonitoraggio materno che il non stress test²⁶⁵.

Capitolo 5

TERAPIA NON FARMACOLOGICA DEL DIABETE

Introduzione alla terapia nel diabete

Obiettivo della terapia anti-diabetica è quello di raggiungere il miglior controllo metabolico possibile e prevenire lo sviluppo e la progressione delle complicanze¹⁵⁹. La terapia anti-diabetica quindi si prefigge il raggiungimento e l'ottimizzazione del controllo metabolico che però deve realizzarsi mediante un approccio di tipo multidisciplinare che coinvolge:

- la terapia non farmacologica (dieta ed esercizio fisico).
- la terapia farmacologica (ipoglicemizzanti orali e insulina).

5.1. Terapia nutrizionale nel diabete

La terapia medica nutrizionale (MNT) è oramai diventata una delle componenti principali della cura del DM2. Infatti, oltre al suo importantissimo ruolo nella prevenzione primaria del DM2, oramai ha assunto importanza anche nella prevenzione secondaria, favorendo il raggiungimento e il mantenimento di un appropriato controllo metabolico, glucidico, lipidico e pressorio, oltre che nella prevenzione terziaria, ritardando lo sviluppo delle complicanze croniche del diabete¹⁶⁰. Aspetto di fondamentale importanza nel programmare la MNT è la considerazione che bisogna avere delle necessità individuali, delle preferenze personali e culturali, e della motivazione del paziente diabetico, per renderlo compliant nel modificare le proprie abitudini alimentari¹⁶⁷. Ovviamente, nella formulazione della dieta per un paziente diabetico bisognerà considerare il paziente come singolo individuo pur mantenendosi entro certi parametri e linee guida^{3,4} che prendono in considerazione non solo il fabbisogno di macronutrienti e di micronutrienti, ma anche altri elementi importanti per la MNT del diabete come la quota di fibre, l'indice e il carico glicemico degli alimenti e l'introito di alcol¹⁶⁸. Sicuramente per tutti i pazienti in sovrappeso è opportuna una dieta ipocalorica tale da favorire il dimagrimento, ricordando quanto importante è il ruolo del grasso viscerale nella patogenesi del diabete (in particolare del DM2)¹⁶¹. Tale obiettivo dovrà essere perseguito mediante una modesta riduzione dell'introito calorico giornaliero di circa 300-500 Kcal.

Per quanto concerne invece l'aspetto qualitativo della dieta è stato visto che il calo ponderale nel breve periodo è attuabile sia attraverso una dieta ipolipidica, sia attraverso

una dieta ipoglicidica, ma anche per mezzo di una dieta ricca in fibre¹⁶⁶. L'attività fisica e la terapia comportamentale risultano essere approcci di enorme utilità nell'ottenimento del calo ponderale e nel mantenimento di quest'ultimo¹⁶⁷. A riguardo dei carboidrati questi non dovranno mai essere inferiori a 130g/die, per fornire glucosio al sistema nervoso ed impedire la gluconeogenesi, e potranno variare tra il 45% al 60% dell'energia totale a seconda del paziente². Importante è anche la fonte alimentare di carboidrati, in quanto attraverso variabili intrinseche (tipo di cibo, tipo di amido, maturazione, tipo di preparazione e grado di elaborazione) ed estrinseche (insulinemia ed insulino-resistenza, glicemia pre-prandiale e distribuzione dei macronutrienti dei pasti), sarà influenzata la glicemia post-prandiale. Il saccarosio e gli altri zuccheri aggiunti (mono- e disaccaridi aggiunti dal produttore negli alimenti), non dovrebbero mai superare il 10% dell'energia totale e in sostituzione del saccarosio potranno essere utilizzati i polioli (sorbitolo, xilitolo, etc.) o dolcificanti non nutritivi e acalorici (aspartame, saccarina, etc.).³

I grassi invece, non dovrebbero superare il 35% delle kcal totali di cui i grassi saturi dovranno rappresentare una quota inferiore al 7-8% , gli acidi grassi monoinsaturi (MUFA) il 10-20% , e gli acidi grassi polinsaturi (PUFA) dovranno essere inferiori 10%, inoltre gli acidi grassi trans dovranno essere evitati e l'introito alimentare di colesterolo giornaliero dovrà essere inferiore ai 200 mg. Tutto questo si traduce nell'utilizzo dell'olio extra vergine d'oliva come fonte lipidica principale, nell'assunzione di almeno 2-3 porzioni di pesce a settimana e nella riduzione del consumo di carne grassa e insaccati.³

Le raccomandazioni nutrizionali sull'introito proteico prevedono che le proteine, in assenza di nefropatie, dovrebbero fornire una quota non superiore al 20% dell'energia totale giornaliera. La quota ottimale non dovrebbe superare 0,8-1 g/die su Kg di peso corporeo. Inoltre, Nelle persone con diabete tipo 2, l'introduzione di proteine può condizionare un aumento della risposta insulinica post-prandiale, senza aumentare la concentrazione del glucosio. Per questa ragione le proteine non devono essere utilizzate per trattare un episodio acuto ipoglicemico o prevenire un'ipoglicemia notturna.³

I micronutrienti nella dieta del paziente diabetico invece dovranno corrispondere a quelle che sono le dosi richieste per la popolazione sana. Infatti, pur essendo giustificati da un maggiore stress ossidativo del paziente con diabete rispetto ad una persona sana, non vi sono delle evidenze che ne giustifichino una integrazione.

Altri elementi sono fondamentali per la formulazione di un'appropriata terapia nutrizionale nel paziente diabetico come l'indice glicemico, definito come l'area incrementale della glicemia in seguito all'ingestione di 25-50g di carboidrati disponibili ed espressa come

percentuale dell'area corrispondente ottenuta dopo l'assunzione di un alimento di riferimento, e il carico glicemico, calcolato come la quantità di carboidrati assunta moltiplicato per l'indice glicemico dell'alimento.

Questi elementi sono importanti soprattutto per la glicemia post-prandiale in quanto è ormai noto che la secrezione insulinica in seguito al pasto è alterata in difetto.^{163, 164}

Inoltre bisognerà prestare attenzione anche all'introito di fibre che secondo le linee guida dovrà essere pari a 40g/die o 20g/1000 Kcal/die.^{2,3} Una dieta ricca di fibre riduce non solo la glicemia, l'assorbimento di lipidi e l'insulinemia ma fornisce anche vitamine e minerali utili. Questo quantitativo di fibre può essere raggiunto attraverso l'introito di almeno 5 porzioni di vegetali e frutta ad alto contenuto di fibre e almeno 4 porzioni di legumi per settimana.¹⁶¹⁻¹⁶⁵

Per quanto riguarda l'alcol invece, un consumo moderato non ha effetti acuti sulla glicemia ed insulinemia se assunto da solo, viceversa può aumentare la glicemia se contemporaneamente sono assunti carboidrati. La dose di alcol massima giornaliera consigliabile è di 10-15 g per le donne e 20-30g per gli uomini³. Dovrebbe, inoltre, essere associato ai pasti in pazienti che utilizzano insulina o secretagoghi, per evitare situazioni di ipoglicemia, mentre dovrebbe essere abolito in pazienti diabetici che presentano storia di alcolismo, epatopatie, pancreatiti, ipertrigliceridemia e neuropatia avanzata.^{3,21}

5.2. Esercizio fisico e diabete

La terapia non farmacologica del diabete si basa principalmente sulla modifica dello stile di vita (attività fisica, dieta, abitudine tabagica). Adeguate modificazioni nello stile di vita esercitano favorevoli effetti su glicemia, pressione arteriosa, BMI, distribuzione del grasso corporeo e livelli circolanti di lipidi e lipoproteine.

Esercizio fisico e prevenzione del diabete. Tre sono gli studi di riferimento che hanno dimostrato l'efficacia degli interventi sullo stile di vita nella prevenzione del diabete tipo 2 e del rischio cardiovascolare associato (Da Qing Study, FDPS, DPP).¹⁶⁹⁻¹⁷¹ Tutti e tre gli studi sono stati condotti su pazienti con alterata tolleranza ai carboidrati (IGT).

L'intervento consisteva nell'induzione di un modesto calo ponderale (5-10% del peso corporeo) ottenuto mediante modifiche nella dieta e/o incremento dell'attività fisica. Lo scopo principale era quello di misurare il tasso di progressione dal IGT al diabete tipo 2 in un periodo variabile (da 3 a 6 anni) di osservazione comparata tra gruppo di intervento e gruppo di controllo.

Nello studio Da Qing ¹⁶⁹ sono stati arruolati 577 cinesi adulti in sovrappeso e con diagnosi di IGT, divisi in maniera random in quattro gruppi: 1) sola dieta, 2) solo esercizio fisico, 3) dieta + esercizio fisico, 4) gruppo di controllo. L'incidenza del diabete nel gruppo di controllo è risultata superiore (67,7%) rispetto a quello dei gruppi di intervento: dieta (31%), attività fisica (42%) e dieta + attività fisica (46%). Curiosamente lo studio Da Qing non è riuscito a dimostrare l'effetto additivo del degli interventi dieta + attività fisica. Nel Finnish Diabetes Prevention Study (FDPS) ¹⁷⁰ 522 soggetti obesi e con IGT sono stati assegnati in maniera random al gruppo di intervento o al gruppo di controllo. Ciascun soggetto appartenente al gruppo di intervento ha ricevuto una consulenza individuale allo scopo di ridurre il peso corporeo del 5% circa mediante consigli dietetici e programmi di attività fisica. L'incidenza del diabete nel gruppo di intervento (23%) è risultata notevolmente minore rispetto a quella registrata nel gruppo di controllo (58%). Il braccio del Diabetes Prevention Program (DPP) ¹⁷¹ che prevedeva l'intervento sullo stile di vita ha visto coinvolti 1079 soggetti con IGT ripartiti in due gruppi (controllo e intervento). L'intervento prevedeva il raggiungimento e mantenimento di un calo ponderale pari ad almeno il 7% del peso corporeo ottenuto mediante lieve restrizione calorica e attività fisica. Il gruppo di intervento ha mostrato una riduzione dell'incidenza di diabete di circa il 58% in meno rispetto al gruppo di controllo. Lo studio DPP ha poi investigato sugli effetti dell'intervento sullo stile di vita, metformina e placebo sui fattori di rischio cardiovascolare (CVD risk). ¹⁷² Il gruppo di intervento sullo stile di vita ha registrato ridotti valori di pressione arteriosa, maggior livello di HDL-colesterolo, ridotti livelli di trigliceridi e ridotti livelli di particelle piccole e dense di LDL-colesterolo rispetto a quanto rilevato negli altri due gruppi (controllo e metformina) dopo circa tre anni di osservazione portando il livello di prevenzione delle modifiche sullo stile di vita al 33% se confrontato con gli altri due gruppi (placebo e metformina). ^{172, 173}

5.2.1. Effetti dell'esercizio fisico sul compenso metabolico nel diabete

Una metanalisi del 2001 ha valutato gli effetti dell'esercizio fisico strutturato e programmato in soggetti con diabete mellito tipo 2. Sono stati confrontati i dati di 14 studi clinici, della durata superiore alle 8 settimane, riguardanti le variazioni sia dell'HbA1c che del peso corporeo in seguito ad esercizio fisico ¹⁷⁴. Sono stati analizzati i risultati di dodici studi sull'attività aerobica e due sull'allenamento di resistenza; sono stati esaminati in totale i dati di 504 soggetti. I livelli di HbA1c risultavano significativamente ridotti nel gruppo "trattato" con esercizio rispetto al gruppo di controllo (7,65 vs. 8,31%).

L'elaborazione dei dati ha confermato che gli effetti benefici dell'esercizio fisico sui valori di HbA1c risultavano indipendenti rispetto agli effetti sul peso corporeo. Gli effetti dell'esercizio fisico sull'HbA1c riportati in questa metanalisi sono rilevanti, ma la mancanza di effetti sul calo ponderale non deve sorprendere. L'attività fisica seguita dai pazienti è stata di tipo aerobico con una durata per singola seduta di 53 minuti per 3-4 sessioni settimanali e per 15 settimane consecutive. Probabilmente la durata dell'intervento non è stata sufficiente a provocare un calo ponderale. Tuttavia in questi studi manca l'analisi della composizione corporea dei singoli pazienti e quindi la mancata perdita di peso potrebbe essere stata compensata da un aumento della massa magra¹⁷⁴.

Successivamente gli stessi autori, sempre attraverso uno studio di metanalisi, hanno valutato eventuali correlazioni tra intensità dell'esercizio fisico (misurato in MET), durata e cambiamenti dell'HbA1c¹⁷⁵. L'attività fisica aerobica era caratterizzata da un consumo massimale di ossigeno (VO₂ max) che variava dal 50 ad oltre il 75%, una intensità pari a 7,5-8,5 MET/ora e una durata di circa 45 minuti. Da questo studio è risultato che l'HbA1c era sensibilmente diminuita, il grasso viscerale valutato con la risonanza magnetica era diminuito del 48% mentre quello sottocutaneo addominale era diminuito del 18%. Questo studio fornisce spiegazioni valide per prescrivere l'esercizio aerobico intenso ai pazienti diabetici di Tipo 2 come strumento di cura. Questa analisi, comunque, è limitata dal fatto che solo uno studio sosteneva di praticare esercizi fisici ad una intensità alta, pari o superiore al 75 del VO₂ max¹⁷⁶. Tale intensità può essere difficile da sostenere o addirittura pericolosa per molte persone diabetiche di tipo 2 fino a poco tempo prima sedentarie.

Un altro studio, durato circa 6 mesi, ha randomizzato 251 pazienti diabetici di Tipo 2 cui è stata fatta svolgere attività fisica pari a circa 135-270 minuti per settimana. Al termine dello studio è stata osservata una diminuzione dello 0,8%, rispetto ai valori iniziali di HbA1C. Anche gli effetti dell'esercizio sul controllo glicemico, sebbene statisticamente e clinicamente significanti, possono essere percepiti come modesti in relazione al tempo e agli sforzi necessari per realizzarli. Dopo tutto, una condizione simile al calo della glicemia può essere ottenuta in molti casi anche attraverso l'uso di farmaci ipoglicemizzanti orali; inoltre gli effetti dell'attività aerobica sui lipidi e sulla pressione sanguigna sono anche relativamente modesti. Tuttavia, ampi studi hanno dimostrato che alti livelli di attività fisica o attività aerobica sono associati ad un significativo abbassamento del rischio cardiovascolare e di morte, in misura molto maggiore rispetto a quello che si può ottenere rispetto ad un farmaco ipoglicemizzante.

Uno studio condotto da Wei et al., tra il 1970 e il 1993, ha preso in esame un sottocampione costituito da 1263 persone su 20000 che nell'Aerobic Center Longitudinal Study hanno subito un dettagliato esame fisico, tra cui un test da sforzo massimale con pedana mobile e monitoraggio ECG, esame fisico, esame del sangue e questionari specifici sulla salute e sullo stile di vita¹⁷⁷. Tra i soggetti diabetici, il 42% era classificato come gruppo a scarsa forma fisica, mentre il restante 58% come media o alta forma fisica. Il 50% dei soggetti diabetici che aveva svolto attività fisica come camminare, jogging, o altre attività aerobiche durante l'arco dei 3 mesi sono stati classificati come "soggetti attivi", mentre il restante 50% come "inattivo". L'attività fisica è stata strutturata in base al periodo, al numero di esercizi, di set, di ripetizioni e di recupero tra le serie. La mortalità nel gruppo di forma fisica classificata come media, è stata inferiore del 60% circa rispetto al gruppo di scarsa forma fisica. Anche dopo pareggiamento per età, ipercolesterolemia, rischio cardiovascolare, ipertensione, ipertrigliceridemia, fumo e livelli basali di glucosio nel sangue, gli uomini con scarsa forma fisica avevano un rischio di mortalità circa 2,2 volte maggiore rispetto ai soggetti con buona o alta forma fisica. Allo stesso modo, nelle persone con diabete che non avevano svolto attività fisica nei 3 mesi precedenti, il rischio di mortalità era 1,8 volte maggiore rispetto ai soggetti che avevano effettuato qualsiasi attività fisica dimostrando che uno scarso allenamento cardiorespiratorio era tra i più forti fattori di rischio di mortalità, pari a fumo, ipertensione, ipercolesterolemia¹⁷⁶. Coerentemente con queste indicazioni, l' U.S Surgeon General consiglia di svolgere almeno 150 minuti settimanali di moderata attività fisica¹⁷⁷. Una relazione di quest'ultima, infatti, raccomanda alla maggior parte delle persone di svolgere 30 minuti di attività fisica di intensità moderata potenzialmente tutti i giorni della settimana. Tuttavia, la maggior parte degli studi clinici, che hanno valutato l'esercizio fisico in persone diabetiche di Tipo 2 hanno utilizzato una frequenza di tre volte alla settimana, e molte persone trovano più facile pianificare un minor numero di sessioni piuttosto che cinque o più a settimana¹⁷⁵. Siccome l'effetto dell'esercizio aerobico sulla sensibilità all'insulina dura dalle 24 alle 72 ore, a seconda della durata e dell'intensità dell'attività, si consiglia di praticare attività fisica con intervalli di recupero non superiori ai 3 giorni¹⁷⁸.

5.2.2. Attività fisica ed effetti benefici sul rischio cardiovascolare nel diabete

L'elevata mortalità dei soggetti affetti da diabete Tipo 2 è attribuita ad accidenti vascolari connessi alla malattia cardiovascolare: infarto, arteriopatia periferica, arteriosclerosi¹⁷⁹. Le

patologie cardiovascolari da diabete negli Stati Uniti sono la sesta causa di morte: basti pensare che solo la cardiopatia ischemica colpisce il 50% dei pazienti¹⁸⁰. La regolare attività fisica corregge alcuni tipici fattori di rischio cardiovascolare, come iperinsulinemia, iperglicemia, iperlipidemia, alterazione della coagulazione del sangue, ipertensione. Ci sono pochi studi in letteratura che hanno dimostrato l'effetto favorevole dell'attività fisica nel ridurre il rischio di malattia cardiovascolare e la mortalità nella popolazione diabetica^{196,197}. Uno studio del 2013 ha esaminato gli effetti dell'attività fisica sull'aumentato rischio cardiovascolare che si accompagna alla malattia diabetica dimostrando che anche modesti livelli di attività fisica possono ridurre, fino ad annullare, l'impatto negativo aggiuntivo della malattia diabetica sul rischio di morte per malattie cardiovascolari¹⁸¹. Lo studio norvegese HUNT ha reclutato tra il 1995 ed il 1997 53.587 pazienti (25.159 uomini e 28.428 donne) chiedendo loro di riferire informazioni circa l'attività fisica praticata nel tempo libero mediante la compilazione di un questionario. Nel questionario i pazienti dovevano riferire quanto tempo a settimana dedicavano ad attività definite leggere, moderate o impegnative, sulla base di definizioni contenute nello stesso, come la presenza di tachipnea. Al termine del follow-up sono stati esaminati le cause di morte dei pazienti deceduti e gli eventi occorsi ai pazienti superstiti. I risultati mostrati in tabella 2 confermano l'aumentato rischio di mortalità cardiovascolare a carico dei pazienti diabetici rispetto alla popolazione generale.

Table 2—HRs for death from cardiovascular disease associated with diabetes

Diabetes status	Men					Women				
	Person-years	Deaths N	HR ^a	HR ^b	95% CI	Person-years	Deaths N	HR ^a	HR ^b	95% CI
No diabetes	292,792	873	1.00	1.00	Reference	337,509	681	1.00	1.00	Reference
Diabetes	6,668	83	1.67	1.72	1.37–2.16	5,908	79	2.04	1.96	1.55–2.50

^aAdjusted for age (as the time scale). ^bAdjusted for age (as the time scale), physical activity level each week (inactive, low, medium, high), smoking status (never, former, current, unknown), alcohol consumption (never, not the last 4 weeks, 1–3 units the last 4 weeks, >4 units the last 4 weeks), education (<10, 10–12, >13 years, unknown), BMI (kg/m²), systolic blood pressure (mmHg), and total serum cholesterol (mmol/L).

Selezionando i pazienti diabetici e confrontandoli con i pazienti non diabetici che avevano dichiarato di essere inattivi, gli autori hanno poi esaminato gli effetti combinati dell'attività fisica e del diabete sul rischio di morte per malattie cardiovascolari. Esaminando i risultati (tabella 3), si osserva come livelli sempre aumentati di attività fisica possono ridurre progressivamente il rischio di morte per malattia cardiovascolare nei diabetici portandoli agli stessi livelli di rischio dei pazienti non diabetici e inattivi.

Table 3—The combined effect of diabetes and physical activity on risk of death from cardiovascular disease

Physical activity	No diabetes				Diabetes			
	Person-years	Deaths N	HR (95% CI) ^a	P _{trend} ^b	Person-years	Deaths N	HR (95% CI) ^a	P _{trend} ^b
Inactive	35,056	215	1.00 (Reference)	—	1,102	33	2.81 (1.93–4.07)	—
Light activity								
<1 h	48,182	153	1.04 (0.84–1.28)	—	997	19	2.81 (1.75–4.51)	—
1–2 h	62,459	192	0.86 (0.71–1.05)	—	1,438	15	1.07 (0.63–1.81)	—
≥3 h	36,220	172	0.78 (0.63–0.96)	0.007	1,055	11	0.89 (0.48–1.63)	<0.001
Total activity ^c								
Low	200,260	648	0.92 (0.78–1.07)	—	2,212	78	1.77 (1.36–2.30)	—
Medium	213,450	507	0.74 (0.63–0.87)	—	4,796	38	1.04 (0.73–1.47)	—
High	181,546	184	0.66 (0.53–0.81)	<0.001	2,387	13	0.91 (0.51–1.60)	<0.001

^aAdjusted for age (as the time scale), sex (male, female), smoking status (never, former, current, unknown), alcohol consumption (0, 1, 2–3, ≥4 times last month, total abstainer, unknown), education (<10, 10–12, >13 years, unknown), BMI (kg/m²), systolic blood pressure (mmHg), and total serum cholesterol (mmol/L). ^bTest for linear trend across categories of physical activity. ^cTotal activity level defined as inactive (no light or hard activity), low (<3 h light and/or <1 h hard activity), medium (≥3 h light and/or <1 h hard activity), and high (any light and >1 h hard activity).

Questi risultati hanno portato gli autori alla conclusione che anche modesti livelli di attività fisica possono annullare l'influenza che la malattia diabetica esercita sul rischio di morte per malattie cardiovascolari.

Riduzione della massa corporea. Gli effetti dell'esercizio fisico sulla riduzione della massa corporea sono stati studiati e quantificati attraverso studi in cui si sono ottenute riduzioni modeste del grasso corporeo (in media del 15%)¹⁸¹. Il solo esercizio fisico, senza dieta e restrizione calorica, tende a produrre solo modeste perdite di peso pari a circa 2 Kg, mentre programmi integrati di attività fisica e dieta possono portare ad un calo ponderale dai 9 ai 13.6 Kg dopo 20 settimane, con mantenimento del 60% del peso perso per oltre un anno. La perdita di peso nelle persone obese che praticano esclusivamente attività motoria è spesso esigua anche perché esse trovano difficoltà nello svolgere una quantità tale di esercizio fisico da creare un deficit di energia, ed è relativamente semplice controbilanciare l'energia spesa attraverso l'esercizio con l'assunzione di cibo¹⁸². Tuttavia, in un studio randomizzato, si è osservato che un elevato volume di esercizio aerobico (>700 Kcal/giorno), causa una perdita di peso simile a quella che si osserva con la restrizione calorica. Inoltre la perdita di peso indotta dall'esercizio comporta un aumento della sensibilità insulinica superiore a quella ottenuta dalla restrizione calorica¹⁸³. Il volume ottimale di esercizio per ottenere rapidamente il maggior calo di peso è probabilmente molto maggiore rispetto al volume necessario per migliorare il controllo glicemico e la funzionalità cardiovascolare. Nel Registro Nazionale di controllo del peso, uno studio su persone che hanno perso almeno 13,6 Kg e mantenuto il peso perso per almeno un anno, la media del dispendio energetico è stata di 2.545 Kcal/settimana per le donne, e di 3.293 Kcal/settimana per gli uomini¹⁸⁴. Questi dati corrispondono a circa 7 ore a settimana di

esercizio fisico di moderata intensità; allo stesso modo una grande quantità di esercizio fisico è stato associato al mantenimento a lungo termine della perdita di peso.

Controllo dei valori pressori ed effetti cardiovascolari. L'esercizio fisico aerobico ha un effetto favorevole sull'ipertensione e sulla funzionalità cardiovascolare¹⁸⁵, con riduzione della pressione sistolica (in media 5,6 mmHg) e diastolica (in media 5,5 mmHg). Gli effetti dell'esercizio sulla struttura e funzione vascolare (compresa la disfunzione endoteliale e l'elasticità vascolare) associati al diabete Tipo 2 non sono ancora molto chiari. Infatti, un primo studio condotto su 59 persone diabetiche, durato più di 8 settimane, caratterizzato da allenamenti aerobici della durata di circa 60 minuti per 3-4 volte settimanali e un VO₂max (massimo consumo di ossigeno) compreso tra il 70 e l'80% ha evidenziato un miglioramento microvascolare, nell'eiezione ventricolare sinistra, e nel volume ventricolare sinistro, mentre un secondo studio, eseguito senza gruppo di controllo senza esercizio, non ha mostrato alcun effetto sulla funzione endoteliale nei pazienti con diabete tipo 2 con grave scompenso cardiaco, in cui l'intervento è durato solo 4 settimane¹⁸⁶. In studi sperimentali su animali, è stato osservato che un'attività fisica di resistenza (ad esempio sul tapis roulant), svolta per 5 giorni alla settimana, per circa 8/10 settimane, con una durata di circa 20-30 minuti ripristina la funzione e la performance miocardica, con una diminuzione del rischio di ischemia¹⁸⁷.

Riduzione della lipidemia. L'attività motoria influisce positivamente anche sulla concentrazione plasmatica di lipidi con effetti anti-aterogeni: riduzione dei trigliceridi e delle principali lipoproteine che li veicolano (VLDL), lievi riduzioni della colesterolemia totale, aumento delle HDL, lieve riduzione delle LDL (più marcata quando all'esercizio si associa un calo ponderale). Più precisamente sono stati riscontrati un aumento del 4,6 % del colesterolo HDL, la riduzione dei trigliceridi plasmatici e la diminuzione del 3,7% del colesterolo LDL, ed è stata dimostrata inoltre la correlazione tra attività aerobica, aumento della produzione di lipoproteine plasmatiche e riduzione del numero di apolipoproteine B. L'esercizio di tipo anaerobico, invece, non sembra in grado di determinare alcuna modificazione o addirittura pare indurre alcune variazioni sfavorevoli: riduzione del colesterolo HDL, in particolare della sottofrazione HDL2¹⁸⁸.

5.2.3. Valutazione dell'intensità e della tipologia dell'esercizio fisico

L'*attività fisica* è definita come movimento corporeo prodotto dalla contrazione di muscoli scheletrici che richiede una spesa energetica in eccesso rispetto alla spesa energetica a riposo. Si tratta principalmente di attività quotidiane che comportano il movimento del

corpo, come camminare, andare in bicicletta, salire le scale, svolgere i lavori di casa, fare la spesa, molte delle quali rappresentano una componente secondaria della nostra routine¹⁹⁰.

L'*esercizio fisico*, è un sottogruppo dell'attività fisica e si intendono movimenti ripetitivi, programmati e strutturati specificamente destinati al miglioramento della salute¹⁹¹ e della forma fisica¹⁹².

L'*esercizio aerobico* consiste in movimenti ritmici, ripetuti e continui degli stessi grandi gruppi muscolari per almeno 10 minuti.

L'*esercizio contro resistenza* consiste in attività che utilizzano la forza muscolare per muovere un peso o lavorare contro un carico che offre resistenza.

Per *forma fisica* invece, si intendono una serie di attributi, modificabili naturalmente con l'allenamento, come la resistenza e la forza, capacità strettamente correlate alla pratica dell'attività fisica¹⁹³.

Questionario ed intervista. Il questionario è un modulo contenente domande che indagano sul tipo, la frequenza, l'intensità e la durata delle attività fisiche abituali, che il soggetto in esame è chiamato a compilare. Nell'intervista, invece, le domande sono poste da un operatore. Il periodo investigato può andare da pochi giorni, a qualche mese, fino all'intero anno precedente. Le domande scelte per il questionario o l'intervista saranno condizionate dallo scopo dell'indagine (ovvero dal tipo di attività oggetto dello studio) e dalla popolazione in esame. Come nel caso dell'osservazione e del diario, si potrà poi risalire al dispendio energetico totale mediante tabelle di classificazione del costo energetico delle varie attività. In linea generale, la metodica del questionario/intervista è la più adatta per lo studio di grandi popolazioni. In effetti essa è poco costosa ed eseguibile di solito in pochi minuti, e non interferisce con le attività del soggetto in esame. D'altra parte, per ottenere risultati attendibili, occorre che il questionario o l'intervista siano stati concepiti specificamente per la popolazione in esame o per popolazioni di età, lingua, ambiente socio-culturale e patologia sovrapponibili. Ad esempio, una popolazione di età medio-avanzata può essere meglio valutabile per mezzo di un'intervista che non di un questionario, con il quale non esiste la possibilità di chiedere chiarimenti riguardo ad eventuali dubbi sulle domande poste. Inoltre, l'attendibilità dei risultati del questionario dipendono dall'accuratezza con cui viene compilato dal soggetto. Ancora, in una popolazione anziana le attività del tempo libero saranno verosimilmente più rappresentate nell'arco della giornata rispetto a quelle lavorative, e dovranno quindi essere indagate più nel dettaglio. Infine, l'uso di tabelle di classificazione del costo energetico delle attività ottenute abitualmente da gruppi di giovani adulti e/o adulti di mezza età possono mal

adattarsi a popolazioni di età più avanzata. Un esempio di questionario utilizzato a livello internazionale per ottenere stime comparabili di attività fisica è l'International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)¹⁹⁸ del quale esistono due versioni: la versione breve, adatta nei sistemi di sorveglianza nazionali e regionali e la versione estesa, che fornisce informazioni più dettagliate spesso richieste nel lavoro di ricerca o per scopi di valutazione.

Osservazione. Questa metodica è basata sull'osservazione diretta (o sulla ripresa filmata) delle attività fisiche del soggetto in esame. L'osservatore deve annotare il tipo, la durata, l'intensità e la frequenza di esecuzione delle attività osservate, il cui dispendio energetico sarà poi ricavato da apposite tabelle di classificazione del costo energetico delle varie attività umane. Si tratta di una metodica dispendiosa, specie se è prevista la presenza di un osservatore per ogni soggetto in esame, e quindi applicabile solo per brevi periodi di tempo che possono non rappresentare adeguatamente il livello di attività fisica abituale. Nella metodica dell'osservazione diretta rientra il *Diario* che consiste nella registrazione periodica delle proprie attività in termini di tipo, durata, intensità e frequenza, eseguita dal soggetto in esame per un periodo di durata variabile (da poche ore a qualche giorno). Il dispendio energetico complessivo è quindi calcolato, come per l'osservazione, sulla base di tabelle di classificazione del costo energetico delle attività umane.

Il metodo è poco costoso ed applicabile contemporaneamente a più soggetti, anche se l'analisi dei dati raccolti diviene sempre più costosa in termini economici e di tempo al crescere della numerosità della popolazione di studio. Per un'accurata compilazione del diario è cruciale la disponibilità del soggetto in esame ad eseguire una registrazione la più fedele possibile delle proprie attività, che diverrà tanto più gravosa quanto più lungo sarà il periodo di osservazione.

Metodi biomeccanici. Si utilizzano strumenti che permettono di misurare oggettivamente alcuni elementi correlati all'attività fisica; es., podometro, accelerometro, sensore di movimento.

Metodi medico-sportivi. Queste metodiche consistono nella misurazione di variabili fisiologiche notoriamente correlate con il livello di attività fisica del soggetto in esame, quali ventilazione, temperatura corporea, pressione arteriosa e frequenza cardiaca.

5.3. Terapia non farmacologica del DM tipo 1

5.3.1. Dieta e DM tipo 1

Il diabete di tipo 1 è caratterizzato da un rischio cardiovascolare molto elevato: le complicanze cardiovascolari sono la principale causa di morbidità e circa i due terzi della popolazione diabetica muoiono per malattia cardiovascolare ¹⁹⁹. È necessario, dunque, che tutte le strategie possibili siano utilizzate per cercare di ridurre l'entità di tale rischio. Naturalmente, anche la terapia nutrizionale, per essere veramente efficace, deve tendere a tale riduzione ed, infatti, le più recenti raccomandazioni nutrizionali ²⁰⁰ per il trattamento del paziente diabetico sono state formulate proprio tenendo conto che il primo obiettivo da raggiungere è la riduzione dell'incidenza delle complicanze macrovascolari. Per raggiungere tale obiettivo, naturalmente, è necessario ottenere un ottimale controllo non solo della glicemia (sia a digiuno che post-prandiale), ma anche di tutti gli altri fattori di rischio, sia "classici" che "emergenti" (aumento della pressione arteriosa, alterazioni lipidiche a digiuno e post-prandiali tipiche del diabete, insulino-resistenza, alterazioni dello stato trombotico, stress ossidativo, infiammazione) che, tutti insieme, contribuiscono all'aumento del rischio cardiovascolare.

Il tipo di alimentazione dei pazienti diabetici di tipo 1 in terapia insulinica deve basarsi sui principi fin qui discussi. Naturalmente, è necessario tener presente alcune particolarità, in primis l'integrazione del trattamento insulinico con il loro stile di vita, di cui le abitudini alimentari sono parte integrante. In tale integrazione la relazione tra carboidrati, sia per la loro qualità che per la loro quantità, e la terapia insulinica è, senz'altro, l'elemento fondamentale, mentre il possibile effetto degli altri nutrienti, grassi e proteine, sembra essere molto marginale e molto probabilmente senza ricadute cliniche. Infatti, per quanto riguarda i grassi, è stato dimostrato che essi, indipendentemente dal tipo, hanno una certa influenza sullo svuotamento gastrico, ritardandolo, per cui questo potrebbe far pensare alla necessità di modifica nel tempo di somministrazione insulinica ²⁰¹. Allo stesso tempo, però, è da sottolineare che un aumento di olio di oliva, da 12 g a 36 g, in un esperimento in acuto in diabetici tipo 1, non ha indotto alcuna modifica della glicemia, per cui è da considerare che il possibile effetto sullo svuotamento gastrico non abbia ricadute cliniche ²⁰².

Per quanto riguarda l'alcool, moderate quantità possono aumentare l'effetto ipoglicemizzante dell'insulina esogena, specie a digiuno per inibizione della gluconeogenesi epatica per cui si raccomanda la sua assunzione durante i pasti e non a digiuno.

La dieta in tutti i diabetici deve tendere, in primis, alla prevenzione delle malattie cardiovascolari. Sicuramente, la dieta nel diabetico di tipo 1 pone dei problemi particolari riguardanti essenzialmente la relazione tra dose di insulina pre-prandiale e carboidrati. Nella comune pratica clinica, nell'ambito di tale relazione si tiene conto solo della quantità dei carboidrati, mentre, ormai, è abbastanza accurata l'importanza anche della qualità degli stessi. Per poter arrivare ad un algoritmo che tenga conto anche del diverso tipo di carboidrati, è necessario avere a disposizione studi effettuati in condizioni di vita normali e che utilizzino la maggior varietà possibile di alimenti ricchi in carboidrati e con diverso indice glicemico, inseriti nell'ambito di pasti regolari. Nell'esecuzione di questi studi e nella costruzione di questi nuovi algoritmi potrebbe essere utile considerare il cosiddetto carico glicemico del pasto. Il carico glicemico, dato dal prodotto tra quantità e qualità dei carboidrati, tiene conto di entrambi i parametri.

Infine, bisogna considerare la presenza di sovrappeso ed obesità che sta aumentando nei diabetici di tipo 1, maggiore cautela si dovrebbe porre nella liberalizzazione dei carboidrati e nell'adeguamento della dose di insulina in base al loro aumento perché questo si traduce, senz'altro, in buon controllo della glicemia post-prandiale, ma può portare, a lungo andare, ad un aumento progressivo del peso corporeo, effetto sicuramente non desiderabile.

5.3.2. Esercizio Fisico e Diabete Mellito Tipo 1

Le attività consigliate sono tutte quelle aerobiche pure o prevalentemente aerobiche con la raccomandazione di evitare un impegno agonistico per durate superiori all'ora perché, con i metodi di rilevazione della glicemia attuali, esso è difficilmente compatibile con la necessità di monitorare la glicemia. Gli sport sconsigliati sono quelli anaerobici o prevalentemente anaerobici caratterizzati da esercizi di tipo isometrico (di forza), gli sport da combattimento con contatto fisico e nei pazienti affetti da retinopatia diabetica le attività che comportano frequenti scuotimenti del capo come la corsa in discesa e la mountain bike. Non consigliati sono anche gli sport che richiedono una particolare

vigilanza e/o prontezza di riflessi. In questi casi, una possibile ipoglicemia potrebbe mettere a rischio la vita del paziente o di altre persone. In particolare, viene fortemente sconsigliata l'immersione subacquea perché richiede dei tempi obbligati per l'emersione che non sono compatibili con la gestione della crisi ipoglicemica. Per quanto riguarda l'intensità a cui svolgere l'esercizio fisico, trattandosi di soggetti giovani, spesso già dediti ad attività agonistiche, si propone un range compreso tra 40 e 80% della VO_2 massima. È consigliabile l'uso del cardiofrequenzimetro che consente la misurazione istantanea della frequenza cardiaca e di fissare degli allarmi acustici se la frequenza prestabilita viene superata. La durata dell'esercizio, fatto salvo il riscaldamento ed il defaticamento, viene proposta dai 30 ai 60 minuti. È possibile anche una durata maggiore ma il paziente deve controllare dopo un'ora dall'inizio dell'esercizio fisico la glicemia per decidere sull'opportunità o meno di assumere carboidrati. Le precauzioni specifiche per i pazienti diabetici riguardano la cura del piede, l'uso di calzature idonee e il monitoraggio glicemico. Il momento ottimale per incominciare la seduta di esercizio fisico è 2 ore dopo la somministrazione di un analogo ad azione pronta o 3-4 ore dopo la somministrazione di insulina umana regolare. Il controllo della glicemia prima di iniziare la seduta è indispensabile. Se la glicemia è inferiore a 150 mg/dl è consigliata l'assunzione di 20-50 g di carboidrati (anche mono- disaccaridi) in base all'intensità della seduta. Se l'esercizio si protrae per più di 1 ora è necessaria una breve interruzione per ricontrollare la glicemia perché spesso è necessario ripetere l'assunzione dei carboidrati. Se, prima dell'esercizio, la glicemia supera i 250 mg/dl è probabile che il paziente sia criticamente sottoinsulinizzato o che abbia assunto un eccessivo carico di carboidrati. Nel primo caso è opportuno rimandare la seduta. Nel dubbio, si consiglia di eseguire un test per la ricerca di corpi chetonici nelle urine, di iniziare l'allenamento solo se la chetonuria è assente, di controllare dopo 40 minuti l'andamento della glicemia e di prevenire accuratamente la disidratazione. Per la dieta valgono i suggerimenti dietetici generali per gli sportivi che praticano sport aerobici con il consiglio specifico per i diabetici di contenere l'introito proteico sempre sotto al 15% delle calorie totali, meglio ancora tra il 10 ed il 12 % (0,8 g/kg di peso).

5.3.2.1. Effetti benefici sul compenso metabolico

E' stato dimostrato da diversi studi epidemiologici che la pratica regolare dell'esercizio fisico di tipo aerobico si associa ad una significativa riduzione del rischio di mortalità per

tutte le cause, di mortalità coronarica e per alcune neoplasie. Nei pazienti diabetici di tipo 1 i benefici dell'esercizio fisico sono gli stessi dei soggetti non-diabetici.

Studi clinici e sperimentali hanno dimostrato i benefici dell'attività fisica nei soggetti con diabete mellito tipo 1: il miglioramento della sensibilità all'insulina, con conseguente riduzione delle dosi di insulina e l'attenuazione delle disfunzioni autonome e delle malattie cardiovascolari, effetti positivi sul controllo glicemico, sul profilo lipidico, sulla funzionalità renale, cardiovascolare e sul sistema nervoso autonomo.

L'allenamento determina una migliore efficienza dell'insulina, specialmente nel muscolo scheletrico. Attraverso un adeguato programma d'allenamento è più facile controllare gli effetti benefici che l'attività fisica procura sui valori glicemici in questi soggetti con diabete mellito di tipo 1. Gli effetti benefici sono indotti da un allenamento fisico aerobico che a livello organico comporta parecchi adattamenti fisiologici: ci sarà una maggiore densità capillare, maggiore espressione e traslocazione dei GLUT4 verso la membrana plasmatica, un aumento delle fibre muscolari più sensibili all'azione dell'insulina, eventuali modifiche nella composizione delle proteine fosfolipidiche sul sarcolemma, un aumento dell'attività degli enzimi glicolitici e ossidativi e un aumento dell'utilizzo del glicogeno muscolare²⁰³⁻²⁰⁵. Nonostante non sia stato universalmente provato un miglioramento del controllo glicemico, la riduzione della resistenza all'insulina indotta da allenamento fisico appropriato²⁰⁶ può promuovere altri effetti benefici, sia sul sistema cardiovascolare che sul profilo lipidico, riducendo in tal modo la morbilità e la mortalità in questa popolazione. Per ottenere questi vantaggi, i soggetti con diabete di tipo 1 richiedono adeguamenti delle dosi di insulina, in vista del miglioramento della sensibilità a questo ormone prodotto dall'attività fisica.

Il controllo glicemico è il fattore principale che interferisce sulla concentrazione dei lipidi in pazienti con diabete mellito. In presenza di un controllo glicemico non ottimale, i soggetti con diabete mellito tipo 1 presentano livelli più elevati di trigliceridi rispetto ai non diabetici²⁰⁷. In contrapposizione è stato condotto uno studio da Khawali et al.²⁰⁸ che ha dimostrato un miglioramento del profilo lipidico, indipendentemente dal miglioramento o meno del controllo glicemico, in adolescenti con diabete di tipo 1 che hanno aderito ad un programma dietetico e uno di allenamento.

Altri studi hanno mostrato un miglioramento del profilo lipidico dopo allenamento fisico (da pochi giorni a tre mesi) in soggetti con diabete di tipo 1, inclusa la riduzione dei livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi e un aumento del colesterolo HDL^{209,210}. Tuttavia, altre ricerche mostrano una riduzione²¹¹ o un mantenimento²¹⁰ dei livelli

di lipoproteina ad alta densità LP(a), che è considerato un fattore di rischio cardiovascolare, dopo un periodo di condizionamento fisico in pazienti con diabete di tipo 1. Insieme, questi risultati sembrano dimostrare i benefici dell'allenamento fisico sul profilo lipidico in questi soggetti, suggerendo che questo approccio non farmacologico rappresenta una terapia alternativa supplementare che può essere presa in considerazione in questa popolazione.

E' noto che l'aumento dell'escrezione urinaria di albumina è un indicatore precoce della nefropatia diabetica ²¹². L'esercizio fisico aumenta notevolmente l'escrezione urinaria di albumina, aumentando la pressione capillare glomerulare e di conseguenza, la filtrazione di albumina dalla membrana basale glomerulare ²¹³. Questa risposta fisiologica di aumento di albuminuria ha sollevato l'ipotesi che una risposta albuminurica esagerata sia da considerarsi come un indicatore della nefropatia diabetica precoce ²¹⁴. Un ruolo importante lo riveste il carico di lavoro che viene utilizzato durante l'allenamento fisico che potrebbe alterare i valori di albumina. Sono stati confrontati individui con e senza diabete, i quali dopo uno stress fisico sub-massimale hanno avuto un'escrezione urinaria di albumina, dopodiché si sono evidenziate le differenze tra questi due gruppi di individui ²¹⁵. Non è ancora noto l'effetto a lungo termine dell'allenamento fisico sulla escrezione urinaria di albumina in pazienti con e senza diabete.

L'allenamento fisico è stato riconosciuto come un mezzo per aumentare le difese antiossidanti e ridurre lo stress ossidativo ²¹⁶, nonché migliorare il profilo lipidico e i livelli di pressione arteriosa ²¹⁷, suggerendo benefici meccanismi che potrebbero agire nel ridurre le lesioni renali. Recenti studi hanno dimostrato che l'allenamento fisico di 10 settimane sul tapis roulant ha ridotto la poliuria e la glicosuria in pazienti con diabete mellito, senza, tuttavia, ridurre in modo significativo la proteinuria. Questi dati suggeriscono che l'allenamento fisico aerobico migliora il profilo metabolico, tuttavia non promuove importanti vantaggi nella nefropatia diabetica quando questo viene valutato dalla proteinuria ²¹⁸.

La presenza di nefropatia è un preannunciatore chiave delle malattie cardiovascolari nei pazienti con diabete di tipo 1 ²¹⁹. In questi pazienti il valore di microalbuminuria aumenta di otto volte l'incidenza della malattia dell'arteria coronaria e di tre volte il rischio di morte cardiovascolare ²²⁰. La prevalenza di disfunzioni autonome del cuore in individui con diabete è elevata; c'è una riduzione della variabilità della frequenza cardiaca e una drastica diminuzione dei riflessi ²²¹. Howorka et al ²²² hanno dimostrato che 12 settimane di esercizi sulla bicicletta ergometrica ha comportato un aumento nella variabilità della

frequenza cardiaca negli individui presi in esame con diabete tipo 1 e senza. Tuttavia questo vantaggio non è stato evidenziato in soggetti con diabete di tipo 1 con grave nefropatia.

Valutare la sensibilità dei pressocettori è un'eccellente misura della funzione cardiaca. I pressocettori si trovano principalmente nell'aorta e nel seno carotideo e hanno funzione di controllo della pressione sanguigna a breve termine. Pertanto, la funzione dei pressocettori potrebbe fungere da elemento fondamentale per esaminare le modifiche sulla funzione cardiovascolare. Uno studio di Rovere et al²²³ ha dimostrato che gli individui post infarto che hanno seguito un mese di allenamento fisico aerobico, hanno migliorato, dopo questo periodo, la sensibilità dei pressocettori. Sugli esseri umani ed anche sui topi è stato dimostrato che il diabete mellito attenua la sensibilità di pressocettori²²⁴.

In soggetti ipertesi, l'allenamento fisico aerobico ha portato ad una riduzione dei livelli di pressione nel periodo di riposo²²⁵. Tuttavia, alcuni studi hanno valutato gli effetti dell'allenamento fisico in associazione con diabete mellito e ipertensione. Lehmann et al hanno dimostrato che i pazienti con diabete di tipo 1, con pressione arteriosa uguale, che hanno seguito un programma di esercizio aerobico per 3 mesi, hanno presentato un miglioramento del VO₂ max, una riduzione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, un miglioramento del profilo lipidico.

In conclusione possiamo affermare che i benefici fisiologici ottenuti attraverso un adeguato programma d'allenamento fisico dipendono dalla predominante componente aerobica dell'attività fisica e dell'esecuzione di esercizi statici o dinamici. In questo modo, i dati ottenuti sembrano dimostrare che gli individui con diabete mellito di tipo 1 allenati, specialmente con gli esercizi aerobici e dinamici, tendono a presentare un'attenuazione delle malattie metaboliche, dei disturbi cardiovascolari dopo un programma di condizionamento^{226, 227}. Tuttavia, gli effetti di un allenamento di forza nei diabetici di tipo 1 rimangono poco chiari.

In maniera quasi continua al programma d'allenamento, si possono notare effetti benefici sui muscoli scheletrici, quali aumento della forza muscolare e aumento della densità ossea.

5.3.2.2. Studi clinici

In letteratura esistono diversi studi clinici che hanno valutato gli effetti metabolici dell'esercizio fisico nei soggetti con diabete mellito di tipo 1. In uno studio clinico

condotto da Woo et al. si sono prese in considerazione le attività degli enzimi antiossidanti e la loro azione nei confronti del DNA. Sono stati esaminati un gruppo di bambini con diabete mellito di tipo 1 e uno senza patologia diabetica. Entrambi i gruppi hanno partecipato ad un programma d'allenamento della durata di 12 settimane.

Gli obiettivi di questo studio sono stati quelli di valutare gli effetti che un esercizio fisico di bassa intensità (non rischioso per i bambini con diabete di tipo 1), comporta sulle attività degli enzimi antiossidanti e sui vari stress ossidativi a livello del DNA.

Sono stati esaminati altri parametri: massimo consumo di O₂, composizione corporea, profilo lipidico, emoglobina glicosilata (HbA1c), lipoproteina a bassa densità ossidata (ox-LDL), 8-idrossi-2-deossiguanosina, superossido dismutasi (SOD) e glutatione perossidasi (GPx).

Nei bambini diabetici i valori di pressione diastolica e di HbA1c risultavano, all'inizio del programma, più alti rispetto a quelli dei soggetti non diabetici ($p < 0,05$), mentre il livello GPx risultava inferiore. Il valore più alto di danno al DNA indotto dall'allenamento è stato più evidente nei pazienti con diabete mellito tipo 1 rispetto ai soggetti non diabetici ($p < 0,05$). Con l'esercizio fisico c'è stato un miglioramento sia dei livelli di SOD, sia quelli di GPX.

Anche se il programma d'allenamento ha aumentato l'attività degli enzimi antiossidanti, i risultati dello studio dimostrano che un allenamento con esercizi aerobici eseguiti a bassa intensità nell'arco di 12 settimane può accelerare gli effetti delle capacità di difesa degli enzimi antiossidanti nei bambini con diabete di tipo 1.²²⁸

In un altro studio condotto da Jimenez et al. sono stati esaminati gli effetti acuti di un esercizio fisico di resistenza sulla sensibilità insulinica in soggetti con diabete mellito di tipo 1.

All'inizio e alla fine dello studio sono state misurate due variabili indipendenti: il gruppo (cioè sono stati effettuati controlli su un gruppo di soggetti allenati e su uno di soggetti non allenati) e il tempo (cioè è stato fatto un controllo prima dell'allenamento e 12-36 h dopo l'allenamento).

Sono stati presi in esame 14 soggetti fisicamente attivi (11 uomini e 3 donne) con diabete mellito tipo 1. Sono state fatte eseguire 5 serie da 6 ripetizioni di esercizi faticosi (80% 1-RM-ripetizione massimale) a livello del quadricipite, mentre l'altro gruppo effettuava le attività della vita quotidiana.

La sensibilità dei tessuti verso l'insulina è stata valutata con la tecnica del "clamp euglicemico-iperinsulinemico" prima dell'allenamento e 12-36 h dopo allenamento. I

valori della sensibilità insulinica non erano significativamente diversi tra il gruppo allenato e quello non allenato, ($P = 0,92$) così come non erano molto differenti i valori considerando il tempo ($P = 0,67$). Quindi si è concluso che un singolo periodo di allenamento di resistenza non altera la sensibilità dell' insulina nelle persone con diabete di tipo 1 ²²⁹.

Una ricerca effettuata da Ruell et al. ha studiato invece gli effetti che un allenamento di velocità può indurre sulla regolazione del potassio a livello renale e sulla regolazione di potassio, sodio e ATP nel muscolo in soggetti con diabete mellito tipo 1, confrontandoli con soggetti non diabetici. Otto soggetti con diabete di tipo 1 e 7 non diabetici hanno seguito un programma di allenamento di 7 settimane sul ciclismo di velocità.

Sono stati eseguiti prelievi di sangue venoso a riposo, durante l'esercizio fisico e durante il recupero, e sono state misurate le varie concentrazioni di glucosio, potassio e sodio nel plasma sanguigno, così come i livelli di insulina, glucagone e catecolamine. E' stata anche eseguita una biopsia sul vasto laterale prima e dopo l'allenamento e anche in questo caso sono state analizzate le concentrazioni di potassio, sodio e ATP. Prima e durante l'allenamento, le concentrazioni di sodio, potassio e ATP nel plasma erano simili sia nei soggetti diabetici che in quelli non diabetici. Dopo 60 minuti di recupero nei soggetti diabetici, le concentrazioni plasmatiche di potassio, glucosio, glucagone e insulina erano più elevate rispetto ai non diabetici, mentre la concentrazione di sodio era inferiore rispetto agli stessi.

Questo studio dimostra che i soggetti con diabete mellito tipo 1 possono tranquillamente svolgere un allenamento fisico intenso rispettando le concentrazioni di potassio, tuttavia la concentrazione di questo valore dipenderà da una adeguata somministrazione di insulina durante il recupero. In secondo luogo, l'allenamento di velocità migliora la regolazione del potassio durante l'esercizio fisico intenso in entrambe i gruppi presi in esame, ma la mancanza di correlazione tra il contenuto di potassio nel plasma e quello di sodio, potassio e ATP nei diabetici, può indicare compromissione di meccanismi differenti che controllano la concentrazione del potassio ²³⁰.

Altro interessante studio è stato condotto da Mosher et al. Obiettivo primario di questa ricerca è stato quello di testare gli effetti che un allenamento aerobico "a circuito" è in grado di portare all'apparato cardiorespiratorio, all'apparato muscolare, alla regolazione del glucosio, alla concentrazione dei livelli di lipidi. Sono stati esaminati 10 adolescenti di sesso maschile con diabete mellito tipo 1 e 10 adolescenti non diabetici. Entrambi i gruppi eseguivano 3 volte alla settimana per 12 settimane, un allenamento comprendente esercizi

misti di resistenza e forza. Solo un soggetto con diabete ha mostrato sintomi di ipoglicemia dopo una sessione d'allenamento. In entrambi i gruppi è stato rilevato un miglioramento della resistenza cardiorespiratoria ($p < 0,05$), inoltre sia in soggetti con diabete che in soggetti non diabetici c'è stata una riduzione in percentuale di grasso corporeo ($p < 0,05$ e $0,001$, rispettivamente). Nei soggetti diabetici si è avuto un miglioramento della forza muscolare. I livelli plasmatici di glucosio a digiuno per tutti i soggetti è rimasta invariata, ma l'emoglobina glicosilata nei soggetti con diabete si è ridotta di 0,96 punti percentuali ($p < 0,05$). La riduzione dell'emoglobina glicosilata ha portato benefici nei soggetti con scarso controllo glicemico. I livelli di lipidi e colesterolo a bassa intensità sono stati ridotti nei diabetici ($p < 0,05$), ma non il colesterolo totale e i trigliceridi.

Gli adolescenti con diabete mellito tipo 1, attraverso un allenamento aerobico "a circuito", hanno migliorato la loro resistenza cardiorespiratoria, la forza muscolare, il loro profilo lipidico, e la regolazione del glucosio ²³¹.

Un altro affascinante studio è stato condotto da Lehmann et al. La ricerca ha valutato l'impatto che l'attività fisica ha sui fattori di rischio cardiovascolare in soggetti con diabete mellito tipo 1, in particolar modo sul controllo glicemico e sui lipidi plasmatici (colesterolo HDL, trigliceridi, lipoproteina Lp(a)), sulla pressione arteriosa, sul controllo del peso e sul grasso addominale. Nella ricerca sono stati evidenziati i vari accorgimenti da attuare durante un allenamento di resistenza in pazienti con diabete mellito tipo 1.

I soggetti con diabete tipo 1 esaminati sono stati 20 con un valore di HbA1c pari a 7,6%, impegnati in un programma d'allenamento per un periodo di tre mesi. Gli sport maggiormente praticati sono stati il ciclismo, la corsa a lunga distanza, il trekking. I soggetti sono stati abituati ad eseguire delle sessioni d'allenamento della durata almeno di 135 minuti a settimana. Se veniva superato questo livello d'attività, i soggetti avevano incrementato ulteriormente la loro attività fisica e di conseguenza migliorato le loro prestazioni fisiche. In questo lavoro veniva registrato il tipo e il tempo di tale attività. Durante questi 3 mesi d'allenamento, l'attività fisica è aumentata progressivamente, il VO₂max è aumentato insieme all'intensità del lavoro e la sensibilità all'insulina è notevolmente migliorata. Il colesterolo LDL è diminuito del 14% ($P < 0,05$), mentre l'HDL e l'HDL3-C sono aumentati rispettivamente del 10% ($P < 0,05$) e del 16% ($P < 0,05$). La pressione sistolica e diastolica sono diminuite significativamente. La frequenza cardiaca a riposo è diminuita ($P < 0,01$). La circonferenza della vita-fianchi è diminuita, il peso corporeo è diminuito, con un conseguente diminuzione del grasso corporeo e aumento della massa magra. Questi effetti si sono verificati indipendentemente dal controllo

glicemico. La frequenza complessiva di gravi episodi di ipoglicemia si è ridotta notevolmente durante il periodo di studio. Questo studio ha dimostrato che aumentare l'attività fisica è sicuro e non si traduce necessariamente in episodi ipoglicemici. Vi è un lineare rapporto tra la perdita di grasso addominale e la diminuzione della pressione arteriosa, entrambi fattori di rischio cardiovascolare ²³².

Ebeling et al. in un altro studio clinico, hanno confrontato la sensibilità dell'insulina a livello del muscolo scheletrico in atleti affetti da diabete mellito di tipo 1 che hanno partecipato a gare di livello agonistico confrontati con soggetti diabetici sedentari. In particolare sono stati presi in esame 11 atleti e 12 soggetti sedentari entrambi con diabete. In ciascun soggetto, è stato misurato il controllo glicemico, l'uptake dell'insulina in tutto il corpo e sull'avambraccio, l'ossidazione del glucosio, dei lipidi e del glicogeno muscolare e le concentrazioni di GLUT4.

Gli atleti avevano valori più elevati di VO₂ max e HbA1c rispetto ai pazienti sedentari, ma assumevano minori dosi di insulina.

I valori di glucosio e la sua ossidazione è risultata simile nei due gruppi, mentre sia il dispendio energetico che l'ossidazione dei lipidi è aumentato negli atleti. L'ossidazione dei lipidi era inversamente correlata all'attività della glicogenosintasi, il glicogeno muscolare e l'attività dei GLUT4 non risultavano differenti nei due gruppi ²³³.

Nello studio svolto da Ebeling et al. sono stati esaminati 20 bambini con diabete tipo 1, che hanno trascorso 2 settimane in un campo estivo. In questo studio è stato coinvolto un fisiologo dell'esercizio fisico che ha elaborato un programma specializzato di kinesiologia strutturato in 3 sessioni d'allenamento al giorno. Ogni 4 volte al dì veniva monitorata la glicemia, con particolare attenzioni ad episodi di ipoglicemia, ed è stato calcolato giornalmente l'apporto calorico totale. Il dosaggio di insulina non è stato abbassato all'inizio del campo per tutti, ma è stato modificato individualmente secondo il monitoraggio del glucosio nel sangue.

Il valore di HbA1c iniziale, misurato 10 giorni dopo il campo estivo, è diminuito, mentre il numero di bambini con un soddisfacente livello di HbA1c inferiore al 7,5%, è raddoppiato. Successivamente l'HbA1c è aumentata dopo 2 mesi dopo il campo. La concentrazione media di glucosio nel sangue è diminuito negli ultimi giorni del campo rispetto al primo giorno (p <0,05). Si sono verificati solo due episodi di ipoglicemia.

Con una bassa percentuale di crisi ipoglicemiche ed un miglior controllo glicemico il programma proposto è stato ritenuto soddisfacente, ma il lato negativo è stato rappresentato dalla durata troppo breve degli effetti, infatti senza la partecipazione a

programmi d'allenamento organizzati e con assenza di alimentazione controllata, gli effetti benefici di tale programma scomparivano nel giro di 2 mesi circa ²³³.

5.4. Terapia non farmacologica nel DM tipo 2 dell'anziano

5.4.1. Attività fisica e Dieta

Studi clinici randomizzati in diabetici anziani hanno evidenziato che un aumento dell'attività fisica, associata a una corretta educazione nutrizionale, è in grado di ridurre significativamente il peso corporeo e migliorare i livelli di pressione arteriosa e controllo lipidico e glicemico²³⁴. Tuttavia, vi sono pochi dati sull'effetto del calo ponderale sulla morbilità e mortalità in questa fascia di età, e la riduzione del peso corporeo può non essere un obiettivo appropriato in tutti i casi. Inoltre, in alcuni di questi pazienti una compromissione funzionale o cognitiva troppo avanzata impedisce di aumentare in modo sufficiente il livello di attività fisica. Ciononostante, le linee-guida, consigliano al diabetico anziano, ove possibile, di effettuare 30 minuti di attività aerobica di moderata intensità come camminare con passo sostenuto per la maggior parte dei giorni della settimana, associata ad un aumento delle attività quotidiane; per esempio, camminare nelle pause dei giorni lavorativi, fare attività domestiche, salire le scale a piedi.

Altri studi hanno poi valutato il ruolo dell'educazione alimentare e della terapia nutrizionale nella gestione clinica dei soggetti diabetici adulti o anziani, rilevando come questi approcci possano essere utili per migliorare anche pressione arteriosa, livelli lipidici e glicemici²³⁵.

5.4.1.1. Controllo lipidico

Le malattie cardiovascolari, e in particolar modo la cardiopatia coronarica, sono le principali cause di mortalità nel diabete tipo 2 e rimane il rischio principale per i pazienti diabetici nelle fasce di età più avanzata. I livelli elevati di lipidi e di pressione arteriosa rappresentano i principali fattori di rischio. Per quanto riguarda i livelli elevati di lipidi, sia trial clinici randomizzati sia metanalisi hanno dimostrato come una riduzione del colesterolo LDL diminuisca il rischio di eventi cardiovascolari anche nei soggetti diabetici di età più avanzata²³⁶. Le linee-guida europee sul diabete nell'anziano considerano anormale un profilo lipidico che presenti livelli di colesterolo totale ≥ 190 mg/dl, colesterolo LDL ≥ 115 mg/dl, trigliceridi ≥ 205 mg/dl.

L'opinione degli esperti suggerisce l'individualizzazione di livelli specifici di colesterolo LDL come guida alle decisioni terapeutiche: le linee-guida dell'American Geriatric Society²³⁷ propongono le seguenti azioni:

- colesterolo LDL ≤ 100 mg/dl: il quadro lipidico dovrebbe essere ricontrollato almeno ogni 2 anni;
- colesterolo LDL 100-129 mg/dl: è raccomandata terapia nutrizionale, con aumento dell'esercizio fisico. Il quadro lipidico deve essere ricontrollato almeno annualmente: se non si raggiungono livelli ≤ 100 mg/dl, andrebbe aggiunta terapia farmacologica;
- colesterolo LDL ≥ 130 mg/dl: è necessaria terapia farmacologica in aggiunta alle modificazioni dello stile di vita. Il quadro lipidico deve essere ricontrollato annualmente.

La terapia farmacologica con statine, la terapia nutrizionale, l'esercizio fisico e il calo ponderale si sono dimostrati in grado di influenzare positivamente i profili di rischio cardiovascolare nel diabetico anziano. Non esistono, comunque, prove sufficienti per la prevenzione primaria con farmaci in soggetti di età superiore agli 80 anni. Diabetici anziani con valori di colesterolo LDL normale o vicino alla normalità, colesterolo HDL basso e trigliceridi elevati dovrebbero essere trattati, in aggiunta alla terapia nutrizionale, anche con fibrati; le evidenze scientifiche, tuttavia, non sono di livello elevato.

5.4.1.2. Controllo pressorio

Anche un controllo non ottimale dei valori pressori può essere considerato un rischio per l'insorgenza di malattie cardiovascolari. Nella maggior parte degli studi, l'obiettivo pressorio era definito da valori inferiori a 140/90 mmHg, mentre alcuni indicavano obiettivi inferiori ($<130/80$ mmHg), allo scopo di rallentare la progressione delle complicanze microangiopatiche²³⁸. Anche se non è definito l'intervallo di tempo ottimale entro il quale raggiungere l'obiettivo pressorio, gli esperti concordano sull'indicazione ad un abbassamento graduale nell'anziano, al fine di evitare l'insorgenza di complicazioni. Nel trattamento antipertensivo non esiste una classe di farmaci specificamente raccomandata per il controllo della pressione arteriosa nel diabetico anziano, ma un'attenzione particolare deve essere posta ad alcune categorie terapeutiche di uso comune. Gli ACE-inibitori sono stati associati a riduzione della funzionalità renale e iperpotassiemia²³⁹; è pertanto indicato un controllo periodico della creatinina con calcolo del filtrato glomerulare stimato e della potassiemia, da effettuarsi poche settimane

dopo l'inizio della terapia, a ogni aumento posologico e, periodicamente, almeno una volta all'anno.

In corso di trattamento con diuretici sono stati segnalati casi di ipopotassiemia e aritmie ventricolari; un monitoraggio della potassiemia è quindi suggerito all'inizio della terapia e, in seguito, a intervalli regolari.

5.4.2. Utilità della terapia non farmacologica nell'anziano

La qualità della vita degli anziani risulta influenzata oltre che dalla disponibilità di un adeguato sostegno familiare, sociale e finanziario anche dalla conduzione di uno stile di vita sano, nell'ambito del quale l'abitudine a praticare attività fisica associato ad una corretta alimentazione gioca un ruolo importante. Il rischio di andare incontro a complicanze diabetiche nei pazienti anziani è notevolmente ridotto nelle persone fisicamente attive²⁴⁰.

Il Medico di Medicina Generale (MMG), rappresentando un importante punto di riferimento per la popolazione, in particolare quella anziana, è in una situazione privilegiata per identificare le persone sedentarie e promuovere l'attività fisica.

Nell'anziano le attività consigliabili sono quelle meno intense, ma non esistono particolari limitazioni per chi ha cominciato a praticare un'attività motoria fin dall'infanzia e l'ha proseguita in maniera costante. Naturalmente, è necessario valutare preventivamente l'eventuale presenza di controindicazioni e/o limitazioni di ordine generale e specialmente a carico degli apparati cardiaco, vascolare e respiratorio. Nell'identificare un programma di attività fisica dovremmo considerare che tutti i soggetti di oltre 65 anni, hanno lo scopo di migliorare e mantenere un buon stato di salute. Per tanto, le attività fisiche consigliate non sono da attuare esclusivamente nel contesto di corsi organizzati o di altre modalità di esercizio supervisionate da esperti, ma possono essere svolte in situazioni varie, molte delle quali presenti nella vita quotidiana, qualora vi sia l'attenzione alla ricerca di un adeguato stile attivo.

L'attività motoria praticata opportunamente e con la giusta frequenza rappresenta, quindi, un importante cardine della prevenzione primaria e secondaria del diabete. Ciò nonostante avverso l'efficacia terapeutica e preventiva della pratica di tale attività si oppone la scarsa compliance del paziente affetto da tale patologia (tipicamente sedentario) in quanto la mancata assiduità nella pratica motoria annulla nel tempo gli effetti di questo intervento. Infatti per ottenere gli effetti positivi dell'attività fisica, come la riduzione della massa grassa, occorre che essa sia opportunamente programmata e realizzata mediante

valutazione mirate e continuamente revisionate. Numerosi studi epidemiologici dimostrano la stretta correlazione tra dispendio energetico da attività fisica e ridotta incidenza del diabete mellito di tipo 2. Tra questi sono esemplificativi i dati prodotti dal Nurses'Health Study, condotto negli USA in un campione di più di 70.000 infermiere di età compresa tra 40 e 65 anni il cui livello di attività fisica veniva valutato mediante un questionario validato²⁴¹. Lo studio dimostra che la riduzione del rischio di comparsa di diabete mellito è associato anche a modesti incrementi dell'attività fisica con un effetto dose risposta pari al 60% nel quintile di maggiore attività fisica. Risultati simili sono stati osservati anche da altri studi epidemiologici; l'attività fisica di moderata intensità rispetto alla sedentarietà riduce di circa il 60% l'incidenza di nuovi casi di diabete.

Un'attività motoria costante e programmata ha anche un'importante valenza nella prevenzione secondaria della malattia con lo scopo di applicare una serie di provvedimenti finalizzati a bloccare o rallentare l'evoluzione della malattia.

Gli effetti benefici dell'attività motoria riguardano il compenso glico-metabolico, la riduzione della massa corporea, il controllo dei valori pressori e la riduzione della lipidemia.

5.5. Terapia non farmacologica nel diabete in gravidanza

5.5.1. Dieta

Una corretta alimentazione è condizione indispensabile a garantire un buon esito della gravidanza che presenta GDM, essendo la dieta lo strumento necessario per soddisfare le richieste energetiche materne per fornire al feto i nutrienti necessari per il suo sviluppo oltre a migliorare i livelli di glucosio nel sangue e, quindi a prevenire le complicanze materno-fetali legate al GDM. Per comporre una dieta, è necessario determinare per prima cosa il fabbisogno energetico giornaliero che dovrà poi essere suddiviso nei diversi nutrienti.

L'apporto calorico giornaliero, varia in base al peso gravidico, espresso come Body Mass Index (BMI che si ottiene mettendo in rapporto il peso della paziente e la sua altezza al metro quadro).

L'argomento riguardo l'incremento del peso corporeo in gravidanza è stato soggetto a numerosi cambiamenti durante gli ultimi decenni, a causa del crescente tasso di obesità e di intolleranza al glucosio durante la gravidanza. Nel 2010, l'Institute of Medicine ha rielaborato le sue linee guida sull'argomento¹¹³, illustrate nella tabella 5.5.1.a:

BMI (kg/m²)	Incremento di peso corporeo totale raccomandato (kg)
<18,5	12,7-18
18,5-24,9	11-15,8
25-29,9	6,8-11
≥30	4,9-9

Tabella 5.5.1.a: incremento peso corporeo raccomandato

Nel primo trimestre, l'incremento di peso deve essere minimo, mentre nei mesi successivi il peso corporeo secondo l'Institute of Medicine dovrà aumentare sempre a seconda del BMI della gestante come illustrato nella tabella 5.5.1b¹¹³:

BMI (kg/m²)	Incremento di peso corporeo/settimana nel II° e III° trimestre (gr)
<18,5	450-600
18,5-24,9	360-450
25-29,9	200-300
≥30	180-270

Tabella 5.5.1b: Incremento peso corporeo raccomandato nel II°-III° trimestre

Mentre per le donne affette da GDM con BMI pregravidico normale o <18,5 è appurato che debbano assumere una dieta con contenuto calorico pari a 30-35 Kcal/Kg, non c'è accordo sul contenuto calorico per le donne con obesità pregravidica. Infatti, mentre alcuni studi segnalano che una severa restrizione calorica, pur migliorando i livelli glicemici postprandiali, si accompagna allo sviluppo di corpi chetonici dannosi per il feto²⁴², altre osservazioni indicano che una più modesta restrizione calorica migliora il controllo glicemico nelle pazienti obese con GDM, senza effetti dannosi per il feto²⁴³.

La distribuzione dei vari nutrienti nel corso della giornata è oggetto di controversie, soprattutto per quanto riguarda la quota di carboidrati nel singolo pasto, essendo questo l'elemento che più di ogni altro influenza il controllo glicemico postprandiale.

Alcuni autori hanno messo in evidenza che schemi dietetici che contengono una quota di carboidrati inferiori a 45% sono in grado di ridurre le escursioni glicemiche postprandiali e, che diete con un più alto contenuto di carboidrati peggiorano il controllo glicemico^{244,245}. D'altra parte è stato evidenziato che l'utilizzo di schemi dietetici con carboidrati a basso indice glicemico permette di poter arrivare ad una percentuale di carboidrati sino al 60% senza effetti negativi sul controllo glicemico²⁴⁶. In questo contesto la British Diabetic

Association nel 2003 ha raccomandato di utilizzare una percentuale di carboidrati non inferiore al 45% sottoforma di carboidrati a basso indice glicemico, in modo da ridurre la glicemia postprandiale e da limitare contemporaneamente la percentuale di grassi nella dieta²⁴⁷.

Allo stesso modo l'ADA consiglia nelle gravide obese, una riduzione calorica del 30-33% con una quota di carboidrati giornalieri non inferiori al 40%: in tali condizioni è possibile ridurre l'iperglicemia senza eccessivi incrementi dei trigliceridi e comparsa di chetonuria²⁴⁸. Tale posizione è stata accettata dall'ACOG²⁴⁹.

Per quanto riguarda l'apporto giornaliero dei grassi, non si è raggiunto alcun accordo²⁵⁰.

5.5.2. Esercizio Fisico

La ricerca clinica degli ultimi vent'anni ha messo in evidenza che l'attività fisica durante la gravidanza è sicura e offre benefici all'unità materno-fetale. Storicamente questo potenziale beneficio è stato ignorato per via della preoccupazione che l'attività fisica avrebbe potuto teoricamente portare ad un aumento della secrezione insulinica, acidi grassi liberi e chetoni, insieme ad una riduzione dei livelli di glucosio²⁵¹.

Già nel 1985 l'American College of Obstetrician and Gynecologist (ACOG) iniziava a raccomandare alle donne in gravidanza una moderata attività fisica, nonostante fosse ancora scarsa l'evidenza dei suoi benefici²⁵².

Successivamente a queste prime raccomandazioni, gli studi eseguiti negli ultimi 20 anni hanno permesso di considerare l'attività fisica sicura e raccomandabile, per i suoi potenziali benefici sia prima che dopo il parto.

L'incremento dell'attività fisica è ormai raccomandato per migliorare il controllo glicometabolico e tenere sotto controllo il peso corporeo, poiché oltre il 39% delle gestanti con GDM non riesce a mantenere livelli glicemici ottimali con la sola dieta²⁵³.

L'ADA e l'ACOG invitano le donne che non hanno controindicazioni mediche od ostetriche a iniziare o continuare un programma di esercizio fisico moderato come parte del trattamento del GDM^{107,254}. Queste raccomandazioni sono rinforzate anche dall'osservazione che le donne più attive fisicamente sembrano avere una più bassa incidenza di GDM²⁵⁵.

Come prima citato, oltre il 39% delle gestanti con GDM non riesce ad ottenere e mantenere livelli glucidici ottimali, quindi l'attività fisica svolge un ruolo fondamentale. La contrazione muscolare di per sé promuove l'entrata di glucosio nelle cellule, quindi si può definire come un'ottima alternativa al ridotto funzionamento insulinico. L'attività fisica,

quindi, può migliorare la tolleranza al glucosio aumentando la sensibilità insulinica²⁵⁶ grazie all'entrata di glucosio nei muscoli e alla sintesi di glicogeno²⁵⁷, per cui è fondamentale accompagnare la terapia dietetica e farmacologica ad esercizio fisico costante e moderato.

Capitolo 6

PARTE SPERIMENTALE

6.1. Razionale e obiettivi

Le evidenze della letteratura e la pratica clinica suggeriscono che la terapia farmacologica non è sufficiente a neutralizzare il rischio cardiovascolare elevato dei pazienti con diabete. Anche la terapia intensiva dell'iperglicemia e il trattamento dei fattori di rischio cardiovascolare non portano i benefici desiderati nella totalità dei pazienti diabetici, e anzi rischiano in alcuni sottogruppi di pazienti fragili, *in primis* gli anziani, di determinare un danno. In questo scenario, appare essenziale la definizione di protocolli validati e realisticamente perseguibili di implementazione di un corretto stile di vita, che rappresenta la modalità più semplice di ottimizzare il controllo metabolico e di ridurre il rischio cardiovascolare nel diabete. Tuttavia, come per tutti gli interventi terapeutici, anche la terapia non farmacologica richiede l'adattamento e la personalizzazione al singolo individuo. E' necessario, quindi, documentare il dispendio da attività fisica di ogni paziente, correlandolo con le sue caratteristiche cliniche, attraverso modalità di indagine realizzabili in uno scenario di intervento realistico, quale un *setting* ambulatoriale; valutare la relazione tra attività fisica, compenso metabolico e rischio cardiovascolare in modo da valorizzare l'importanza della terapia non farmacologica e potenziare le motivazioni alla modifica dello stile di vita; e infine elaborare una modalità di indagine nutrizionale che, al di là della valutazione analitica dei nutrienti, possa rappresentare in maniera semplificata gli elementi della "corretta alimentazione".

Pertanto, gli obiettivi di questo lavoro sono stati:

1. definire il dispendio da attività fisica di persone affette da vari tipi di diabete (diabete tipo 2, diabete tipo 1, diabete gestazionale) attraverso modalità di indagine validate, semplici e realizzabili su ampia scala in un *setting* ambulatoriale;
2. correlare i dati sull'attività fisica con i principali parametri antropometrici, metabolici e di rischio cardiovascolare;
3. verificare l'applicabilità di questo sistema di indagine in una popolazione di pazienti anziani;
4. elaborare un metodo di valutazione semplificato per l'aderenza alle indicazioni della terapia nutrizionale.

6.2. Materiali e Metodi

Sono stati reclutati 677 pazienti affetti da diabete mellito afferenti all'Ambulatorio di Diabetologia dell'Unità Operativa di Endocrinologia, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, D.E.T.O., Università di Bari; di questi, 101 pazienti (52 maschi e 49 femmine) erano affetti da diabete tipo 1 e 576 pazienti (324 maschi e 252 femmine) affetti da diabete tipo 2. E' stato analizzato anche un sottogruppo di pazienti gravide con diabete: 63 pazienti gestanti affette da diabete. Per la sotto-analisi relativa alla popolazione anziana, l'intera coorte è stata suddivisa in base all'età in pazienti "giovani" (< 65anni), 59,7% del totale, e "anziani" (>65 anni), pari al 40,3%.

In tutti i pazienti è stato valutato il dispendio energetico da attività fisica mediante l'uso di un questionario di valutazione IPAQ, un questionario validato (scheda n° 6.2.a.) in grado di fornire una stima accurata sulla frequenza settimanale, durata giornaliera e intensità di determinate attività fisiche di vita quotidiana e già utilizzato in studi clinici su popolazioni selezionate²⁶⁶⁻²⁶⁸.

Per identificare l'intensità dell'attività fisica, sono state attribuite le seguenti definizioni:

- l'attività fisica *estremamente faticosa* è intesa come uno sforzo fisico intenso che comporta un aumento dei battiti cardiaci e la comparsa dell'affanno. Esempio: sollevare oggetti molto pesanti, scavare-zappare, lavori edili pesanti ecc..
- l'attività fisica *moderata* è intesa come uno sforzo fisico che comporta un lieve aumento dei battiti cardiaci e la comparsa di un leggero affanno. Esempio: sollevare o trasportare oggetti non molto pesanti;
- l'attività fisica del *camminare* è intesa come tale se è esercitata per almeno 10 minuti consecutivamente.
- tra le attività sportive che comportano un'attività fisica *intensa* sono racchiuse l'aerobica, la corsa, la bicicletta a velocità sostenuta, il nuoto a tempo, ecc..
- tra le attività sportive che comportano un'attività fisica *moderata* sono racchiuse il doppio a tennis, la bicicletta a velocità moderata, il nuoto libero, ecc.

QUESTIONARIO SULL'ATTIVITÀ FISICA (IPAQ)

Questo questionario ha l'obiettivo di analizzare la sua attività fisica nella vita di ogni giorno.

Nel rispondere alle domande prenda in considerazione l'attività fisica svolta normalmente durante la settimana (riferendosi ad una settimana tipica negli ultimi 12 mesi).

Per favore risponda ad ogni domanda a meno che sia specificamente indicato di saltare la domanda.

Le sue risposte saranno trattate come strettamente confidenziali e saranno utilizzate in forma anonima esclusivamente per la ricerca medica.

Il questionario si divide in 5 parti:

Parte 1: riguarda l'attività svolta al lavoro

Parte 2: riguarda l'attività fisica svolta durante gli spostamenti

Parte 3: riguarda l'attività fisica svolta a casa

Parte 4: riguarda l'attività svolta nel tempo libero

Parte 5: riguarda il tempo speso stando seduti

Parte 1: ATTIVITÀ FISICA SVOLTA A LAVORO

Siamo interessati a conoscere l'attività fisica svolta durante il suo lavoro.

Ci riferiamo al lavoro retribuito, al volontariato, al lavoro svolto in campagna (anche se per diletto o non retribuito) e a qualsiasi altro tipo di lavoro (anche non retribuito) svolto fuori casa, escludendo (NON CONSIDERI) tutte le attività domestiche.

1: *Nell'ultimo anno ha svolto un lavoro retribuito o un qualsiasi altro lavoro (anche non retribuito) fuori casa?*

- SI** → *prosegua con la domanda numero 2*
- NO** → *passi direttamente alla domanda numero 8*

2: *Nell'ultimo anno, in media, quanti giorni a settimana ha svolto durante il suo lavoro un'attività fisica "vigorosa" (sforzo fisico intenso che comporta un aumento dei battiti cardiaci e la comparsa dell'affanno)? Esempio: sollevare oggetti molto pesanti, scavare-zappare, lavori edili pesanti ecc.*

Consideri attività che durino almeno 10 minuti consecutivamente.

Giorni a settimana:

- Non svolgo attività fisica vigorosa* → *passi direttamente alla domanda numero 4*

3: *Quanto tempo al giorno svolge attività fisica vigorosa come parte del suo lavoro?*

Ore al giorno:

Minuti al giorno:

4: *Nell'ultimo anno, in media, quanti giorni a settimana ha svolto durante il suo lavoro un'attività fisica "moderata" (sforzo fisico che comporta un lieve aumento dei battiti cardiaci e la comparsa di un leggero affanno)? Esempio: sollevare o trasportare oggetti non molto pesanti.*

Non consideri come attività fisica moderata quella spesa camminando durante il suo lavoro.

Giorni a settimana:

Non svolgo attività fisica moderata → passi direttamente alla domanda numero 6

5: *Quanto tempo al giorno svolge attività fisica moderata come parte del suo lavoro?*

Ore al giorno:

Minuti al giorno:

6: *Nell'ultimo anno, in media, quanti giorni a settimana ha camminato per almeno 10 minuti consecutivamente come parte del suo lavoro?*

Non consideri gli spostamenti a piedi eseguiti per raggiungere il posto di lavoro.

Giorni a settimana:

Non cammino durante del lavoro → passi direttamente alla domanda numero 8

7: *Quanto tempo al giorno cammina come parte del suo lavoro?*

Ore al giorno:

Minuti al giorno:

Parte 2: ATTIVITÀ FISICA SVOLTA DURANTE GLI SPOSTAMENTI

Siamo interessati a conoscere l'attività fisica svolta durante gli spostamenti effettuati per raggiungere il posto di lavoro o per qualsiasi altro motivo (es. spesa, tempo libero).

8: *Nell'ultimo anno, in media, quanti giorni a settimana ha effettuato degli spostamenti utilizzando veicoli a motore come ad esempio il treno, l'autobus, la macchina ecc.?*

Giorni a settimana:

Non viaggio con veicoli a motore → passi direttamente alla domanda numero 10

9: *Quanto tempo al giorno effettua spostamenti utilizzando veicoli a motore come ad esempio il treno, l'autobus, la macchina ecc.??*

Ore al giorno:

Minuti al giorno:

10: *Nell'ultimo anno, in media, quanti giorni a settimana ha utilizzato la **bicicletta** come mezzo di trasporto per raggiungere il posto di lavoro o per qualsiasi altro motivo (es. spesa, tempo libero)?*

Giorni a settimana:

Non utilizzo la bicicletta → *passi direttamente alla domanda numero 12*

11: *Quanto tempo al giorno effettua spostamenti utilizzando la **bicicletta**?*

Ore al giorno:

Minuti al giorno:

12: *Nell'ultimo anno, in media, quanti giorni a settimana ha si è spostato/a **a piedi** per raggiungere il posto di lavoro o per qualsiasi altro motivo (es. spesa, tempo libero)?*

Giorni a settimana:

Non mi sposto mai a piedi → *passi direttamente alla domanda numero 14*

13: *Quanto tempo al giorno effettua spostamenti **a piedi**?*

Ore al giorno:

Minuti al giorno:

Parte 3: ATTIVITÀ FISICA SVOLTA A CASA

Siamo interessati a conoscere l'attività fisica svolta a casa (esempio: lavori domestici, giardinaggio, manutenzione, cura dei familiari ecc.).

14: *Nell'ultimo anno, in media, quanti giorni a settimana ha svolto nel suo **giardino o cortile** un'attività fisica "**vigorosa**" (sforzo fisico intenso che comporta un aumento dei battiti cardiaci e la comparsa dell'affanno)? Esempio: sollevare e/o spostare oggetti molto pesanti, scavare-zappare ecc.*

Consideri attività che durino consecutivamente almeno 10 minuti.

Giorni a settimana:

Non svolgo attività fisica vigorosa → *passi direttamente alla domanda numero 16*

15: Quanto tempo al giorno svolge attività fisica **vigorosa** nel suo **giardino** o **cortile** ?

Ore al giorno:

Minuti al giorno:

16: Nell'ultimo anno, in media, quanti giorni a settimana ha svolto nel suo **giardino** o **cortile** un'attività fisica "**moderata**" (sforzo fisico che comporta un lieve aumento dei battiti cardiaci e la comparsa di un leggero affanno)?

Esempio: sollevare o trasportare oggetti non molto pesanti, spazzare, lavare finestre o persiane, ecc.

Consideri attività che durino consecutivamente almeno 10 minuti.

Giorni a settimana:

Non svolgo attività fisica moderata → passi direttamente alla domanda numero **18**

17: Quanto tempo al giorno svolge attività fisica **moderata** nel suo **giardino** o **cortile**?

Ore al giorno:

Minuti al giorno:

18: Nell'ultimo anno, in media, quanti giorni a settimana ha svolto **all'interno della sua abitazione** un'attività fisica "**moderata**" (sforzo fisico che comporta un lieve aumento dei battiti cardiaci e la comparsa di un leggero affanno)?

Esempio: sollevare o trasportare oggetti poco pesanti, spazzare, lavare finestre e/o pavimenti, ecc.

Consideri attività che durino consecutivamente almeno 10 minuti.

Giorni a settimana:

Non svolgo attività fisica moderata → passi direttamente alla domanda numero **20**

19: Quanto tempo al giorno svolge attività fisica **moderata all'interno della sua abitazione**?

Ore al giorno:

Minuti al giorno:

Parte 4: ATTIVITÀ FISICA SVOLTA NEL TEMPO LIBERO

Siamo interessati a conoscere l'attività fisica svolta durante il tempo libero escludendo (NON CONSIDERI) le attività fisiche già precedentemente esaminate.

20: *Escludendo (NON CONSIDERI) gli spostamenti fatti a piedi per lavoro o per altri motivi già precedentemente menzionati, quanti giorni a settimana (in media nell'ultimo anno) ha **camminato** durante il tempo libero?*

Consideri attività che durino consecutivamente almeno 10 minuti.

Giorni a settimana:

Non cammino nel tempo libero → passi direttamente alla domanda numero 22

21: *Quanto tempo al giorno **cammina** durante il suo tempo libero?*

Ore al giorno:

Minuti al giorno:

22: *Nell'ultimo anno, in media, quanti giorni a settimana ha svolto nel suo tempo libero un'attività fisica "**intensa**" (es. aerobica, corsa, bicicletta a velocità sostenuta, nuoto a tempo)?*

Consideri attività che durino consecutivamente almeno 10 minuti.

Giorni a settimana:

*Non svolgo attività fisica **intensa** → passi direttamente alla domanda numero 24*

23: *Per quanto tempo al giorno svolge queste attività **intense** nel suo tempo libero?*

Ore al giorno:

Minuti al giorno:

24: *Nell'ultimo anno, in media, quanti giorni a settimana ha svolto nel suo tempo libero un'attività fisica "**moderata**" (es. doppio a tennis, bicicletta a velocità moderata, nuoto libero)?*

Consideri attività che durino consecutivamente almeno 10 minuti.

Giorni a settimana:

*Non svolgo attività fisica **moderata** → passi direttamente alla domanda numero 26*

25: *Per quanto tempo al giorno svolge queste attività **moderate** nel suo tempo libero?*

Ore al giorno:

Minuti al giorno:

Parte 5: TEMPO SPESO STANDO SEDUTO

Siamo interessati a conoscere il tempo speso stando seduto durante la giornata: a lavoro, a casa, nel tempo libero, ecc. Esempio: Lavoro alla scrivania, lettura, TV, computer, ecc.

NON CONSIDERI il tempo speso stando seduto su veicoli a motore (es.: treno, autobus, auto, ecc.)

26: *Nell'ultimo anno, in media, quanto tempo ha trascorso stando seduto nei giorni feriali (dal lunedì al venerdì)?*

Ore al giorno:

Minuti al giorno:

27: *Nell'ultimo anno, in media, quanto tempo ha trascorso stando seduto nel weekend (sabato, domenica e giorni festivi)?*

Ore al giorno:

Minuti al giorno:

I dati relativi al dispendio energetico sono stati quindi correlati con i parametri antropometrici e clinici rilevati nel corso della visita medica e dalla documentazione del paziente. In particolare, sono stati raccolti i dati anagrafici, l'anamnesi familiare (con particolare riferimento a diabete mellito, ipertensione, malattie CV e malattie autoimmuni), l'anamnesi diabetologica (età di esordio, durata della malattia), l'assunzione di farmaci con particolare riferimento alla terapia antidiabetica orale, insulinica, anti ipertensiva, ipolipemizzante. Sono stati registrati i risultati dei principali esami ematochimici (Glicemia, HbA1c, Colesterolo totale, HDL-colesterolo, LDL-colesterolo, trigliceridi, GOT, GPT, γ GT, creatinina, microalbuminuria).

Il colesterolo LDL, laddove non misurato, è stato calcolato utilizzando la formula di Friedwald ($LDL-C = Col.tot - HDL - TG/5$) per valori di trigliceridi <400 mg/dl. La misurazione dei dati antropometrici e dei valori pressori è stata condotta con i metodi standard. La rilevazione del peso corporeo è stata effettuata mediante bilancia meccanica professionale con portata massima di 140 Kg e divisione di 100 g. I pazienti sono stati pesati al mattino, a digiuno, dopo aver svuotato la vescica, senza scarpe e con indumenti leggeri (biancheria intima). L'altezza è stata rilevata mediante uno stadiometro, contemporaneamente alla misurazione del peso corporeo. La circonferenza addominale o "waist" è stata valutata con un comune nastro metrico, non elastico, posizionato a livello

della vita, secondo un piano orizzontale parallelo al pavimento. In particolare la circonferenza addominale è quella che è possibile tracciare a metà tra margine costale (linea ascellare media) e cresta iliaca. La pressione arteriosa è stata misurata con uno sfigmomanometro standard a livello del braccio destro, dopo 5 minuti di riposo del paziente ed in ambiente confortevole. Sono state effettuate tre misurazioni dallo stesso operatore a distanza di 2 minuti l'una dall'altra ed è stata registrata nel database dello studio la media dei 3 valori.

I questionari per la valutazione dell'attività fisica sono stati dapprima compilati dai pazienti in maniera autonoma, e successivamente controllati e revisionati da un operatore in presenza degli stessi pazienti, in maniera tale da ridurre al massimo gli eventuali errori di interpretazione delle domande e di compilazione dei moduli. Per valutare il rischio di insorgenza del rischio cardio-vascolare è stato utilizzato l'algoritmo UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)^{144,145}. L'algoritmo calcola la probabilità di insorgenza di accidenti cardio-vascolari (CHD, fatal CHD, ictus, ictus fatale) negli anni successivi la prima diagnosi di diabete, basandosi sull'inserimento dei seguenti dati clinici e antropometrici: età alla diagnosi, durata della malattia, sesso, etnia, fumo, pressione sistolica, HbA1c, colesterolemia totale e la concentrazione ematica di colesterolo HDL^{144,145}.

I dati relativi ai questionari e alle cartelle cliniche sono stati inseriti in un database, cioè in un archivio opportunamente e precedentemente strutturato in modo tale da stimare, per ciascun paziente il dispendio energetico in METs e in kcal durante l'attività fisica in ciascun ambito considerato nel questionario IPAQ: ambito lavorativo, domestico, durante gli spostamenti, nel tempo libero e stando seduti. I risultati ottenuti, che si riferiscono ai valori giornalieri ottenuti come media di una settimana rappresentativa dei 12 mesi precedenti la compilazione del questionario, sono stati poi correlati coi risultati ottenuti mediante l'algoritmo UKPDS.

In un sottogruppo di pazienti, infine, è stato testato un questionario alimentare semplificato, con l'obiettivo di delineare in maniera rapida le caratteristiche della dieta dei soggetti in studio. Nell'ambito della coorte complessiva di pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 afferenti all'ambulatorio di Diabetologia, abbiamo infatti selezionato 200 soggetti, 111 maschi e 89 femmine. A tutti i pazienti è stato chiesto di compilare un questionario alimentare semplificato che indaga su vari aspetti dell'alimentazione:

- apporto di carboidrati, proteine e fibre

- stile alimentare (pasti al giorno, tipo di colazione ecc.)
- presenza di comportamenti sospetti per disturbi del comportamento alimentare (D.C.A.)
- Aderenza ai dettami della dieta mediterranea

Il questionario, appositamente creato e non ancora validato (scheda n°6.2.b.), è composto da 28 domande a risposta multipla (4 possibili risposte) associate ciascuna ad un punteggio compreso tra 1-4. I punteggi possibili del questionario potevano quindi oscillare tra un valore minimo di 28 punti ad un valore massimo di 112 punti.

Scheda n° n°6.2.b.: questionario alimentare semplificato

QUESTIONARIO ALIMENTARE SEMPLIFICATO

- 1) Ha l'abitudine di consumare la prima colazione?
 - a. No
 - b. Sì, qualche volta (1\2 volte a settimana)
 - c. Sì, spesso (3\4 volte a settimana)
 - d. Sì, sempre
- 2) Oltre a pranzo e cena, è sua abitudine fare lo spuntino e la merenda?
 - a. No, non faccio spuntino né merenda
 - b. Sì, qualche volta (1\2 volte a settimana)
 - c. Sì, spesso (3\4 volte a settimana)
 - d. Sì, sempre
- 3) Di solito, le capita di consumare un pranzo completo (primo, secondo e frutta)?
 - a. No, solo secondo piatto
 - b. No, solo primo piatto
 - c. Sì, ma senza la frutta
 - d. Sì
- 4) Quante volte alla settimana mangia pasti fuori casa (panini, pizza,...)?
 - a. Spesso (4\5 volte)
 - b. Qualche volta (2\3 volte a settimana)
 - c. Raramente (1 volta a settimana)
 - d. Mai
- 5) Quante volte a settimana mangia la pasta?
 - a. Mai
 - b. 5\6 volte
 - c. 1\2 volte
 - d. 3\4 volte
- 6) Quando cucina la pasta, consuma anche il pane?
 - a. Sì, sempre
 - b. Spesso(3\4 volte a settimana)
 - c. Raramente (1\2 volte a settimana)
 - d. No, mai

- 7) Quante volte la settimana scorsa ha mangiato legumi?
- 3 volte
 - Mai
 - 2 volte
 - 1 volta
- 8) Durante l'ultima settimana, le è capitato di mangiare dolci e/o gelati?
- No, mai
 - Si, 1 volta
 - Si, 2\3 volte
 - Si, 3\4 volte
- 9) Usa zucchero o dolcificante?
- Non uso zucchero
 - Solo dolcificante
 - Entrambi
 - Solo zucchero
- 10) Se si trova al bar con un amico, cosa sceglie di consumare?
- Una spremuta
 - Una aranciata amara
 - Un ghiacciolo
 - Un cono gelato
- 11) Mangia spesso la carne?
- Mai
 - Si, molte volte (6\7 volte a settimana)
 - Spesso (5 volte a settimana)
 - Qualche volta (3\4 volte a settimana)
- 12) Quante volta la settimana scorsa ha mangiato latticini?
- Tutti i giorni
 - Mai
 - Spesso (3\4 volte a settimana)
 - Qualche volta (1\2 volte a settimana)
- 13) Quante volte a settimana mangia il pesce?
- Mai
 - 1\2 volte
 - 5\6 volte
 - 3\4 volte
- 14) Le uova sono presenti nella sua alimentazione?
- No, mai
 - Si, molte volte (5\6 volte a settimana)
 - Spesso (3\4 volte a settimana)
 - Qualche volta (1\2 volte a settimana)
- 15) Mangia spesso insaccati (mortadella, salame, prosciutto crudo o cotto...)?
- Si, molte volte (5\6 volte a settimana)
 - Spesso (3\4 volte a settimana)
 - Mai
 - Qualche volta (1\2 volte a settimana)

- 16) Verdure e contorni sono presenti durante pranzo e/o cena?
- No, quasi mai
 - Poche volte (1\2 volte a settimana)
 - Spesso (3\4 volte a settimana)
 - Si, sempre
- 17) Quante porzioni di frutta consuma durante la giornata?
- 0
 - 4\5
 - 1\2
 - 2\3
- 18) Consuma prodotti integrali (pane, pasta...)?
- Si
 - Qualche volta
 - Raramente
 - Mai
- 19) Beve molta acqua?
- Si, moltissima (più di 10 bicchieri al giorno)
 - Si, molta (8\10 bicchieri al giorno)
 - Non molta (5\7 bicchieri al giorno)
 - No, poca (2\4 bicchieri al giorno)
- 20) Fa uso di bevande che non siano acqua tipo birra, vino,...?
- Si, ogni giorno
 - Spesso (3\4 volte a settimana)
 - Qualche volta (1\2 volte a settimana)
 - Mai
- 21) Fa uso di bevande che non siano acqua tipo coca cola, aranciata, gatorade, succhi di frutta,...?
- Si, ogni giorno
 - Spesso (3\4 volte a settimana)
 - Qualche volta (1\2 volte a settimana)
 - Mai
- 22) Che tipo di condimenti preferisce per cucinare?
- Burro e/o margarina
 - Tutti, in base al cibo
 - Solo olio di semi
 - Solo olio d'oliva
- 23) Che tipo di cottura predilige per cucinare?
- A vapore
 - Al forno
 - Alla brace
 - Fritto e/o soffritto
- 24) Consuma prodotti per diabetici?
- Si
 - Qualche volta
 - Raramente
 - No

- 25) Mangia frettolosamente?
a. Sì, sempre
b. Spesso (3\4 volte a settimana)
c. Qualche volta (1\2 volte a settimana)
d. No, mai
- 26) Dopo aver mangiato, si sente soddisfatto e sazio?
a. No, mai
b. Qualche volta (1\2 volte a settimana)
c. Spesso (3\4 volte a settimana)
d. Sì, sempre
- 27) Le è mai successo di mangiare irrefrenabilmente tutto ciò che le capita senza riuscire a trattenersi?
a. Sì, mi succede spesso
b. Qualche volta
c. Raramente
d. Mai
- 28) Le è mai capitato di alzarsi di notte per mangiare?
a. Sì, mi capita spesso
b. Qualche volta
c. Raramente
d. Mai

6.3. Analisi Statistica

Per ciascun paziente, è stato stimato il dispendio energetico in METs e in kcal durante l'attività fisica in ciascun ambito considerato nel questionario IPAQ: ambito lavorativo, domestico, durante gli spostamenti, nel tempo libero e stando seduti. I risultati ottenuti si riferiscono ai valori giornalieri ottenuti come media di una settimana rappresentativa dei 12 mesi precedenti la compilazione del questionario.

I dati sono presentati come media e deviazione standard. Il confronto tra due gruppi di medie è stato eseguito mediante test *t* di Student per campioni indipendenti; il confronto tra più gruppi mediante ANOVA One Way ed analisi post hoc di Tukey. Le differenze di frequenze è stata analizzata mediante tabella di contingenza 2 x 2 e test χ -quadro. È stata inoltre effettuata un'analisi di correlazione mediante test di Pearson.

L'analisi è stata effettuata con il programma Minitab per Windows versione 15.0; una $p < 0.05$ è stata considerato come valore significativo.

6.4. Risultati e Discussione

I risultati delle analisi eseguite sono stati suddivisi, per semplicità di esposizione, in quattro sotto-capitoli:

1. analisi del dispendio energetico, valutato mediante questionario IPAQ, nella popolazione complessiva di pazienti diabetici;
2. analisi del dispendio energetico, valutato mediante questionario IPAQ, nella popolazione di pazienti diabetiche in gravidanza;
3. analisi del dispendio energetico, valutato mediante questionario IPAQ, nella popolazione di pazienti diabetici: applicazione del protocollo a pazienti anziani e valutazione comparativa con pazienti più giovani;
4. valutazione delle abitudini alimentari mediante questionario alimentare semplificato.

Per ciascuna serie di valutazioni sono stati presentati sinteticamente le caratteristiche della popolazione oggetto di studio, i risultati più significativi con l'analisi statistica e i commenti ai risultati.

6.4.1. Analisi del dispendio energetico, valutato mediante questionario IPAQ, nella popolazione complessiva di pazienti diabetici

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'attività fisica svolta dai pazienti all'interno di determinati ambiti di vita quotidiana mediante la somministrazione del questionario IPAQ e di analizzare la correlazione tra i parametri clinici dei pazienti e i risultati dell'indagine dell'attività fisica tramite questionario.

Descrizione della popolazione

Abbiamo esaminato due gruppi di pazienti diabetici: 576 pazienti (324 uomini e 252 donne) affetti da diabete mellito Tipo 2 e 101 pazienti (52 uomini e 49 donne) affetti da diabete autoimmune, tutti afferenti all'Ambulatorio di Diabetologia dell'Unità Operativa di Endocrinologia, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Università degli Studi di Bari.

La popolazione osservata nello studio rappresenta in maniera abbastanza fedele il fenotipo del paziente diabetico ambulatoriale della nostra regione.

Nelle tabelle n°1 e 1.a., di seguito riportate, sono illustrate le caratteristiche cliniche ed antropometriche dei pazienti affetti da diabete tipo 2

PARAMETRI	MEDIA	± DEV. STD.
Età (anni)	63,26	9,77
Peso (Kg)	78,22	16,98
Altezza (m)	1,63	0,09
BMI (Kg/m ²)	29,50	5,55
Glicemia (mg/dl)	139,31	40,82
HbA1c %	7,03	1,26
Waist (cm)	102,07	12,61
Creatinina (mg/dl)	0,89	0,57
Colesterolo totale (mg/dl)	172,67	38,29
Colesterolo HDL (mg/dl)	49,94	12,64
Colesterolo LDL (mg/dl)	99,86	32,42
GOT (U/L)	23,18	15,84
GPT (U/L)	38,13	24,01
Gamma GT (U/L)	44,49	56,28
Uricemia (mg/dl)	5,15	1,48
Pressione sist. (mmHg)	130,17	16,45
Pressione diast. (mmHg)	78,02	9,96

Tabella 1.: caratteristiche cliniche ed antropometriche dei pazienti affetti da diabete tipo 2

VALORI	MEDIANA	RANGE
Trigliceridi (mg/dl)	111	34-660
AER (µg/min)	6.3	0.2-288

Tabella 1.a.: allegato a caratteristiche cliniche ed antropometriche dei pazienti affetti da diabete tipo 2

Nelle tabelle n° 2 e 2.a., di seguito riportate, sono illustrate le caratteristiche cliniche ed antropometriche dei pazienti affetti da diabete autoimmune.

PARAMETRI	MEDIA	± DEV. STD.
Età (anni)	34,6	11,5
Peso (Kg)	68,6	12,3
Altezza (m)	1,68	0,10
BMI (Kg/m ²)	24	3,4
Glicemia (mg/dl)	144,6	75,5
HbA1c %	7,7	1,7
Waist (cm)	85,5	11,5
Creatinina (mg/dl)	0,8	0,1
Colesterolo totale (mg/dl)	168,4	36,6
Colesterolo HDL (mg/dl)	57,6	22,5
Colesterolo LDL (mg/dl)	98,3	25,1
GOT (U/L)	18,8	8
GPT (U/L)	39,5	13
Gamma GT (U/L)	25,9	18,5
Uricemia (mg/dl)	3,8	3,6
PAS (mmHg)	116,1	13,5
PAD (mmHg)	73,8	7,8

Tabella 2.: caratteristiche cliniche ed antropometriche dei pazienti affetti da diabete autoimmune

VALORI	MEDIANA	RANGE
Trigliceridi (mg/dl)	63	63-304
AER (µg/min)	3.7	0.6-133

Tabella 2.a.: allegato a caratteristiche cliniche ed antropometriche dei pazienti affetti da diabete autoimmune

Distribuzione dell'attività fisica nella popolazione

Abbiamo suddiviso, per ciascun gruppo di pazienti (tipo 2 ed autoimmuni), la popolazione in tre sottogruppi: i dati ricavati sono stati convertiti in METs-minuto/settimana, in maniera tale da essere confrontati con i valori di riferimento proposti nello “scoring-IPAQ” (Linee guida per l'elaborazione dati e l'Analisi dell'IPAQ)¹⁹⁸.

Lo “scoring-IPAQ” classifica il dispendio energetico medio settimanale in tre livelli:

1. Dispendio energetico “**basso**” ≤ 600 METs-min/sett;
2. Dispendio energetico “**moderato**” 600 – 3000 METs-min/sett;
3. Dispendio energetico “**alto**” ≥ 3000 METs-min/sett.

La distribuzione dell'attività fisica nella popolazione, suddivisa in due gruppi per tipo di diabete, è illustrata nei due grafici seguenti (figg. 1-2).

Dall'analisi dei risultati ottenuti è stato osservato che il 61% dei pazienti diabetici autoimmuni (fig. 1) e il 55,9 % dei pazienti diabetici tipo 2 (fig. 2) hanno mostrato un livello di dispendio energetico classificato come basso.

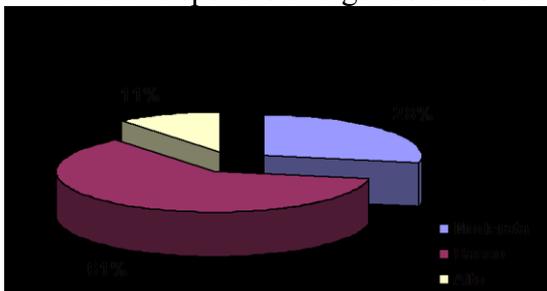


Figura 1: dispendio energetico nei pazienti con diabete autoimmune

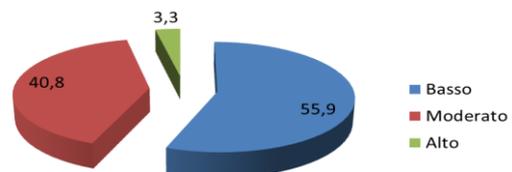


Figura 2: dispendio energetico nei pazienti con diabete tipo 2

Abbiamo poi suddiviso i pazienti in quartili di spesa energetica (espressa in METs) ed abbiamo verificato l'esistenza di eventuali correlazioni con i vari parametri clinici. Non abbiamo rilevato alcuna differenza statisticamente significativa tra i vari quartili per quanto riguarda i valori di emoglobina glicata (HbA1c), né per l'escrezione urinaria di albumina (AER), in nessuno dei due grandi gruppi (tipo 1 e tipo 2).

Nel gruppo di pazienti tipo 1 abbiamo rilevato miglior peso corporeo e migliori livelli nei parametri lipidici (colesterolo e trigliceridi) nei quartili di spesa energetica maggiore rispetto al 1° quartile (figg. 3-5).

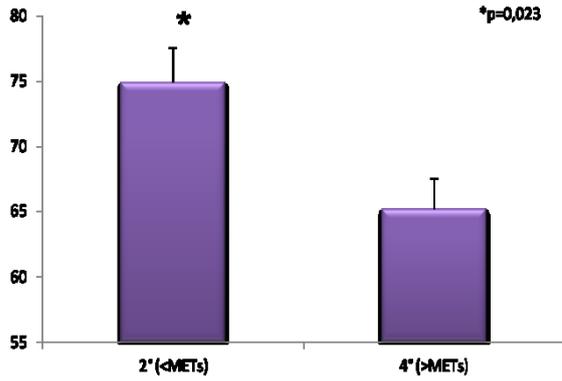


Figura 3: peso corporeo in relazione al dispendio energetico nei pazienti diabetici tipo 1

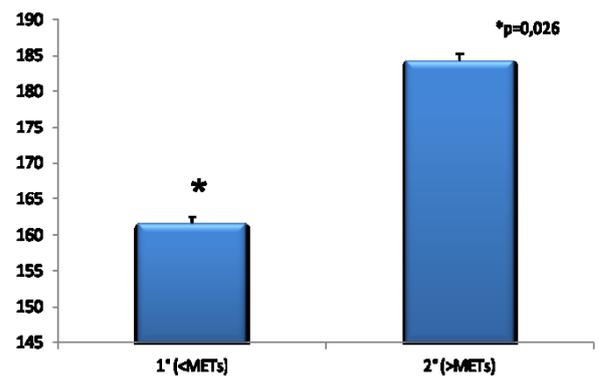


Figura 4: colesterolo totale in relazione al dispendio energetico nei pazienti diabetici tipo 1

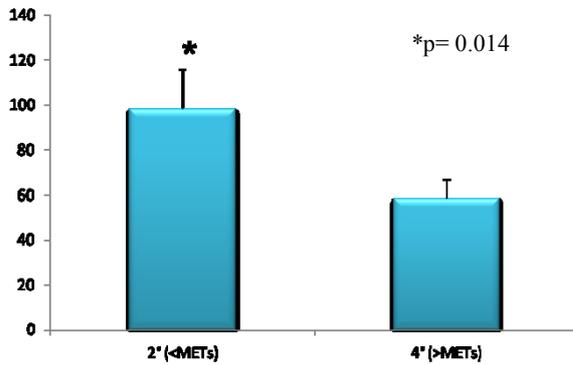


Figura 5: trigliceridi in relazione al dispendio energetico nei pazienti diabetici tipo 1

Nel gruppo dei pazienti diabetici tipo 2 abbiamo calcolato il rischio cardiovascolare mediante l'algoritmo UKPDS e abbiamo poi valutato eventuali correlazioni tra i vari profili di rischio ed i quartili di spesa energetica.

Abbiamo rilevato una percentuale statisticamente più bassa di rischio di sviluppare patologie cardiache coronariche mortali e non (fatal CHD risk, CHD risk) ed ictus (STROKE risk) nel quartile più alto di spesa energetica rispetto al primo quartile. (fig. 6)

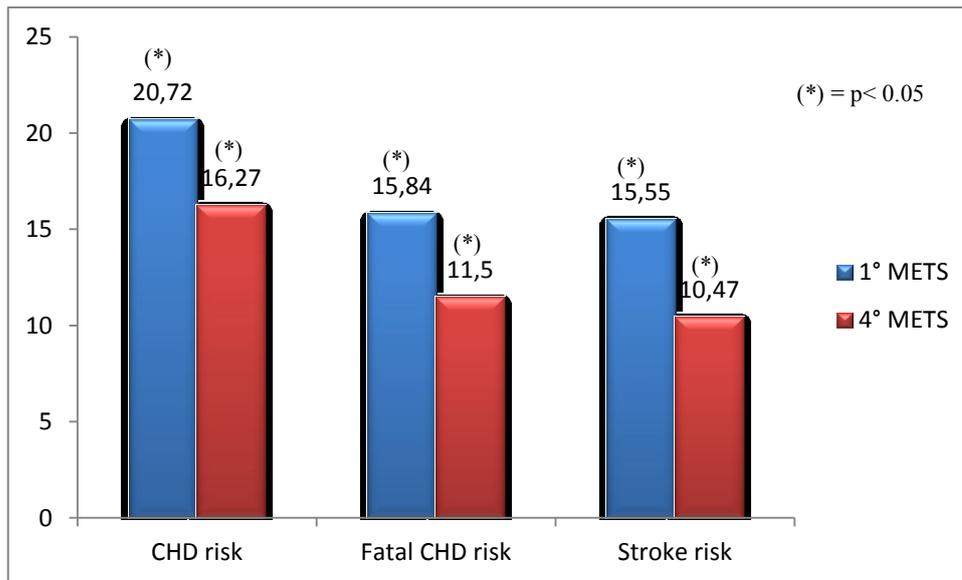


Figura 6: Profili di rischio cardio-cerebrovascolare e dispendio energetico nei pazienti affetti da diabete mellito tipo 2

Discussione

Questo studio rappresenta un'importante fotografia dello stile di vita nei pazienti diabetici pugliesi, preliminare e necessaria alla identificazione di eventuali possibili campi di intervento. Da questo studio è emersa la scarsa dedizione dei pazienti all'attività fisica (sportiva e non) ed una conferma dei dati internazionali sulla correlazione tra attività fisica e riduzione del rischio cardiovascolare sottolineando, anche per la popolazione pugliese, l'utilità della implementazione di strategie di intervento integrato che coinvolgono anche l'attività fisica nella gestione della malattia diabetica. Inoltre, per la prima volta questo studio ha evidenziato una correlazione diretta tra entità del dispendio energetico e riduzione del rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete tipo 2: ciò appare particolarmente importante, se si consideri che il diabete è una patologia ad alto rischio cardiovascolare, e che la maggior parte delle terapie ipoglicemizzanti ha effetti sostanzialmente neutri sul rischio di eventi cardiovascolari.

Per quanto riguarda i pazienti con diabete autoimmune, il dato più significativo e preoccupante deriva dalla valutazione del dispendio energetico complessivo: notare che oltre il 60% dei pazienti studiati presenta un dispendio energetico molto basso (<600 Mets/min/sett), mentre meno di un terzo presenta un dispendio elevato (>3000 Mets/min/sett). La cultura dell'attività fisica, quindi, è ancora tutta da costruire, anche in una fascia di popolazione che per età e per patologia dovrebbe essere più sensibile alle indicazioni sul corretto stile di vita. Nei soggetti in studio, il dispendio energetico è abbastanza ben distribuito nelle varie classi di età e di BMI; d'altra parte, questi due parametri mostrano un range abbastanza ristretto per le caratteristiche peculiari della malattia (diabete tipo 1); di conseguenza, vi è un dispendio energetico e una esecuzione dell'attività fisica molto simile nel campione d'età in questione. Analogamente, i valori di BMI sono compresi fra 21 e 26 kg/m², vale a dire una situazione di sostanziale normopeso nei soggetti studiati. Questo probabilmente spiega anche il fatto che i principali parametri metabolici considerati (colesterolo LDL, HDL, GPT, GOT, Gamma GT; HbA1c, Glicemia, Acido Urico, Creatinina, Azotemia, AER e PAS e PAD) non variano in maniera significativa in relazione al dispendio energetico.

Tuttavia, alcune valutazioni suggeriscono che i pazienti con dispendio energetico maggiore hanno un compenso metabolico moderatamente migliore rispetto a quelli con dispendio energetico inferiore. Questo lo si è notato dalla correlazione fra dispendio energetico e valori medi di colesterolo totale e trigliceridi, dove i pazienti con un maggiore dispendio energetico presentavano valori più bassi sia di colesterolo totale che di trigliceridi. In

particolare, i pazienti del 2° quartile di dispendio energetico mostrano valori di colesterolo totale e di trigliceridi significativamente superiori rispetto ai soggetti dei quartili successivi. Questo impatto positivo sul profilo lipidico è confermato anche dalla valutazione del peso, che è significativamente maggiore nei soggetti appartenenti al 2° quartile rispetto a quelli del 3° e del 4° quartile di dispendio energetico. Quindi, l'attività fisica globalmente considerata conserva la capacità di correlare con un profilo lipidico migliore e verosimilmente con un minor accumulo di grasso corporeo, contribuendo così a una modulazione positiva di importanti fattori di rischio cardiovascolare.

Può apparire paradossale che, al contrario, i pazienti del quartile più basso di dispendio energetico abbiano colesterolo, trigliceridi e peso corporeo più bassi rispetto ai soggetti del 2° quartile. E' possibile che questi soggetti presentino un dispendio energetico particolarmente basso per particolari condizioni di vita o per un corredo genetico che consente un profilo metabolico favorevole pur con un livello di attività fisica decisamente basso. Ad esempio, un maggiore quantità di tessuto adiposo bruno (recentemente dimostrato anche nell'uomo e proposto come un importante modulatore del bilancio energetico) potrebbe spiegare questo tipo di riscontro.

6.4.2. Analisi del dispendio energetico, valutato mediante questionario IPAQ, nella popolazione di pazienti diabetiche in gravidanza

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'attività fisica svolta dalle pazienti all'interno di determinati ambiti di vita quotidiana mediante la somministrazione del questionario IPAQ; verificare l'esistenza di una correlazione tra i parametri clinici delle pazienti e i risultati dell'indagine dell'attività fisica tramite il questionario.

Descrizione della popolazione

Abbiamo esaminato 63 pazienti in stato gravidico affette da diabete, di cui 1 affetta da diabete secondario a seguito di pancreasectomia, 1 affetta da diabete Mody, 7 affette da diabete di tipo1 ed infine le restanti 54 da GDM afferenti all'Ambulatorio di Diabetologia dell'Unità Operativa di Endocrinologia, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Università degli Studi di Bari Aldo Moro.

Le caratteristiche cliniche ed antropometriche delle pazienti oggetto di questo studio sono illustrate nella seguente tabella n° 3.

PARAMETRI	MEDIA	± DEV. STD.	PARAMETRI	MEDIA	± DEV. STD.
Età	34 anni	5,6	HbA1c	6%	1,1
Altezza	1,63 m	18	Colesterolo totale	209,8	68,8
Peso	76 Kg	18	Colesterolo HDL	70,3 mg/dl	18,6
BMI pregravidico	26 kg/m ²	8	Colesterolo LDL	116,9 mg/dl	36,8
BMI gravidico	28 kg/m ²	90	Trigliceridi	113,4 mg/dl	92,9
Settimana di diagnosi	22 s.g.	9	Pressione sist.	114,3mmHg	16,4
Glicemia	86,5 mg/dl	20	Pressione diast.	69,0 mmHg	10,7

Tabella 1: caratteristiche cliniche ed antropometriche delle pazienti gravide affette da diabete

Distribuzione dell'attività fisica nella popolazione

La distribuzione dell'attività fisica nella popolazione esaminata è illustrata nel grafico seguente (fig. 7).

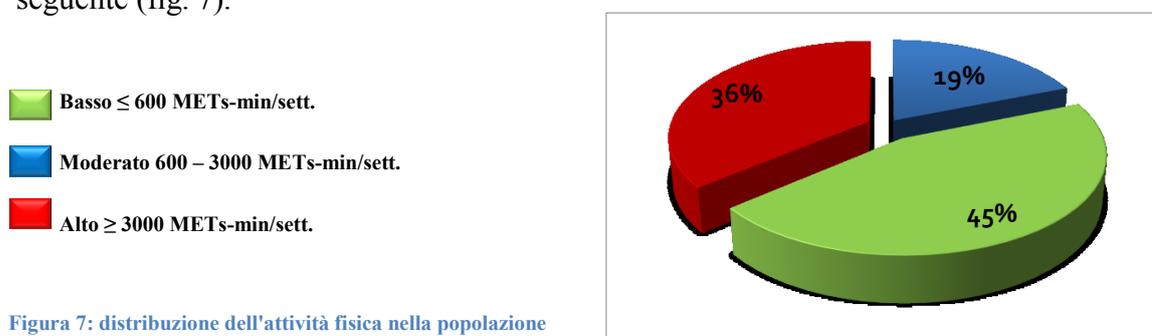


Figura 7: distribuzione dell'attività fisica nella popolazione

Il 45% delle pazienti esaminate hanno mostrato un livello di dispendio energetico classificato come basso, il 19% moderato e il 36% ha mostrato un dispendio energetico alto.

Abbiamo poi confrontato i parametri clinici delle pazienti che si caratterizzavano per livelli di attività fisica differenti ed abbiamo verificato l'esistenza di valori significativamente più bassi ($p < 0,05$) di colesterolo totale (fig. 8) e trigliceridi (fig. 9) nelle pazienti appartenenti al gruppo di attività fisica moderata rispetto a quelle del gruppo di attività fisica definita come bassa.

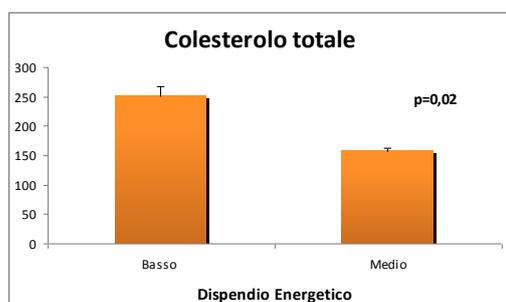


Figura 8: distribuzione del colesterolo totale in relazione ai livelli di dispendio energetico

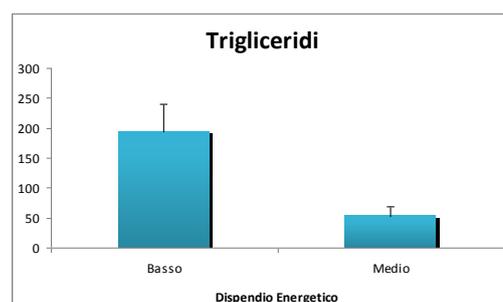


Figura 9: distribuzione dei trigliceridi in relazione ai livelli di dispendio energetico

Inoltre abbiamo verificato la presenza di valori pressori significativamente più elevati ($p < 0,05$) anche se comunque nella norma, nelle pazienti appartenenti al gruppo di attività fisica alta rispetto al gruppo di livello medio (tab. n° 4).

Abbiamo poi analizzato i livelli dei parametri clinici di compenso glicemico (glicemia, HbA1c e fabbisogno di insulina) per crescenti quartili di METs non rilevando alcuna differenza statisticamente significativa. Confrontando i livelli di escrezione urinaria di albumina per crescenti quartili di METs non abbiamo, parimenti, rilevato alcuna differenza statisticamente significativa.

Pressione arteriosa	Medio dispendio energetico		alto dispendio energetico		significatività
	Media	± dev. Std.	Media	± dev. Std.	p
Sistolica	109.6	12.3	120.8	16	0.017
diastolica	65.8	7.3	73	10.3	0.021

Tabella 2: distribuzione dei valori pressori in relazione al dispendio energetico

Discussione

I dati presentati in questa ricerca rappresentano un'analisi quantitativa del dispendio da attività fisica nel diabete gestazionale. I risultati suggeriscono che un dispendio energetico medio si associa a parametri metabolici più favorevoli (es., trigliceridi, colesterolo) e a livelli di pressione arteriosa leggermente più alti.

L'analisi della popolazione mostra un profilo di attività fisica tutto sommato accettabile, con più di metà della popolazione in esame con dispendio energetico medio o alto.

Esiste una correlazione inversa tra dispendio energetico e familiarità per diabete mellito, quasi a suggerire una componente genetica nella regolazione dell'attività fisica.

Infine, lo studio presentato sottolinea l'importanza dell'esercizio fisico nella gestione delle patologie metaboliche, e la necessità di una valutazione quantitativa e integrata nel quadro della gestione della malattia diabetica.

6.4.3. Analisi del dispendio energetico, valutato mediante questionario IPAQ, nella popolazione di pazienti diabetici: applicazione del protocollo a pazienti anziani e valutazione comparativa con pazienti più giovani

Lo scopo dello studio era quello di valutare l'attività fisica svolta da una coorte di pazienti affetti da diabete tipo 2 in determinati ambiti della vita quotidiana, confrontare le caratteristiche dell'attività fisica nei soggetti "giovani" (< 65 aa) e "anziani" (>65 aa) ed

infine confrontare i livelli di attività fisica e i parametri clinici dei pazienti anziani “sedentari” e “attivi”.

Descrizione della popolazione

Abbiamo esaminato 655 pazienti, dei quali 373 uomini e 282 donne affetti da diabete mellito Tipo 2 afferenti all'Ambulatorio di Diabetologia dell'Unità Operativa di Endocrinologia, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Università degli Studi di Bari Aldo Moro.

Le caratteristiche antropometriche e cliniche dei pazienti presi in esame sono riassunte nella tabella seguente (tab. 5).

La popolazione osservata nello studio rappresenta in maniera abbastanza fedele il fenotipo del paziente diabetico ambulatoriale della nostra regione.

PARAMETRI	MEDIA	± DEV. STD.	PARAMETRI	MEDIA	± DEV. STD.
Età	62,9 anni	10	Colesterolo LDL	99,5 mg/dl	32,7
Peso	78,1 kg	16,2	GOT	23,3 U/L	16,1
Altezza	1,64 m	0,10	GPT	37,7 U/L	23,3
BMI	29,3 kg/m ²	5,3	Gamma GT	45 U/L	69
Glicemia	140,2 mg/dl	40,5	Uricemia	5,2 mg/dl	2,5
HbA1c	7,3 %	4,1	Pressione sist.	129,9 mmHg	16,2
Waist	101,2 cm	13,8	Pressione diast.	77,8 mmHg	9,8
Creatinina	0,9 mg/dl	0,6	PARAMETRI	MEDIANA	RANGE
Colesterolo totale	174,59 mg/dl	61,2	Trigliceridi (mg/dl)	109	22-1324
Colesterolo HDL	50,5 mg/dl	13,4	AER (µg/min)	6	0.3-348

Tabella 3: caratteristiche cliniche ed antropometriche dei pazienti

Si tratta infatti di pazienti di età adulta (63±10 anni) e con delle caratteristiche metaboliche (glicemia, HbA1c, profilo lipidico, pressione arteriosa) molto vicine ai valori considerati accettabili per la popolazione diabetica.

Distribuzione dell'attività fisica nella popolazione

La distribuzione della popolazione in base al dispendio energetico è illustrata nel grafico seguente (fig. 10). Dallo stesso risulta che il 40,8% dei pazienti esaminati hanno mostrato un livello di dispendio energetico classificato come basso, il 48,9% moderato e il 3,3% ha

mostrato un dispendio energetico alto.

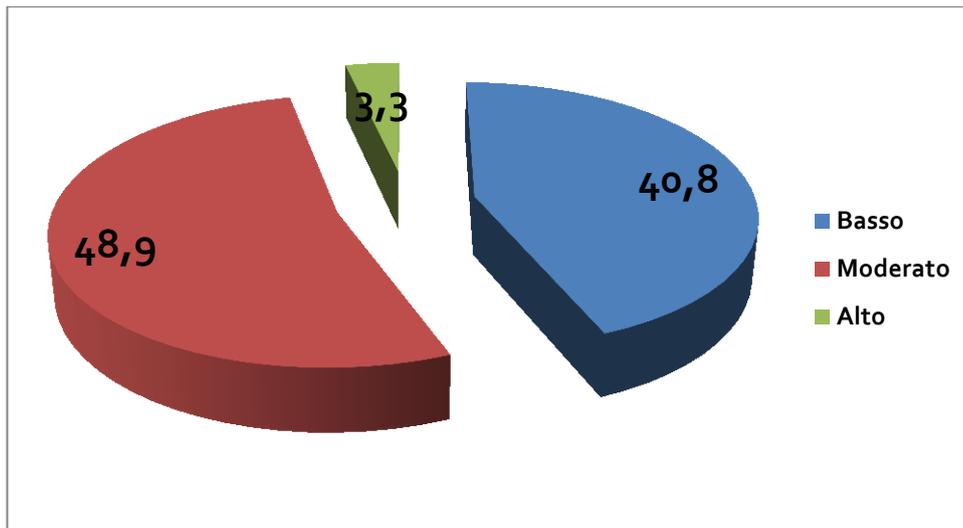
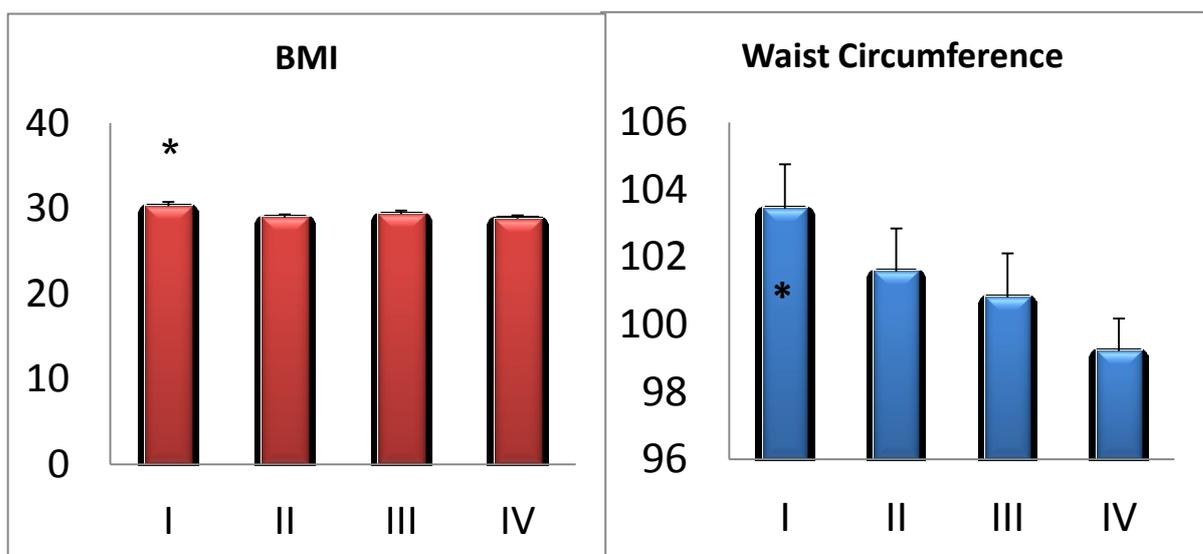


Figura 10: distribuzione della popolazione in base al dispendio energetico

La popolazione è stata analizzata suddividendola in quartili rispetto ai METs ed essi sono stati confrontati con i parametri clinici raccolti.

Abbiamo osservato una differenza tendenzialmente significativa nel BMI ($p=0.062$) tra il I° (valore medio BMI 30.2 kg/m^2) ed il IV° quartile di METs (valore medio BMI 28.8 kg/m^2). (fig. 11)

Per quanto concerne il waist, invece, è presente una differenza tendenzialmente significativa ($p=0.062$) tra il I° (circonferenza vita media 103 cm) ed il IV° quartile di METs (circonferenza vita media 99 cm). (fig. 12)



* $p=0.062$ vs IV quartile; ONE-WAY ANOVA

* $p=0.062$ vs IV quartile; ONE-WAY ANOVA

Figura 11: distribuzione del BMI in relazione al dispendio energetico

Figura 12: distribuzione del waist in relazione al dispendio energetico

Abbiamo poi suddiviso la popolazione, in base all'età, in due gruppi: giovani (età < 65 aa) ed anziani (età ≥ 65 aa). (fig. 13)

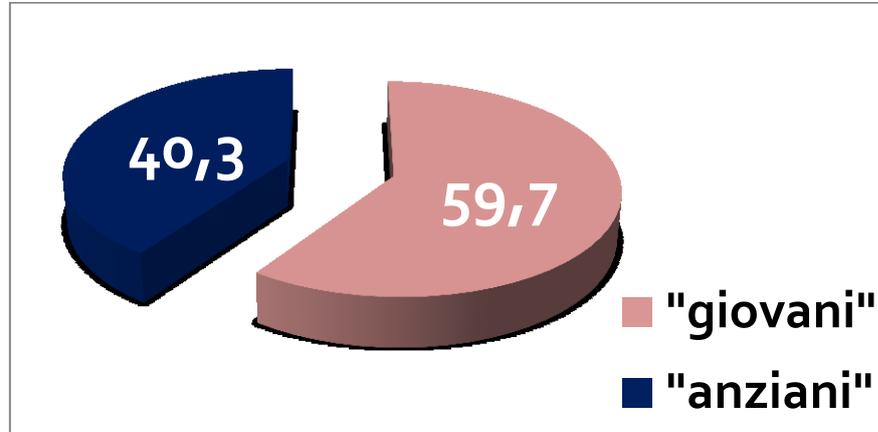


Figura 13: distribuzione percentuale della popolazione in base all'età – giovani (età < 65 aa – anziani età ≥ 65 aa)

Analizzando la distribuzione dei parametri antropometrici (figg. 14-16) nei due gruppi (giovani vs anziani) abbiamo rilevato una differenza statisticamente significativa relativamente al peso (giovani: 80.2 kg vs anziani: 74.7 kg - $p < 0,0001$), al BMI (giovani: 29.8 kg/m^2 vs anziani: 28.6 kg/m^2 - $p < 0,0001$) ed alla circonferenza vita (giovani: 101 cm vs anziani: 101.2 cm - $p < 0,001$).

Analizzando la distribuzione dei parametri clinici (fig. 17) nei due gruppi (giovani vs anziani) abbiamo rilevato un'unica differenza statisticamente significativa relativamente ai trigliceridi (giovani: 129 mg/dl vs anziani: 120 mg/dl – $p = 0,018$). Non abbiamo osservato altre differenze statisticamente significative analizzando gli altri parametri clinici.

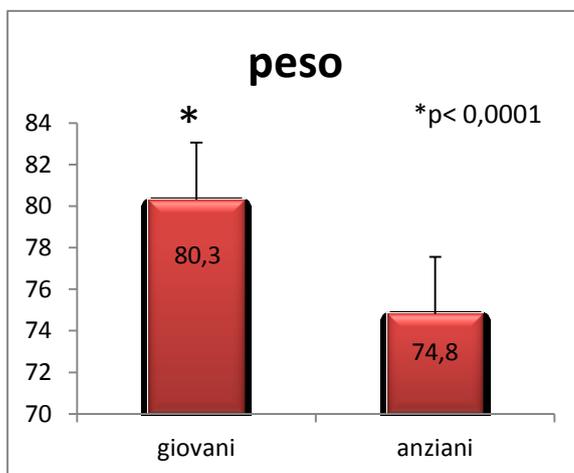


Figura 14: distribuzione del peso in giovani ed anziani

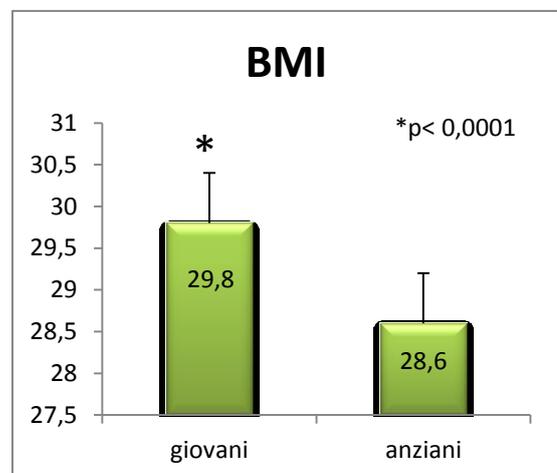


Figura 15: distribuzione del BMI in giovani ed anziani

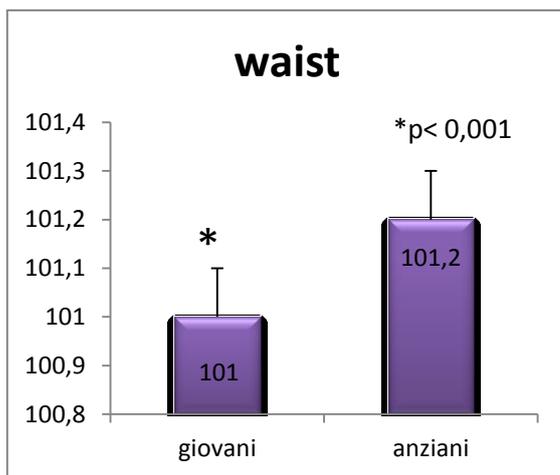


Figura 16: distribuzione della circonferenza vita in giovani ed anziani

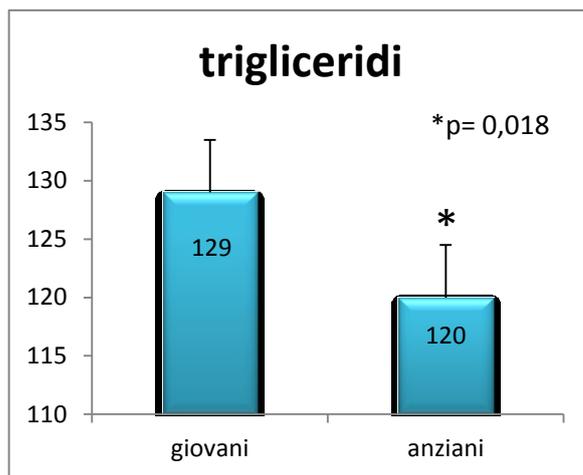


Figura 17: distribuzione dei trigliceridi in giovani ed anziani

Abbiamo poi confrontato i risultati del questionario IPAQ tra i due gruppi (figg. 18, 19) osservando una differenza statisticamente significativa nel dispendio energetico giornaliero da lavoro (giovani: 522 METS/die vs anziani: 114 METS/die - $p < 0,0001$), e nei dispendio energetico totale (giovani: 1565 METS/die vs anziani: 1088 METS/die - $p < 0,001$).

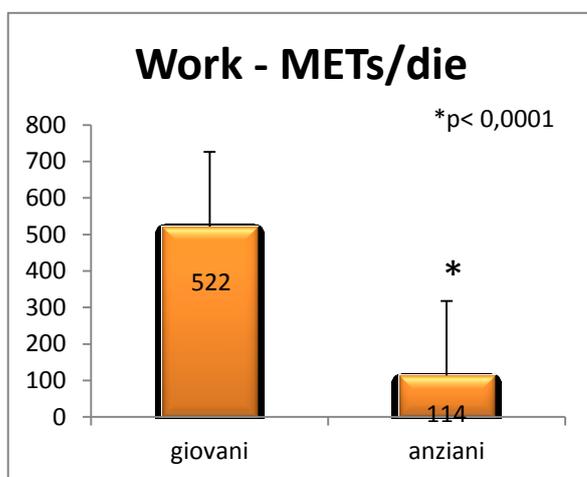


Figura 18: distribuzione del dispendio energetico da lavoro in giovani ed anziani

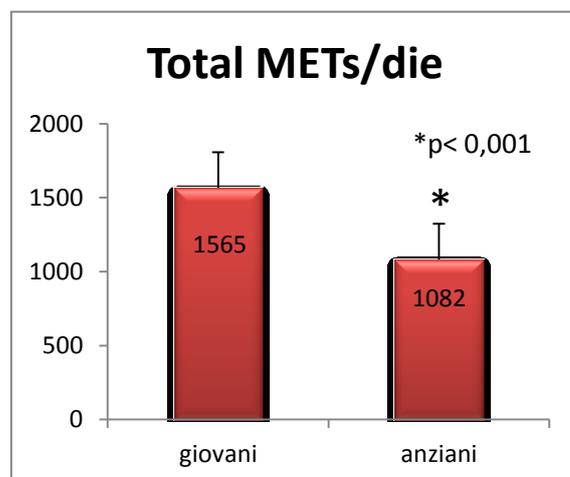


Figura 19: distribuzione del dispendio energetico totale in giovani ed anziani

Analizzando la sola popolazione di pazienti anziani (età ≥ 65 anni) abbiamo voluto valutare la distribuzione della popolazione in base al dispendio energetico in tre gruppi (sulla base dei valori di riferimento proposti nello scoring IPAQ). (fig. 20)

Dei 264 pazienti anziani: il **55,6%** (147) presentava un dispendio energetico **basso** (≤ 600 METs-min/sett), il **35,9%** (95) un dispendio energetico moderato (600 – 3000 METs-min/sett) e solo l'**8,3%** (22) un dispendio energetico **alto** (≥ 3000 METs-min/sett).

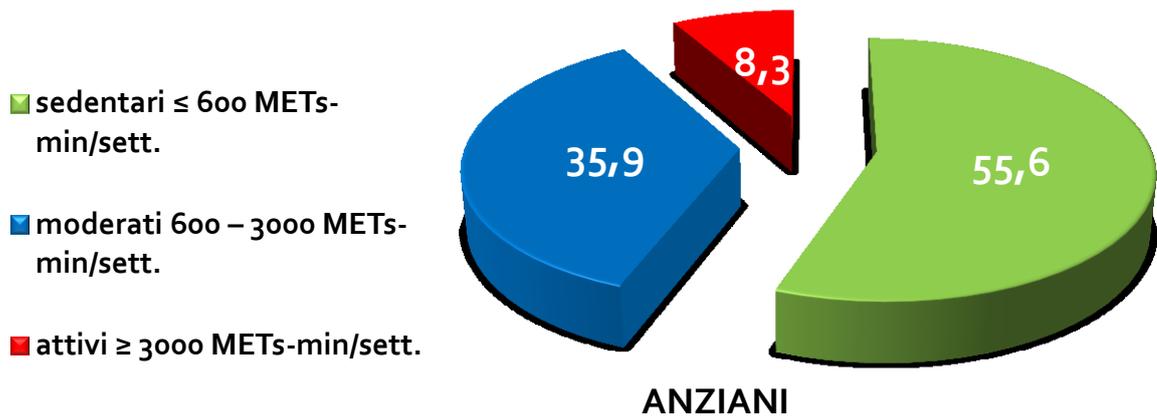


Figura 20: distribuzione della popolazione anziana in relazione al dispendio energetico

Nei pazienti così suddivisi abbiamo verificato l'esistenza di un'età tendenzialmente più alta ($p=0.052$) nel gruppo dei sedentari (73.2 anni) rispetto a quella dei moderati (71.7 anni). Dal confronto dei valori medi della durata di malattia è emersa una differenza tendenzialmente significativa ($p=0.057$) tra i sedentari e gli attivi (fig. 21).

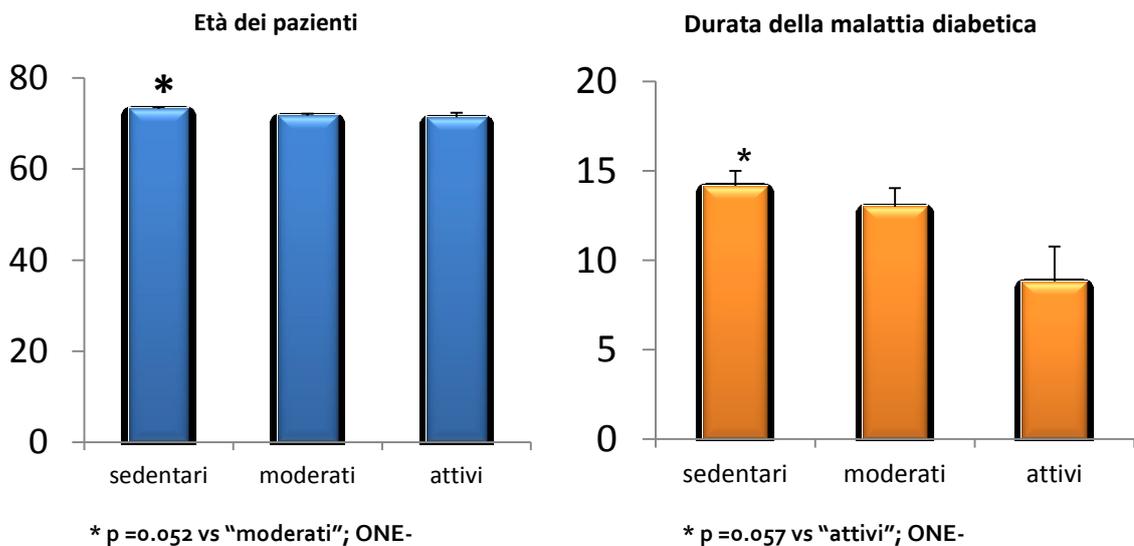


Figura 21: distribuzione dell'età media e della durata della malattia media in relazione al dispendio energetico

Discussione

I dati presentati delineano una fotografia clinica della popolazione di diabetici anziani della nostra regione. I soggetti affetti da diabete tipo 2 ed età superiore a 65 anni mostrano un profilo metabolico mediamente più compromesso, rispetto ai pazienti di età inferiore, con peso e BMI maggiore, e un consumo energetico da attività fisica inferiore. Questo conferma la necessità di un approccio personalizzato e individuale a questa categoria di soggetti.

Inoltre, quando è stata valutata l'attività fisica nei soggetti "over 65", è stato riscontrato che i soggetti "attivi" sono in realtà soltanto l'8%, e questi individui sono relativamente più giovani e mostrano una durata di malattia inferiore, a suggerire un possibile effetto metabolico protettivo dell'attività fisica anche in questa fascia di età.

L'approccio al paziente diabetico anziano, quindi, deve necessariamente tener conto della complessità e della potenziale fragilità di questa fascia di età; in questi soggetti, una attenta e sistematica valutazione dell'attività fisica può contribuire a individualizzare al meglio le strategie terapeutiche più opportune.

6.4.4. Valutazione delle abitudini alimentari mediante questionario alimentare semplificato

Lo scopo dello studio era quello di testare un questionario alimentare semplificato e confrontare i risultati con i parametri clinici e metabolici più importanti per il diabete al fine di validare uno strumento utile alla rapida (più economica ed efficiente) individuazione dei pazienti bisognosi di una correzione dello stile alimentare.

Descrizione della popolazione

Nell'ambito della coorte complessiva di pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 afferenti all'ambulatorio di Diabetologia, abbiamo selezionato 200 soggetti, 111 maschi e 89 femmine.

Le caratteristiche antropometriche e cliniche dei pazienti presi in esame sono riassunte nella tabella seguente (tab. 6)

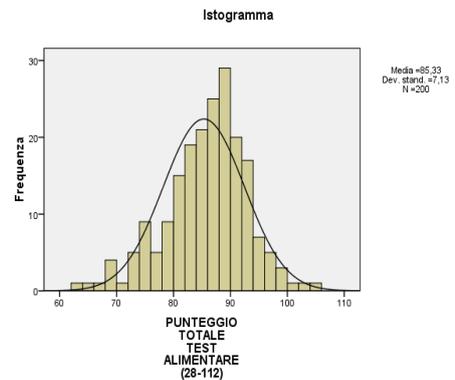
PARAMETRI	MEDIA	± DEV. STD.	PARAMETRI	MEDIA	± DEV. STD.
Età (anni)	63,2	11,6	Colesterolo LDL (mg/dl)	106,2	33,1
Peso (Kg)	76,6	15,7	GOT (U/L)	22,4	12,8
Altezza (m)	162,1	10,1	GPT (U/L)	34,5	27,1
BMI (Kg/m ²)	29	5,1	Gamma GT (U/L)	30	19,7
Glicemia (mg/dl)	142,7	45,7	Uricemia (mg/dl)	5,1	1,3
HbA1c (%)	6,9	1,4	Pressione sist. (mmHg)	127,2	15,4
Waist (cm)	103,7	18,2	Pressione diast. (mmHg)	75,7	8,9
Creatinina (mg/dl)	1,1	0,7	PARAMETRI	MEDIANA	RANGE
Colesterolo totale (mg/dl)	176,2	41,2	Trigliceridi (mg/dl)	119	39-552
Colesterolo HDL (mg/dl)	48	13	AER (µg/min)	7.9	0.05-101

Tabella 4: caratteristiche cliniche ed antropometriche della popolazione

A tutti i pazienti è stato chiesto di compilare un questionario alimentare semplificato che indaga su vari aspetti dell'alimentazione:

- apporto di carboidrati, proteine e fibre
- stile alimentare (pasti al giorno, tipo di colazione ecc.)
- presenza di comportamenti sospetti per disturbi del comportamento alimentare (D.C.A.)
- Aderenza ai dettami della dieta mediterranea

Il questionario è composto da 28 domande a risposta multipla (4 possibili risposte) associate ciascuna ad un punteggio compreso tra 1-4. I punteggi possibili del questionario potevano quindi oscillare tra un valore minimo di 28 punti ad un valore massimo di 112 punti.



Risultati:

Il punteggio medio ottenuto dai pazienti è stato di $85,33 \pm 7,130$ punti. (fig. 22)

Più dettagliatamente: (fig. 23)

- Nessun paziente ha riportato un punteggio inferiore a 49 (0%)
- 8 pazienti hanno totalizzato un punteggio compreso tra 50 e 70 (4%);
- 157 pazienti hanno ottenuto un punteggio tra 71 e 91 (il 78,5%);
- 35 pazienti hanno conseguito i punteggi migliori, cioè compresi tra 91 e 112 (il 17,5%).

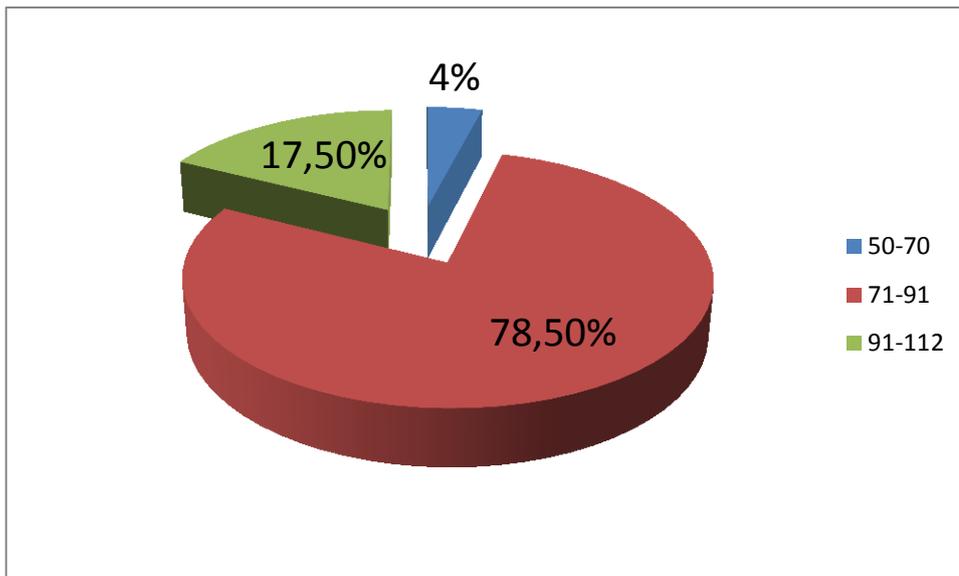


Figura 23: distribuzione della popolazione in relazione al punteggio ottenuto

Abbiamo eseguito l'analisi della correlazione, osservando che il punteggio totale del questionario correla negativamente (tab.7) con il BMI medio, e con i valori di transaminasi-GTP (ALT).

<i>Parametro</i>	<i>R²</i>	<i>P</i>
BMI	-0,125	0,079
GPT	-0,240	0,044

Tabella 5: correlazione tra punteggio del questionario e valori clinico-metabolici

Il questionario è stato poi suddiviso in più sottogruppi di domande e, per ognuno di essi, è stata osservata la frequenza delle risposte. In particolare, sono stati individuati 6 sottogruppi:

- 1) Sottogruppo "Carboidrati";
- 2) Sottogruppo "Proteine";
- 3) Sottogruppo "Fibre";
- 4) Sottogruppo "Stile alimentare";
- 5) Sottogruppo "Disturbi del comportamento alimentare";
- 6) Sottogruppo "Dieta mediterranea".

- 1) Dall'esame delle domande indirizzate ad indagare sull'apporto dei carboidrati (6-

24 punti) si evince che circa il 62% dei pazienti esaminati ha totalizzato 14-18 punti evidenziando che esiste un atteggiamento non corretto nell'assunzione dei carboidrati (quantità/qualità).

- 2) Diverso appare il risultato del sottogruppo di domande utili a valutare l'apporto proteico (5-20 punti) > 80% ha ottenuto 15-20 punti mostrando un atteggiamento corretto nell'assunzione delle proteine.
- 3) Conclusioni simili si ottengono dall'esame delle domande che indagano sull'apporto di fibre (3-12 punti): circa il 90% dei pazienti esaminati ha conseguito un punteggio > 6 punti caratterizzandosi quindi per un buon apporto di fibre.
- 4) Il risultato delle domande finalizzate all'indagine dello stile alimentare (4-16 punti) mostra che circa il 75% dei pazienti ha conseguito > 11 punti classificandosi per uno stile alimentare corretto.
- 5) Dall'esame delle domande intese ad identificare atteggiamenti sospetti per disturbi del comportamento alimentare (4-16 punti) è emerso che il 64% dei pazienti ha totalizzato un punteggio di 13-16 punti mentre circa il 20% ha conseguito il massimo punteggio (16 punti). Da questo dato si ipotizza un elevato rischio di atteggiamenti sospetti per DCA che necessitano di valutazioni più approfondite al fine di ottenere una chiara diagnosi.
- 6) Infine, dalla valutazione delle domande funzionali a individuare l'aderenza ai dettami della dieta mediterranea (7-28 punti) è emerso che il 49% dei pazienti ha totalizzato 20-22 punti e il 70% un valore >20 punti individuando un'elevata aderenza dei pazienti ai canoni principali della dieta Mediterranea. Analizzando la correlazione tra il punteggio ottenuto da questa parte di domande e i principali valori clinico-metabolici abbiamo individuato una correlazione inversa (tab. 8) tra punteggio ottenuto per la dieta mediterranea ed i valori di transaminasi GPT (ALT).

<i>Parametro</i>	<i>R2</i>	<i>P</i>
GPT	-0,257	0,031

Tabella 8.: correlazione tra punti dieta mediterranea e valori clinico-metabolici

Discussione

Il questionario alimentare proposto ha dimostrato caratteristiche di rapidità di compilazione, facilità di somministrazione e buona attendibilità delle informazioni raccolte

sulle abitudini alimentari.

Il punteggio ottenuto al questionario correla in maniera significativa con alcuni indicatori clinici di sindrome metabolica, quali il BMI e transaminasi GTP.

La somministrazione del questionario ad una popolazione numericamente più ampia, insieme ad una valutazione prospettica, potrà fornire ulteriori elementi di validazione di questo metodo al fine di rendere più efficaci ed economici gli interventi nutrizionali sulla popolazione diabetica.

6.5. CONCLUSIONI

Il paziente diabetico è certamente un paziente a rischio cardiovascolare aumentato, rispetto al paziente non diabetico, e l'obiettivo ultimo della terapia del diabete è prevenire o ritardare le complicanze vascolari della malattia. La terapia farmacologica, pur condotta con approccio intensivo, ha effetti benefici sul rischio di complicanze vascolari, ma non è sufficiente ad annullarlo e anzi rischia, in alcuni sottogruppi di pazienti fragili, *in primis* gli anziani, di determinare un danno. L'indicazione più forte e condivisa dalle più recenti linee-guida e documenti di consenso sulla gestione della malattia diabetica prevede quindi l'attenzione sempre vigile alla implementazione di un corretto stile di vita e la necessità di una personalizzazione della terapia, con l'adattamento delle prescrizioni farmacologiche e non farmacologiche (terapia nutrizionale, indicazioni per esercizio fisico) al profilo metabolico e clinico del singolo paziente.

Il principale risultato che emerge dal lavoro di ricerca presentato in questa relazione si inserisce in questo scenario e consiste in un modello verificato "sul campo" di modalità validate e realizzabili per analizzare il profilo dello "stile di vita" del paziente. Infatti, le metodiche presentate (questionario IPAQ, indagine alimentare semplificata) consentono di valutare oggettivamente il dispendio da attività fisica di ogni paziente, correlandolo con le sue caratteristiche cliniche, di definire la relazione tra attività fisica, compenso metabolico e rischio cardiovascolare, e di eseguire una indagine nutrizionale semplificata che identifica con un punteggio numerico i pazienti che meno aderenti ai suggerimenti della "corretta alimentazione" e che quindi necessitano di un *counseling* nutrizionale più incisivo.

Inoltre, l'analisi dei dati conferma che la maggior parte dei soggetti in esame hanno un grado di dispendio energetico basso, e questo suggerisce che l'implementazione della modifica dello stile di vita dovrebbe essere affrontata come un problema sociale di primaria importanza. Tra l'altro, è stata evidenziata per la prima volta una correlazione diretta tra entità del dispendio energetico e riduzione del rischio cardiovascolare: ciò appare particolarmente importante, nell'ottica dell'approccio globale al paziente diabetico.

Questi dati, quindi, impongono una profonda riflessione sulle priorità nella gestione socio-sanitaria della malattia, e rappresentano il punto di partenza per studi longitudinali e di intervento che chiariscano sempre meglio i benefici dell'attività fisica e della corretta alimentazione nel trattamento del diabete mellito.

BIBLIOGRAFIA

- (1) International Diabetes Federation. Facts & Figures . 2004. Available at: <http://www.idf.org/home>
- (2) American Diabetes Association, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care January 2013, 36:S67-S74; doi:10.2337/dc13-S067.
- (3) AMD-SID – Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010
- (4) American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes-2013, Diabetes Care January 2013 36:S11-S66; doi:10.2337/dc13-S011.
- (5) Ahmed AM. (aprile2002). History of diabetes mellitus. SaudiMed J. 23:373-378.
- (6) Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al, for the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003; 26: 3160-7.
- (7) Appunti di Biochimica Clinica, Costantino Salerno, Ed. Nuova Cultura,2009.
- (8) Guest Editor: Andre Mosca; Biochimica Clinica; vol.30, n° 5-6; 539; 2006.
- (9) Pandit MK, Burke J, Gustafson AB, Minocha A, Peiris AN. Drug-induced disorders of glucose tolerance. Ann Int Med 1993;118:529-39.
- (10) Buhling KJ, Elsner E, Wolf C, Harder T, Engel B, Wascher C, Siebert G, Dudenhausen JW. No influence of high- and low-carbohydrate diet on the oral glucose tolerance test in pregnancy. ClinBiochem 2004;37:323-7.
- (11) Denton JC, Schultz R, Jamurtas AZ, Angelopoulos TJ. Improvements in glucose tolerance in obese males with abnormal glucose tolerance following 10 days of aerobic exercise. PrevMed 2004; 38:885-8.
- (12) Sievenpiper JL, Jenkins DJ, Josse RJ, Vuksan V. Dilution of the 75-g oral glucose tolerance test increases postprandial glycemia: implications for diagnostic criteria. CMAJ 2000;162:993-6.
- (13) American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care, volume 32, supplement 1, S14, January 2009.
- (14) WHO. Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. 1999;WHO/NCD/NCS/99.

- (15) Larsen ML, Hørder M, Mogensen EF (1990). Effect of long-term monitoring of glycosylated hemoglobin levels in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 323 (15): 1021–5.
- (16) International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1327-1334.
- (17) Ziemer DC, Kolm P, Weintraub WS et al. Glucose-independent, black-white differences in hemoglobin A1c levels: a cross-sectional analysis of 2 studies. *Ann Intern Med* 2010; 152:770-777.
- (18) Kumar PR, Bhansali A, Ravikiran M et al. Utility of glycated hemoglobin in diagnosing type 2 diabetes mellitus: a community-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2832-2835.
- (19) Antonio Tiengo, Stefano Del Prato, Paolo Tessari, Angelo Avogaro; *IL DIABETE MELLITO Classificazione, eziopatogenesi, emergenze acute*; Leviana Editrice; 120; 1990.
- (20) Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183-1197.
- (21) Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspective on disease pathogenic and treatment. *Lancet* 2001; 358: 221-229.
- (22) Green A, Gale EA, Patterson CC for the EURODIAB ACE Study group. Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE Study Group. *Lancet* 1992; 339; 905-909.
- (23) Diabetes Epidemiology Research International Group. Geographic patterns of childhood insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1988; 37; 1113-1119.
- (24) Saggese G, Federico G, Balestri M, Torriolo A. Calcitriol inhibits the PHA-induced production of IL-2 and INF- γ and the proliferation of human peripheral blood leukocytes while enhancing the surface expression of HLA class II molecule. *J Endocrinol Invest* 1989; 12; 329-335.
- (25) Mathieu C, Laureys J, Vandeputte M, et al. 1,25 dihydroxivitamin D3 prevents insulinitis in NOD mice. *Diabetes* 1992; 41; 1491-1495.
- (26) Mathieu C, Laureys J, Vandeputte M, et al. Prevention of type I diabetes in NOD mice by 1,25-dihydroxivitamin D3. *Diabetologia* 1994; 37; 552-558.
- (27) Mathieu C, Laureys J, Vandeputte M, et al. Prevention of type I diabetes by non-hypercalcemic doses of a new structural analogue of 1,25- (OH) $_2$ D3 KH1060. *Endocrinology* 1995; 136; 866-872.
- (28) The EURODIAB Substudy 2 study group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42; 51-54.

- (29) Akerblom HK, Vaarala O, Hyoty H, et al. Environmental factors in the etiology of type I diabetes. *Am J Med Genet* 2002; 115; 18-29.
- (30) Hyponen E, Laara E, Reananen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type I diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358; 1500-1503.
- (31) Jongbloet PH, Groenwoud HM, Hirasing RA, Van Buuren SV. Seasonality of birth in patients with childhood diabetes in The Netherlands. *Diabetes Care* 1998; 21; 190-191.
- (32) Rothwell PM, Staines A, Smail P, et al. Seasonality of birth of patients with childhood diabetes in Britain. *BMJ* 1996; 312; 1456-1457.
- (33) Gardner SG, Bingley PJ, Sawtell PA, et al. Rising incidence of insulin dependent diabetes in children aged under 5 years in Oxford region: time trend analysis. *BMJ* 1997; 315; 713-717.
- (34) Cucca F, Lampis R, Congia M, et al. A correlation between the relative predisposition of MHC class II alleles to type I diabetes and the structure of their proteins. *Hum Mol Genet* 2001; 10; 2025-2037.
- (35) Vyse TJ, Todd JA, Genetic analysis of autoimmune disease. *Cell* 1996; 85; 311-318.
- (36) Bennet ST, Lucassen AM, Gough SC, et al. Susceptibility to human type I diabetes at IDDM2 is determined by tandem repeat variation at the insulin gene minisatellite locus. *Nature Genet* 1995; 9; 284-292.
- (37) Undlien DF, Bennet ST, Todd JA, et al. Insulin gene region-encoded susceptibility to IDDM maps upstream of the insulin gene. *Diabetes* 1995; 44; 620-625.
- (38) Davies JL, Kawaguchi Y, Bennet ST, et al. A genome wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature* 1994; 371; 130-136.
- (39) Luo D, Bui MM, Muir A, et al. Affected sib pair mapping of a novel susceptibility gene to insulin dependent diabetes mellitus (IDDM8) on chromosome 6q25-q27. *Am J Hum Genet* 1995; 57; 911-919.
- (40) Luo D, Bui MM, Muir A, et al. Confirmation of three susceptibility genes to insulin dependent diabetes mellitus: IDDM4, IDDM5, IDDM8. *Hum Mol Genet* 1996; 5; 693-698.
- (41) Davies JL, Cucca F, Goy JV, et al. Saturation multipoint linkage mapping of chromosome 6q in type 1 diabetes. *Hum Mol Genet* 1996; 5; 1071-1074.
- (42) Merriman T, Twells R, Merriman M, et al. Evidence by allelic association-dependent method for a type 1 diabetes polygene (IDDM6) on chromosome 18q21. *Hum Mol Genet* 1997; 6; 1003-1010.

- (43) Reed PW, Cucca F, Jenkins S, et al. Evidence for a type 1 diabetes susceptibility locus (IDDM10) on human chromosome 10p11-q11. *Hum Mol Genet* 1997; 6; 1011-1016.
- (44) Nisticò L, Buzzetti R, Pritchard LE, et al, Belgian Diabetes Registry. The CTLA-4 gene region contains a mutation that predispose to type 1 diabetes. *Hum Mol Genet* 1996; 5; 1075-1080.
- (45) Ziegler A, Hummel M, Skenker M, Bonifacio E. Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes. *Diabetes* 1999; 48; 460-467.
- (46) Kimpimaki T, Kupila A, Hamalainen AM, et al. The first sign of beta-cell autoimmunity appear in infancy in genetically susceptible children from the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86; 4782-4788.
- (47) Barker JM, Barriga KJ, Yu L, et al Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes: Diabetes Autoimmunity Study in the young (DAISY). *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89; 3896-3902.
- (48) Roep BO. The role of T-cell in the pathogenic of type 1 diabetes: from cause to cure. *Diabetologia* 2003; 46; 305-321.
- (49) Sadeharju K, Loonrot M, Kimpimaki T, et al. Enterovirus antibody levels during the first two years of life in prediabetic autoantibody positive children. *Diabetologia* 2001; 44; 818-823.
- (50) Banatvala J, Schertharen G, Schober E, et al. Mumps, rubella and cytomegalovirus specific IgM responses in patients with juvenile onset insulin dependent diabetes mellitus in Britain. *Lancet* 1985; 1; 1409-1412.
- (51) Norris JM, Beaty B, et al. Lack of association between early exposure to cow's milk protein and beta-cell autoimmunity. (DAISY). *JAMA* 1996; 276; 609-614.
- (52) Hummel M, Schenkel M, Ziegler A. No major association of breast feeding, vaccinations, and childhood viral diseases with early islet autoimmunity in German BABYDIAB Study. *Diabetes Care* 2000; 23; 969-974.
- (53) Akerblom HK, Knip M. Putative environmental factors in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1998; 14; 31-67.
- (54) Reed PW, Cucca F, Jenkins S, et al. Evidence for a type 1 diabetes susceptibility locus (IDDM10) on human chromosome 10p11-q11. *Hum Mol Genet* 1997; 6; 1011-1016.
- (55) Green A, Gale EA, Patterson CC for the EURODIAB ACE Study group. Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE Study Group. *Lancet* 1992; 339; 905-909.
- (56) Antonio Tiengo, Stefano Del Prato, Paolo Tessari, Angelo Avogaro. Classificazione, eziopatogenesi, emergenze acute. Liviana Editrice 1990; 118- 126.

- (57) Antonio Tiengo, Stefano Del Prato, Paolo Tessari, Angelo Avogaro. Classificazione, eziopatogenesi, emergenze acute. Liviana Editrice 1990; 127- 130
- (58) R. Giorgino, Il diabete mellito, SEU, 2011.
- (59) Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW: C-reactive protein in healthy subjects: association with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from the adipose tissue? *Arterioscler Thromb*
- (60) *Vasc Biol* 19: 972–978, 1999.
- (61) Pannacciulli N, De Pergola G, Giorgino F, Giogino R: A family history of type 2 diabetes is associated with increased plasma levels of C-reactive protein in non-smoking healthy women. *Diabet Med* 19:689–692, 2002.
- (62) Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, Georgilis K, Lonnemann G, van der Meer JW, Cannon JG, Rogers TS, Klempner MS, Weber PC, et al.: The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med* 320: 265–271, 1989.
- (63) Lindberg G, Råstam L, Gullberg B, Eklund GA, Tornberg S: Serum sialic acid concentration and smoking: a population based study. *BMJ* 303:1306–1307, 1991.
- (64) Black PH: Stress and the inflammatory response: a review of neurogenic inflammation. *Brain Behav Immun* 16:622–653, 2002.
- (65) Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB: Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 282:2131–2135, 1999.
- (66) Festa A, D’Agostino R, Howard G, Mykkaˆnen L, Tracey RP, Haffner SM: Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 101:42–47, 2000.
- (67) Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS: Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: adipose tissue difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 83:847–850, 1998.
- (68) Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM: Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 95:2409–2415, 1995.
- (69) Yki-Jarvinen H. Acute and chronic effects of hyperglycaemia on glucose metabolism: implications. *Diabetologia*, 1990, Volume 33, Number 10, Page 579
- (70) For the development of new therapies. *Diabet Med*. 1997 Aug; 14 Suppl 3: S32-7.

- (71) Bagger JI, Knop FK, Lund A, Vestergaard H, Holst JJ, Vilsbøll T.: Impaired regulation of the incretin effect in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Mar;96(3):737-45.
- (72) Keen H: Diabetes diagnosis. In *International Textbook of Diabetes Mellitus*. Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmel P, Eds. New York, Wiley, 1992.
- (73) Arky RA. Clinical correlates of metabolic derangements of diabetes mellitus. In: Kozak GP editors. *Complications of Diabetes Mellitus*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 1982;p. 16–20
- (74) Singh BM, Jackson DMA, Wills R, Davies J, Wise PH: Delayed diagnosis in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Ih MedJ* 304:1154-1155, 1992.
- (75) Allan D. Sniderman, Benoit Lamarche, Jessica Tilley, David Secombe, and Jiri Frohlich: Hypertriglyceridemic HyperapoB in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* March 2002 25:579-582; doi:10.2337/diacare.25.3.579.
- (76) Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, Kashyap SR, Hoogwerf BJ. Serum uric acid, mortality and glucose control in patients with type 2 diabetes mellitus: a PreCIS database study. *Diabet Med* 2007;24:1369–1374.
- (77) Aiello LP, angiogenic pathways in diabetic retinopathy, *N Engl J Med* 353,839,2005.
- (78) Linee guida per lo screening, il monitoraggio, la prevenzione e il trattamento della nefropatia diabetica. A cura del gruppo SID Nefropatia Diabetica. *Il diabete* 18, 30, 2006.
- (79) US Preventive Services Task Force: Screening for coronary Heart disease: recommendation statement. *Ann Intern Med* 140: 569-572, 2004.
- (80) Edoardo Mannucci, Paolisco Giuseppe, Squatrito Sebastiano. La terapia del diabete mellito in età geriatrica. Febbraio 2010
- (81) Muggeo M, Verlato G, Bonora E, Ciani F, Moghetti P, Eastman R et al. Long-term instability of fasting plasma glucose predicts mortality in elderly NIDDM patients: the Verona Diabetes Study. *Diabetologia* 1995;38:672-9
- (82) G.CORSINI, D.CALZATO, P.ODETTI Type 2 diabetes in elderly: assessment and treatment. A review and personal observational data. *G.GERONTOL* 2006; LIV: 82-95
- (83) M.R.RIZZO, D.MANZELLA, M.BARBIERI the metabolic target and the compliance in elderly diabetics; Simposio *G.GERONTOL* 2007; 52:316-321
- (84) Barzilary J., Kronmal RA, Gottdiener J, The association of fasting glucose levels with congestive heart failure in diabetic adults or > 65 years. *The Cardiovascular Health Study. J Am College Cardiol* 2004; 16:2236-41

- (85) Olson DE, Norris SL. Diabetes in older adults. Overview of Aas guidelines for the treatment of diabetes mellitus in geriatric population. *Geriatrics* 2004; 59:18-24
- (86) Ferrucci L, Di Iorio A, Lauretani F, Benvenuti E, Bandinelli S. Fragilità e prevenzione della disabilità nell'anziano. *Giornale di Gerontologia* 1999;47:79-90.
- (87) Bourdel-Marchasson I, Simon D. Caring the elderly diabetic patient with respect to concepts of successful aging and frailty. *DiabetesMetab.* 2005; Spec No 2:13-19
- (88) Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC jr. Heart failure prevalence, incidence and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:699-703
- (89) L.J Dominguez,G.Paolisso, M. Barbagallo. Glucose control in the older diabetic: what have we learned from the clinical trials? *G. Gerontol* 2010;58:127-130
- (90) Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Jr., Selby. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009;301:1565-72.
- (91) Cook DG, Leverenz JB, McMillan PJ, Kulstad JJ, Ericksen S, Roth RA, et al. Reduced hippocampal insulin-degrading enzyme in late-onset Alzheimer's disease is associated with the apolipoprotein E-epsilon4 allele. *Am J Pathol* 2003;162:313-9.
- (92) American Diabetes Association; Standard of medical care in diabetes-2011
- (93) Annali AMD 2008. Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia. Accessibile al: http://www.infodiabetes.it/annali/pdf/2008_annali_AMD_ita.pdf
- (94) Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Mankey SE, Cull CA, Hadden D. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412
- (95) Metzger B.E. and Organising Committee: Summary and Recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes, *Diabetes* 40 (suppl.2.)197,1991.
- (96) Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, De Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, Hod M, Kitzmiller JL, Kjos SL, et al. Summary and recommendations on the fifth international workshop-conference on gestational diabetes *Diabetes Care* 30(suppl. 2): S251-S260,2007.
- (97) King H.: Epidemiology of Glucose Intolerance and Gestational Diabetes in Women of Childbearing Age. *Diabetes Care* 21 (suppl.2.): 9,1998.
- (98) Gruppo di studio diabete e gravidanza SID. Diabete gestazionale: aspetti critici dello screening e della diagnosi. Coordinatore: Lapolla. Comitato di coordinamento: M. Bonomo, R.M. Botta, G. Di Cianni,

R. Fresa, D. Mannino, G. Stefanelli. Con la collaborazione di: I. Casadidio, M. G. Dal Frà, E. Mion, A. Napoli, L. Volpe.

- (99) Pendergrass M, Fanzoni E, De Fronzo R. Non Insulin-dependent Diabetes Mellitus and Gestational Diabetes Mellitus : same disease, another name? *Diabetes Reviews* 1995;3:566-583.
- (100) Di Cianni G, Bonomo M, Lapolla A, Mannino D, Dalfrà MG, Di Benedetto A, Lencioni C, Napoli A, Torlone E, Vitacolonna E. Progetto Giunone, Diabete e Gravidanza. Società Italiana di Diabetologia. 2008.
- (101) Kuhl C. : Etiology and Pathogenesis of Gestational Diabetes, *Diabetes Care*, vol 21 (suppl 2): B19-26.
- (102) Yanashita H., Shao J., Friedman JE: Physiologic and Molecular Alteration in Carbohydrate Metabolism During the Pregnancy and Gestational Diabetes Mellitus. *ClinObstet and Gynecol* 43:87-98,2000.
- (103) Damm P, Kuhl C, Hornnes P, Moisted-Perdensen L: A longitudinal study of plasma insulin and glucagon in women with a previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 18:654-655,1995.
- (104) Di Cianni G, Miccoli R., Volpe L., Del Prato S: Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diab Med Res Rev* 19:259-270,2003.
- (105) Ryan EA, Enns L, : Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 67:341-347,1988.
- (106) Holland WW, Stewart S, Masseria C , WHO European Centre for Health Policy: Screening in Europe, 2006.
- (107) ADA Gestational Diabetes Mellitus . *Diabetes Care* 2004 Jan;27 Suppl 1:S88-90.
- (108) ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2001;98(3):525-538.
- (109) World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: A report of WHO/IDF consultation. Geneva: World Health Organization; 2006.
- (110) Sistema Nazionale Linee Guida ISS (SNLG-ISS)- Società italiana di Diabetologia (SID)- Associazione Medici Diabetologici (AMD)- Centro per la valutazione dell'efficacia dell'assistenza sanitaria (CeVEAS).
- (111) O'Sullivan J. Diabetes mellitus after GDM. *Diabetes.* 1991;29 (Suppl 2):131-135.
- (112) ACOG Committee Opinion. Obesity in pregnancy: ACOG Committee Opinion Number 315, 2005 Sep. *Obstet Gynecol.* 2005;106(3):671-675.

- (113) Institute of Medicine and National Research Council Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. Washington, DC: National Academies Press; 2009.
- (114) Kim S, England L, Wilson H, Bish C, Satten G, Dietz P. Percentage of gestational diabetes mellitus attributable to overweight and obesity. *Am J Public Health*. 2010;100(6):1047–1052.
- (115) HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: Preeclampsia. *Am J ObstetGynecol*. 2010;202(3):255.e251–e257.
- (116) Rowan J, Hague W, Gao W, Battin M, Moore M. MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):2003–2015.
- (117) Seely E, Solomon C. Insulin resistance and its potential role in pregnancy-induced hypertension. *J ClinEndocrinolMetab*. 2003;88(6):2393–2398.
- (118) Anyaegbunam A, Scarpelli S, Mikhail M. Chronic hypertension in gestational diabetes: Influence on pregnancy outcome. *GynecolObstetInvest*. 1995;39(3):167–170.
- (119) ACOG Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. ACOG practice bulletin. Management of preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003;82(1):127–135.
- (120) HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):1991–2002.
- (121) Sokol R, Blackwell S. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins. ACOG practice bulletin: Shoulder dystocia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003;80(1):87–92.
- (122) Lam MH, Wong GY, Lao TT. Reappraisal of neonatal clavicular fracture: relationship between infant size and neonatal morbidity. *Obstet Gynecol* 2002; 100:115-9.
- (123) Dumont C, Forin V, Asfazadourian H, Romana C. Function of the upper limb after surgery for obstetric brachial plexus palsy. *J Bone Joint SurgBr*. 2001;83(6):894–900.
- (124) Metha S, Blackwell S, Bujold E, Solol R. What factors are associated with neonatal injury following shoulder dystocia? *J Perinatol*. 2006;26(2):85–88.
- (125) O’Sullivan J, Charles D, Mahan C, Dandrow R. Gestational diabetes and perinatal mortality rate. *Am J Obstet Gynecol*. 1973;116(7):901–904.
- (126) Girz B, Divon M, Merkatz I. Sudden fetal death in women with well-controlled intensively monitored gestational diabetes. *J Perinatol*. 1992;12(3):229–233.

- (127) HAPO Study Cooperative Research Group. Hormonal and metabolic factors associated with variations in insulin sensitivity in human pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33(2):356–360.
- (128) Crowther C, Hiller J, Moss J, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2005;352(24):2477–2486.
- (129) Ferrara A, Weiss N, Hedderston M, et al. Pregnancy plasma glucose levels exceeding the American Diabetes Association thresholds, but below the National Diabetes Data Group thresholds for gestational diabetes mellitus, are related to the risk of neonatal macrosomia, hypoglycaemia, and hyperbilirubinaemia. *Diabetologia*. 2007;50(2):298–306.
- (130) Sermer M, Naylor C, Kenshole A, et al. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project: A preliminary review. *Diabetes Care*. 1998;21 (Suppl 2):833–842.
- (131) Witkop C, Neale D, Wilson L, Bass E, Nicholson W. Active compared with expectant delivery management in women with gestational diabetes: A systematic review. *Obstet Gynecol*. 2009;113(1):206–217.
- (132) Declercq E, Barger M, Cabral H, et al. Maternal outcomes associated with planned primary cesarean births compared with planned vaginal births. *ObstetGynecol*. 2007;109(3):669–677.
- (133) Kennare R, Tucker G, Heard A, Chan A. Risk of adverse outcomes in the next birth after a first cesarean delivery. *ObstetGynecol*. 2007;109 (2 Pt 1):270–276.
- (134) Kjos S, Berkowitz K, Kung B. Prospective delivery of reliably dated term infants of diabetic mothers without determination of fetal lung maturity: Comparison to historical control. *J MatFetalNeonatMed*. 2002;12(6):1–5.
- (135) Pedersen J. Weight and length at birth in infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol*. 1954;16(4):330–342.
- (136) Catalano P, Thomas A, Huston-Presley L, Amini S. Increased fetal adiposity: A very sensitive marker of abnormal in-utero development. *Am J ObstetGynecol*. 2003;189(6):1698–1704.
- (137) Catalano P, Kirwan J, Haugel-de Mouzon S, King J. Gestational diabetes and insulin resistance: Role in short- and long-term implications for mother and fetus. *J Nutr*. 2003;133(5 Suppl 2):S1674–S1683.
- (138) Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC: Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 2004; 291: 335–342.
- (139) Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, I. Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-234.

- (140) Bruno G, Merletti F, Boffetta P, Cavallo-Perin P, Bargerò G, Gallone G, Pagano G. Impact of glycaemic control, hypertension and insulin treatment on general and cause-specific mortality: an Italian population-based cohort of type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42:297-301.
- (141) Brun E, Nelson RG, Bennett PH, Imperatore G, Zoppini G, Verlato G, Muggeo M. Verona Diabetes Study. Diabetes duration and cause-specific mortality in the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 2000;23:1119-23.
- (142) The Diabetes Control and Complications Trial 1. Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
- (143) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulindependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-117.
- (144) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive bloodglucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
- (145) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-865.
- (146) The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000;342:381-389
- (147) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-158
- (148) Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321: 405-412.
- (149) Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH: Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141:421-431.
- (150) Stettler C, Allemann S, Juni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, Krahenbuhl S, Diem P: Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006;152:27-38.

- (151) Lawson ML, Gerstein HC, Tsui E, Zinman B: Effect of intensive therapy on early macrovascular disease in young individuals with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 1999;22(Suppl 2):B35-B39.
- (152) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mokaň M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Škrha J, Smith U, Tatoň J, on behalf of the PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279.
- (153) The Advance Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2008;358:2560-2572.
- (154) The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effect of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2008;358:2545-2559.
- (155) Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
- (156) SM. Hypertriglyceridemia, insulin 1. resistance and metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1999;83:25F-29F.
- (157) Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes (American Diabetes Association position statement). *Diabetes Care* 1998;21:160-78.
- (158) Stamler J, Vaccaro O, Neaton J, Wentworth D. Diabetes, other risk factors and 12-yr mortality for man screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.
- (159) Muggeo M, Verlato G, Bonora E, Ciani F, Moghetti P, Eastman R et al. Longterm instability of fasting plasma glucose predicts mortality in elderly NIDDM patients: the Verona Diabetes Study. *Diabetologia* 1995;38:672-9.
- (160) American Diabetes Association. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes - 2006. A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl 1):S61-S78.
- (161) Esposito K, Ciotola M, Giugliano D. Mediterranean diet and the metabolic syndrome. *Mol Nutr Food Res* 2007;51:1268-1274.
- (162) Bazzano LA, Li TY, Joshipura KJ, Hu FB. Intake of Fruit, Vegetables, and Fruit Juices and Risk of Diabetes in Women. *Diabetes Care* 2008;1:1311- 1317.

- (163) Riccardi G, Rivellese AA, Giacco R. Role of glycemic index and glycemic load in the healthy state, in prediabetes, and in diabetes. *Am J Clin Nutr* 2008;87(Suppl):269S-74S.
- (164) Jenkins DJ, Kendall CW, McKeown- Eyssen G, Josse RG, Silverberg J, Booth GL, Vidgen E, Josse AR, Nguyen TH, Corrigan S, Banach MS, Ares S, Mitchell S, Emam A, Augustin LS, Parker TL, Leiter LA. Effect of a Low-Glycemic Index or a High-Cereal Fiber Diet on Type 2 Diabetes. A Randomized Trial. *JAMA* 2008;300:2742-2753.
- (165) Thomas D, Elliott EJ. The Cochrane Collaboration. Low glycaemic index, or low glycaemic load, diets for diabetes mellitus (Review). 2009 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.
- (166) Davis NJ, Tomuta N, Schechter C, Isasi CR, Segal-Isaacson CJ, Stein D, Zonszein J, Wylie-Rosett J. Comparative Study of the Effects of a 1 -Year Dietary Intervention of a Low-Carbohydrate Diet Versus a Low-Fat Diet on Weight and Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1147-1152.
- (167) Rivellese et al. Dietary habits in type 2 diabetes mellitus: how is adherence to dietary recommendations? *Eur J Clin Nutr* 2008;62:660-664.
- (168) Mann JI, Riccardi G. Evidence-based European guidelines on diet and diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004;14:332-333.
- (169) Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV: Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 537–544.
- (170) Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M, Finnish Diabetes Prevention Study Group: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343–1350.
- (171) Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403
- (172) 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; 28: 888–894.
- (173) Dagogo-Jack S: Primary prevention of cardiovascular disease in pre-diabetes: the glass is half-full and half-empty (editorial). *Diabetes Care* 2005; 28: 971–972.
- (174) Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ: Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 286: 1218–1227, 2001.

- (175) Boule NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, Sigal RJ: Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 46:1071–1081, 2003.
- (176) Mourier A, Gautier JF, De Kerviler E, Bigard AX, Villette JM, Garnier JP, Duvallet A, Guezennec CY, Cathelineau G: Mobilization of visceral adipose tissue related to the improvement in insulin sensitivity in response to physical training in NIDDM: effects of branched-chain amino acid supplements. *Diabetes Care* 20:385–391, 1997.
- (177) Wei M, Gibbons LW, Kampert JB, Nichaman MZ, Blair SN: Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 132: 605–611, 2000.
- (178) Church TS, Cheng YJ, Earnest CP, Barlow CE, Gibbons LW, Priest EL, Blair SN: Exercise capacity and body composition as predictors of mortality among men with diabetes. *Diabetes Care* 27:83–88, 2004.
- (179) Kariska, A.M., et al; The association of physical activity with obesity, fat distribution and glucose intolerance in Pima Indians; *Diabetologia*; 36-863; 1993.
- (180) Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971–1993. *Diabetes Care*. 1998;21:1138 –1145.
- (181) Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2006;29:2518 – 2527.
- (182) Klein S, Fontana L, Young VL, Coggan AR, Kilo C, Patterson BW, Mohammed BS. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004;350: 2549–2557.
- (183) Wallberg-Henriksson H, Rincon J, Zierath JR: Exercise in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Sports Med* 25:25–35, 1998.
- (184) Wing RR: Exercise and weight control. In *Handbook of Exercise in Diabetes*. 2nd ed. Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH, Kriska A, Eds. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2002, p. 355–364.
- (185) Wilmore JH, Green JS, Stanforth PR, Gagnon J, Rankinen T, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Bouchard C. Relationship of changes in maximal and submaximal aerobic fitness to changes in cardiovascular disease and non-insulin-dependent diabetes mellitus risk factors with endurance training: the HERITAGE Family Study. *Metabolism*. 2001;50: 1255–1263.
- (186) Miche E, Herrmann G, Nowak M, Wirtz U, Tietz M, Hürst M, Zoller B, Radzewitz A. Effect of an exercise training program on endothelial dysfunction in diabetic and non-diabetic patients with severe chronic heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2006;95(suppl 1):i117–i124.

- (187) Broderick TL, Poirier P, Gillis M. Exercise training restores abnormal myocardial glucose utilization and cardiac function in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005;21:44–50.
- (188) Bonetti A.: Attività fisica, metabolismo lipidico e rischio cardiovascolare. *Sport Card.* 2001; II(3): 159-68.
- (189) US Department of Health and Human Services: Physical Activity and Health: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA, U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 1996.
- (190) Blair, S.N. & Hardman, A. (1995). Special issue: Physical activity, health and well-being - an international scientific consensus conference. *Research Quarterly for Exercise and Sport*, 66.
- (191) OMS (Organizzazione Mondiale Sanità) (1948).
- (192) Blair, S.N. & Hardman, A. (1995). Special issue: Physical activity, health and well-being - an international scientific consensus conference. *Research Quarterly for Exercise and Sport*, 66.
- (193) L. Aldo Ferrara, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi Federico II di Napoli, (2007), 1:4-5.
- (194) Cerretelli P (1985) manuale di fisiologia dello sport e del lavoro muscolare. Roma Società Editrice Universo.
- (195) Protocolli cardiologici per il giudizio di idoneità allo sport agonistico, 1995, Comitato Organizzativo Cardiologico per l'Idoneità allo Sport.
- (196) Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, Hu FB. Physical activity in relation to cardiovascular disease and total mortality among men with type 2 diabetes. *Circulation* 2003;107:2435–2439
- (197) Hu G, Jousilahti P, Barengo NC, Qiao Q, Lakka TA, Tuomilehto J. Physical activity, cardiovascular risk factors, and mortality among Finnish adults with diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:799–805.
- (198) <http://www.ipaq.ki.se/ipaq.htm>; visitato il 03/10/2010. International Physical Activity Questionnaire
- (199) Howard BV, Rodriguez BL, Bennet PH, et al. Prevention Conference VI. Diabetes and Cardiovascular Disease and Cardiovascular Disease writing group 1: Epidemiology. *Circulation* 2002 ; 105: e132-137.
- (200) Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K, et al. Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Metab Carcliovasc Dis* 2004; 14: 373-394.
- (201) Thomas JE. . Mechanics and regulation of gastric emptying. *Physiol Rev* 1957; 37: 453-474

- (202) Perrotti N, Santoro D, Genovese S, et al. Effect of digestible carbohydrates on glucose control in insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care* 1984; 7: 354-359.
- (203) Wasserman DH, Zinman B. esercizio in soggetti con IDDM. *Diabetes Care* 1994; 17:924-37.
- (204) Zinman B, Zuniga-Guajardo S, Kelly D. Confronto tra effetti a lungo termine e effetti acuti dell'esercizio fisico sul controllo glicemico nel diabete tipo 1. *Diabetes Care* 1984; 7:515-9.
- (205) N, LJ Goodyear. Contrazione di segnalamento per il trasporto di glucosio nel muscolo scheletrico. *J Appl Physiol* 2005; 99:330-7.
- (206) DeFronzo RA, Hendler R, Simonson D. La resistenza all'insulina è una caratteristica importante del diabete insulino-dipendente. *Diabete* 1982, 31:795-801.
- (207) Sosenko JM, JL Breslow, OS Miettinen, KH Gabbay. Iperglicemia ed i livelli dei lipidi plasmatici: uno studio prospettico di giovani-dipendenti pazienti diabetici insulino. *N Engl J Med* 1980; 302:650-4.
- (208) Khawali C, Andriolo A, Ferreira SRG. Beneficios da fisica atividade non Perfil de lipidico com pacientes diabete di tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003; 47 (1) :49-53.
- (209) Lehmann R, V Kaplan, Bingisser R, KE Bloch, Spinass GA. Impatto dell'attività fisica sui fattori di rischio cardiovascolare in IDDM. *Diabetes Care* 1997; 20:1603-11.
- (210) Tamayo-M Torres, Perez-Pasten LE, Uribe C-Barron, Hermida Gutierrez-I, Zamora Gonzalez-J,-Cardoso Saldana G, et al. Migliorato il controllo metabolico non cambia lipoproteine plasmatiche (a) i livelli in adolescenti con diabete di tipo 1. *Arch Med Res* 1998; 29:307-12.
- (211) Austin A, Warty V, Janosky J, Arslanian S. Il rapporto di idoneità fisica al lipide e lipoproteina (a) i livelli in adolescenti con IDDM. *Diabetes Care* 1993; 16:421-5.
- (212) Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. nefropatia diabetica: diagnosi, prevenzione e trattamento. *Diabetes Care* 2005; 28:164-76.
- (213) Poortmans JR, Vanderstraeten J. funzione renale durante l'attività fisica in soggetti sani e malati. Un aggiornamento. *Sports Med* 1994; 18:419-37.
- (214) Vittinghus E, CE Mogensen. Graded esercizio e l'escrezione di proteine nell'uomo diabetico e l'effetto del trattamento insulinico. *Kidney Int* 1982; 21:725-9.
- (215) Bertoluci MC, Friedman G, Schaan BD, Ribeiro JP, Schmid H. connessi all'esercizio Intensità-albuminuria nei pazienti diabetici insulino-dipendente. *Diabetes Res Clin pract* 1993; 19:217-25.

- (216) De Angelis KL, AR Oliveira, Werner A, P Bock, Bello-Klein A, Fernandes TG, et al. Esercizio di formazione in invecchiamento: metabolismo, e lo stress ossidativo valutazioni, emodinamica. *Ipertensione* 1997; 30 (3 Pt 2) :767-71.
- (217) AV Chobanian, Bakris GL, AR nero, WC Cushman, Verde LA, Izzo JL Jr., et al. La settima relazione del Joint National Committee sulla prevenzione, l'individuazione, valutazione e trattamento di alta pressione sanguigna: il JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-72.
- (218) L Jorge, Rogow A, Flores LJF, Sanches IC, DY Pureza, Irigoyen MC, et al. Esercizio di formazione indotta miglioramento metabolico è stato associato ad attenuazione e di disfunzione autonoma cardiovascolare nei diabetici. *FASEB J* 2005; 19 (5 [parte]): suppl A1685 2.
- (219) Jensen T, K Borch-Johnsen, Kofoed Enevoldsen-A, T. Deckert malattia coronarica in caratteri piccoli 1 (insulino-dipendente) nei pazienti diabetici con e senza nefropatia diabetica: incidenza e fattori di rischio. *Diabetologia* 1987; 30:144-8.
- (220) Lehto S, T Ronnema, Pyorala K, Laakso scarso controllo glicemico M. predice la malattia coronarica eventi cardiaca in pazienti con diabete di tipo 1 senza nefropatia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1014-9.
- (221) Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, V Bril, EL Feldman, Freeman R, et al. neuropatie diabetica: una dichiarazione della American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28:956-62.
- (222) Howorka K, Pumprla J, P Haber, Koller Strametz-J, J Mondrzyk, Schabmann Effetti A. allenamento fisico sulla variabilità della frequenza cardiaca in pazienti diabetici con vari gradi di neuropatia autonoma cardiovascolare. *Cardiovasc Res* 1997; 34:206-14.
- (223) MT La Rovere, Bersano C, M Gnemmi, G Specchia, PJ Schwartz. Indotta dall'esercizio aumento della sensibilità baroriflessi prevede una migliore prognosi dopo infarto miocardico. *Circulation* 2002; 106:945-9.
- (224) Loimaala A, Huikuri HV, T Koobi, Rinne M, Nenonen A, Vuori I. I programmi di allenamento migliora la sensibilità baroriflessi nel diabete di tipo 2. *Diabetes* 2003; 52:1837-42.
- (225) SP Whelton, Chin A, Xin X, J. Effetto dell'esercizio aerobico sulla pressione arteriosa: una meta-analisi di studi randomizzati controllati. *Ann Intern Med* 2002; 136:493-503.
- (226) De Angelis KL, AR Oliveira, P Dallago, Peixoto LR, Gadonski G, S Lacchini, et al. Effetti di formazione per l'esercizio del miocardio e disfunzione autonoma in ratti diabetici streptozotocina. *Braz J Med Biol Res* 2000;33:635-41.
- (227) Howorka K, Pumprla J, P Haber, Koller Strametz-J, J Mondrzyk, Schabmann Effetti A. allenamento fisico sulla variabilità della frequenza cardiaca in pazienti diabetici con vari gradi di neuropatia autonoma cardiovascolare. *Cardiovasc Res* 1997; 34:206-14.
- (228) Antioxidant enzyme activities and DNA damage in children with type 1 diabetes mellitus after 12 weeks of exercise. Woo J, Yeo NH, Shin KO, Lee HJ, Yoo J, Kang S, *Acta Paediatr.* 2010 Feb 22.

- (229) Insulin-sensitivity response to a single bout of resistive exercise in type 1 diabetes mellitus Jimenez C, Santiago M, Sitler M, Boden G, Homko C, J Sport Rehabil. 2009 Nov;18(4):564-71.
- (230) Effects of sprint training on extrarenal potassium regulation with intense exercise in Type 1 diabetes. Harmer AR, Ruell PA, McKenna MJ, Chisholm DJ, Hunter SK, Thom JM, Morris NR, Flack JR. J Appl Physiol. 2006 Jan;100(1):26-34. Epub 2005 Sep 22.
- (231) Aerobic circuit exercise training: effect on adolescents with well-controlled insulin-dependent diabetes mellitus. Mosher PE, Nash MS, Perry AC, LaPerriere AR, Goldberg RB. Arch Phys Med Rehabil. 1998 Jun;79(6):652-7
- (232) Impact of physical activity on cardiovascular risk factors in IDDM, Lehmann R, Kaplan V, Bingisser R, Bloch KE, Spinas GA. Diabetes Care. 1997 Oct;20(10):1603-11.
- (233) Athletes with IDDM exhibit impaired metabolic control and increased lipid utilization with no increase in insulin sensitivity, Ebeling P, Tuominen JA, Bourey R, Koranyi L, Koivisto VA. Diabetes. 1995 Apr;44(4):471-7
- (234) Glasgow RE, Toobert DJ, Hampson SE, Brown JE, Lewinsohn PM, Donnelly J. Improving self-care among older patient with type 2 diabetes: the "Sixty Something" Study. Patient Educ Couns 1992;19:61-74
- (235) Miller CK, Edwards L, Kissling G. Nutrition education improve metabolic outcome among older adults with diabetes mellitus: results from a randomized controlled trial. Prevmed 2002; 34:252-259.
- (236) Clinical Guidelines for type 2 diabetes mellitus European Union Geriatric Medicine Society. Accessible at: <http://www.eugms.org/index.php?pid=115>
- (237) Brown AF, Mangione CM, Saliba D. California Healthcare foundation/American geriatric society panel on improving care for elders with diabetes: guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. J Am Geriatr Soc 2003;51:265-80.
- (238) Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. Kidney Int 2002;61:1086-1097
- (239) The Randomized Aldactone Evaluation Study Group. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). Am J Cardiol 1996;15;78:902-907.
- (240) Task Force on Community Preventive Services. Recommendations to increase physical activity in communities. Am J Prev Med 2002;22.
- (241) Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW et al. Walking Compared With vigorous Physical Activity and Risk of type 2 Diabetes in Women. JAMA 282: 1433-1439, 1999.

- (242) Rizzo T Mrtzger BE, Burns WJ. Correlation between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring. *N Engl J Med*, 325:911-915,1991.
- (243) Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Dietary manipulation as a primary treatment strategy for pregnancies complicated by diabetes. *J Am Coll Nutr*, 9:320-330,1990.
- (244) Jovanovic L. American Diabetes Association's Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus: Summary discussion: Therapeutic Interventions. *Diabetes Care* 21 (suppl 1) 29:131-137,1996.
- (245) Major CA Henry MU, DeVenerciana M, Morgan MA, The effects of carbohydrate restriction in pazients with diet controlled gestational diabetes. *ObstetGynecol* 91:600-604, 1998.
- (246) Fraser EB, Ford FA, Lawrence GF. Insulinsensitivity in third trimester pregnancy. A randomized study of dietary effects. *Br J ObstetGyneacik* 95:223-229,1988
- (247) Nutrition Subcommittee of the Diabetes Care Advisory Committee of Diabetes UK. The implementation of nutritional advice for people with diabetes. *Diabet Med* 20:786-807, 2003.
- (248) American Diabetes Association, Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 27 (suppl 1): S88-90, 2004.
- (249) ACOG Praticce Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician- Gynecologist, Gestational Diabetes. Vol 98, NO 30, pp525-538,2001.
- (250) Ilic S, Jovanovic L, Pettitt D. Comparison of the effect of saturated and monounsaturated fat on postprandial plasma glucose and insulin concentration in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Perinatol*. 1999;**16**(9):489-495.
- (251) ACOG Committee Opinion. Exercise during pregnancy and the postpartum period. *ObstetGynecol*. 2002;**99**(1):171-173.
- (252) American College of Obstetrician and Gynecologist (ACOG). Technical Bulletin : Exercise duering pregnancy and the postnatal period. WashingtonDC: ACOG 1985.
- (253) Langer O, Berkus M, Brustman L, Anyaegbunam A, Mazze R. Rationale for insulin management in gestational diabetes mellitus. *Diabetes*. 1991;**40** (Suppl 2):186-190.
- (254) American College of ObstetricianamdGynecologists. Gestationale Diabetes. ACOG Praticce Bulletin 2001;30:525-38.
- (255) DyckR,Klomp H, Tan L, Turnell R, Boctor M. A comparison rates, risk factors and outcomes of gestational diabetes between aboriginal and non aboriginal women in the Saskatoonhealt district. *Diabetes Care* 2002; 25:487-93.

- (256) Mikines K, Sonne B, Farrell P, Tronier B, Galbo H. Effect of physical exercise on sensitivity and responsiveness to insulin in humans. *Am J Physiol*. 1988;**254**(3 Pt 1):E248–E259.
- (257) Perseghin G, Price T, Petersen K, et al. Increased glucose transport-phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin-resistant subjects. *N Engl J Med*. 1996;**335**(18):1357–1362.
- (258) Casey BM, Lucas MJ, McIntire DD, Leveno KJ. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstet Gynecol*. 1997 Dec;**90**(6):869–73.
- (259) Evertson L, Gauthier R, Schifrin B, Paul R. Antepartum fetal heart rate testing. I. Evolution of the nonstress test. *Am J Obstet Gynecol*. 1979;**133**(1):29–33.
- (260) Manning F, Platt L, Sipos L. Antepartum fetal evaluation: Development of a fetal biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol*. 1980;**136**(6):787–795.
- (261) Freeman R, Anderson G, Dorchester W. A prospective multi-institutional study of antepartum fetal heart rate monitoring. II. Contraction stress test versus nonstress test for primary surveillance. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;**143**(7):778–781.
- (262) Weiner C. The relationship between the umbilical artery systolic/ diastolic ratio and umbilical blood gas measurements in specimens obtained by cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;**162**(5):1198–1202.
- (263) Wolfe H, Sokol R, Martier S, Zador I. Maternal obesity: A potential source of error in sonographic prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol*. 1990;**76**(3 Pt 1):339–342.
- (264) Conway D, Langer O. Elective delivery of infants with macrosomia in diabetic women: Reduced shoulder dystocia versus increased cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;**178**(5):922–925.
- (265) Flenady V, MacPhail J, Gardener G, et al. Detection and management of decreased fetal movements in Australia and New Zealand: A survey of obstetric practice. *Aust N Z J ObstetGynaecol*. 2009;**49**(4):358–363.
- (266) Livelli di attività fisica e consigli dei medici nella popolazione delle asl partecipanti allo studio trasversale Passi 2006 (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia)
- (267) Mai KS, et al. Are lifestyle changes achieved after participation in a screening programme for Type 2 diabetes? The ADDITION Study, Denmark. *Diabet Med*. 2007
- (268) Nakawatase Y, et al. Development of an evaluation scale for self-management behavior related to physical activity of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007