



Università degli Studi di Cagliari

DOTTORATO DI RICERCA

in Scienze Cardiovascolari

Ciclo XXV

TITOLO TESI

L'ATTIVITÀ MOTORIA ACQUATICA COME NUOVO APPROCCIO TERAPICO ALLA CARDIO-DIABETOLOGIA

Settori scientifici disciplinari di afferenza

MED/11

M-EDF/01

M-EDF/02

MED/48

Presentata da:

Lucia Cugusi

Coordinatore Dottorato:

Prof. Francesco Marrosu

Relatore:

Prof. Giuseppe Mercurio

Esame finale anno accademico 2011 – 2012

Indice

<i>Premessa</i>	pag. 5
Capitolo Primo: Diabete di tipo 2 ed esercizio fisico	
Il Diabete in cifre: focus sulla patologia in Italia	pag. 7
Diagnosi, classificazione ed eziologia del DM2	pag. 10
Obiettivi di trattamento nel DM2	pag. 11
DM2 e patologia cardiovascolare	pag. 11
DM2 ed effetti dell'esercizio fisico	
Effetti acuti dell'esercizio	
Utilizzo dei substrati energetici durante l'esercizio	pag. 15
Mantenimento e controllo dei livelli glicemici post-esercizio	pag. 17
La resistenza all'insulina	pag. 18
Effetti cronici dell'esercizio	
Effetti sul profilo metabolico: livelli glicemici e resistenza insulinica	pag. 19
Effetti sul profilo lipidico: lipoproteine e trigliceridi	pag. 21
Effetti sulla pressione arteriosa	pag. 21
Effetti sulla riduzione del rischio e sulla mortalità per patologia cardiovascolare	pag. 22
Effetti sulla riduzione e sul mantenimento del peso corporeo	pag. 23
Effetti dell'esercizio supervisionato da operatori motori	pag. 23
Effetti sulla qualità della vita e sul profilo psicofisico	pag. 24
Il ruolo dell'attività fisica nella prevenzione del DM2	pag. 25
La valutazione pre-esercizio	pag. 27
Linee Guida sull'esercizio nei soggetti affetti da DM2	
L'esercizio di tipo aerobico	
Frequenza	pag. 30
Intensità	pag. 30
Durata	pag. 31

Tipologia	pag. 32
Progressione	pag. 32
Riduzione e/o mantenimento del peso corporeo	pag. 32
L'esercizio di resistenza muscolare	
Frequenza	pag. 32
Intensità	pag. 32
Durata	pag. 33
Tipologia	pag. 33
Progressione	pag. 33
Esercizio supervisionato	pag. 33
Esercizio aerobico e di resistenza combinato e altre tipologie di training	pag. 34
L'attività motoria svolta in ambiente acquatico e DM2	pag. 34
Attività generica quotidiana e non strutturata	pag. 34
La mobilità articolare	pag. 35
L'esercizio fisico nei soggetti con problematiche nel controllo dei livelli glicemici	
Iperglicemia	pag. 36
Ipoglicemia: cause e prevenzione	pag. 36
Gli effetti dei farmaci sulla risposta fisiologica all'esercizio	pag. 37
Effetti dell'esercizio fisico in presenza di complicanze micro e macrovascolari	
Patologie dei vasi	pag. 39
Neuropatia periferica	pag. 39
Neuropatia autonoma	pag. 40
Retinopatia	pag. 41
Nefropatia e microalbuminuria	pag. 41

Capitolo secondo: Effetti di un protocollo di attività motoria acquatica sul profilo cardiometabolico, qualità della vita e livelli di attività fisica nel diabete di tipo 2

Introduzione allo studio	pag. 44
Obiettivi di studio	pag. 45
Materiali e Metodi	
Campionamento	pag. 45
Protocollo di training acquatico	pag. 46
Profilo Cardiometabolico	
Valutazioni ecocardiografiche	pag. 47
Test da sforzo cardiopolmonare	pag. 49
Livelli pressori, profilo antropometrico, lipidico e glucidico	pag. 50
Qualità della vita e livelli di attività fisica	
Qualità di vita percepita	pag. 51
Distress emotivo correlato alla patologia diabetica	pag. 51
Livelli di attività fisica settimanale	pag. 51
Analisi statistica	pag. 52
Risultati	
Caratteristiche del campione	pag. 52
Valutazione del profilo cardiometabolico	
Livelli pressori, profilo antropometrico, lipidico e glucidico	pag. 53
Ecocardiografia e test da sforzo cardiopolmonare	pag. 54
Valutazione della qualità della vita e dei livelli di attività fisica	pag. 54
Discussione	
Profilo cardiometabolico	pag. 55
Qualità della vita e dei livelli di attività fisica	pag. 57
Limiti dello studio	pag. 59
Conclusioni	pag. 60
Bibliografia	pag. 62

Premessa

Nel percorso universitario che mi ha visto impegnata in questi ultimi anni, mi sono spesso trovata a pensare a quanto ed in quale modo la teoria, tanto rilevante nei corsi di studio che ho frequentato, potesse realmente e con criterio integrarsi alla pratica.

Spesso, questi due essenziali approcci formativi non risultano così strettamente connessi, specialmente se come punto focale dell'intervento viene identificata la conoscenza delle patologie, che per quanto trattate ed analizzate in modo esaustivo, non permette di raggiungere la piena consapevolezza del fare.

Il motivo fondamentale che slega teoria e pratica è perciò da ricercare nell'oggetto del nostro intervento, che non sono (o perlomeno non solo) le patologie con le loro cause, conseguenze e terapie, ma il malato, colui che necessita del programma rieducativo-motorio. Infatti, adattare un programma di esercizio ad un soggetto, non significa solo conoscere una disabilità piuttosto che un'altra, ma vuol dire soprattutto valutare con metodo e senso della realtà la persona che abbiamo di fronte, sia rispetto alla sua patologia ma anche al suo universo psico-fisico, al suo lavoro, i suoi hobbies, ecc.

Proprio partendo da questo presupposto, durante questi anni ho cercato di acquisire il maggior numero di conoscenze pratiche riguardanti l'approccio globale ai soggetti che necessitano di un intervento motorio adattato, sia nell'ambito della prevenzione primaria delle patologie, che in fase di superamento delle stesse, nonché nel mantenimento delle migliori condizioni raggiunte nella fase riabilitativa.

Fra i diversi mondi patologici che ho affrontato nel mio percorso di studi, ve ne è uno che ha catturato quasi subito il mio interesse, divenuto esponenziale negli anni: il grande universo delle patologie cardiovascolari.

La marcata incidenza di questo tipo di patologie, sommata alla loro stretta connessione con uno scorretto stile di vita e l'inattività fisica dovrebbe in modo particolare interessare noi come professionisti della Salute, sia in quanto protagonisti del possibile miglioramento delle condizioni psico-fisiche di questi soggetti, ma d'altro canto, anche per l'identificazione di nuove strategie di intervento da mettere in atto attraverso un nuovo modello di approccio alla salute stessa, che preveda nelle competenze e nella professionalità dello Specialista in Attività motoria Preventiva e Adattata una base sicura dalla quale partire verso traguardi tangibili.

Questo progetto, si fonda su questa convinzione.

CAPITOLO PRIMO

Diabete di tipo 2 ed esercizio fisico

Il Diabete in cifre: focus sulla patologia in Italia

Il diabete mellito, particolarmente negli ultimi anni, è da considerarsi non solo una patologia ma una epidemia diffusa, soprattutto a causa della crescente diffusione ed incidenza del diabete di tipo 2 (DM2). Secondo i dati ISTAT inerenti un'analisi condotta sulla popolazione italiana dal 2000 al 2011 e pubblicati nel settembre 2012, nel 2011 erano quasi 3 milioni le persone che dichiarano di essere affette da diabete, il 4,9% della popolazione. Dalla stessa indagine è stato evidenziato che i valori superiori alla media si registrano al Sud, dove risiedono 900 mila diabetici, contro 650 mila al Nord-ovest, 600 mila al Centro, 450 mila al Nord-est e circa 350 mila nelle Isole (figura n.1), e che la prevalenza del diabete aumenta al crescere dell'età: oltre i 75 anni almeno una persona su cinque ne è affetta.

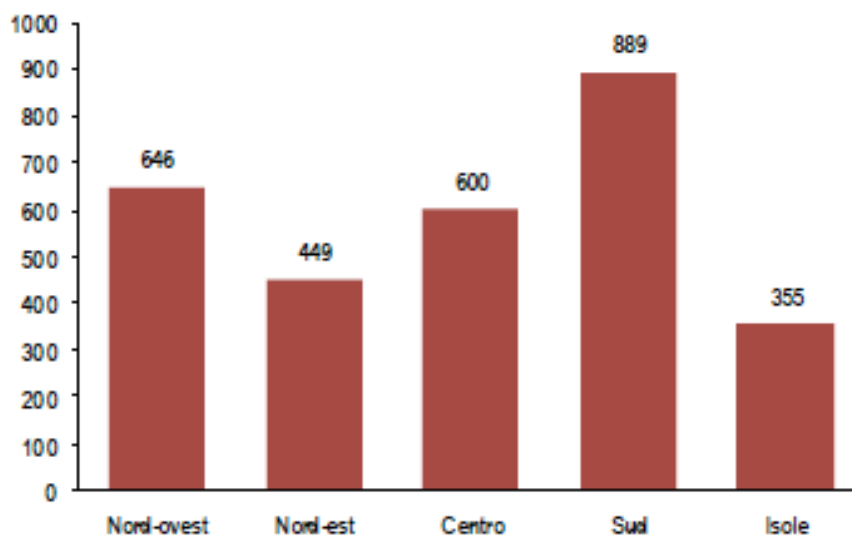


FIGURA N.1: IL DIABETE IN ITALIA, NUMERO ASSOLUTO PER RIPARTIZIONE GEOGRAFICA (Anno 2011, valori in migliaia). Tratto da "Istituto Nazionale di Statistica, Il Diabete in Italia anni 2000-2011, Focus-Statistiche INSTAT"

Su 100 diabetici 80 hanno più di 65 anni e 40 più di 75, mentre in riferimento al genere, sotto i 74 anni il diabete è più diffuso tra gli uomini (figura n.2). Negli ultimi dieci anni si contano 800 mila diabetici in più a causa dell'invecchiamento della popolazione e di una maggiore diffusione della malattia.

2000							
	Maschi	Femmine	Totale		Maschi	Femmine	Totale
	Numero di diabetici (valori in migliaia)				Distribuzione percentuale		
0-54	10	7	18		1	1	1
55-64	222	225	447		22	19	21
65-74	488	508	996		49	44	46
75 e più	233	401	634		23	35	30
Totale	995	1.155	2.149		100	100	100
2011							
	Maschi	Femmine	Totale		Maschi	Femmine	Totale
	Numero di diabetici (valori in migliaia)				Distribuzione percentuale		
0-54	6	13	20		0	1	1
55-64	310	247	557		22	16	19
65-74	633	570	1.205		46	37	41
75 e più	400	733	1.133		29	47	39
Totale	1.383	1.556	2.939		100	100	100

FIGURA N.2: MALATI DI DIABETE IN ITALIA, NUMERO ASSOLUTO PER GENERE ED ETÀ' (Anno 2011, valori assoluti in migliaia e valori percentuali). Tratto da "Istituto Nazionale di Statistica, Il Diabete in Italia anni 2000-2011, Focus-Statistiche INSTAT"

Tra il 2000 e il 2011 il tasso standardizzato di prevalenza è passato da 3,9 per 100 persone a 4,6. Nello stesso periodo, invece, la mortalità è in lieve flessione. Nel 2009 il diabete è stato riconosciuto come causa principale di morte in 20.760 casi. Nello stesso anno sono stati inoltre ben 71.978 i decessi per i quali nella scheda di morte è indicato anche il diabete. Tra il 2003 e il 2010 vi è stato un incremento dei contatti tra i diabetici e il medico di medicina generale: il numero medio per paziente passa da 9 a 13 per gli uomini e da 12 a 15 per le donne. Anche le visite specialistiche, gli accertamenti diagnostici e gli esami di laboratorio hanno subito un incremento. Dalla stessa indagine, invece, risultano essere in diminuzione i ricoveri, da 120.804 nel 2000 a 96.787 nel 2010. Anche se bisogna sottolineare che, sono in diminuzione, in particolare, i ricoveri potenzialmente inappropriati anche perché, il ricorso al regime ordinario è in calo a favore di trattamenti in *day hospital* o in regime ambulatoriale. Tra gli anziani affetti da diabete circa un terzo vive da solo, mentre il 38,6% vive in coppia senza figli. Più critica la condizione delle donne anziane con diabete, che nel 42,7% dei casi vivono da sole.

È noto come obesità e sedentarietà rappresentino fattori di rischio per la salute connessi con l'insorgenza di numerose patologie croniche. Di contro, una dieta salutare, un peso normale, un'attività fisica moderata e continua nel tempo riducono il rischio di diverse patologie degenerative e mortali, in particolare del diabete, influenzando i lipidi nel

sangue, la pressione arteriosa, la trombosi, la tolleranza al glucosio, l'insulino-resistenza ed altri cambiamenti metabolici.

Come già osservato in molte indagini epidemiologiche il diabete è spesso associato a obesità e a comportamenti sedentari. Infatti, se complessivamente nella popolazione adulta (di 18 anni e più) la prevalenza di diabete è pari al 5,8%, tra gli adulti obesi la quota raggiunge il 15,2%, in crescita di cinque punti rispetto al 2001 (figura n.3); tale quota cresce all'aumentare dell'età fino a raggiungere il 29,9% tra gli anziani di 75 anni e più, anche in questo caso in crescita, rispetto al 2001, di otto punti (1).

	Maschi	Femmine	Totale	Maschi	Femmine	Totale	Maschi	Femmine	Totale
	Prevalenza diabete			Persone affette da diabete			Totale popolazione		
Sottopeso	1,1	2,7	2,5	0,2	2,2	1,3	0,8	5,0	3,0
Normopeso	3,4	3,2	3,3	25,8	32,2	29,2	42,9	58,9	51,2
Sovrappeso	6,1	8,7	7,1	48,2	39,2	43,5	45,5	26,8	35,8
Obesi	13,8	16,7	15,2	25,8	26,3	26,1	10,7	9,4	10,0
Totale	5,7	5,9	5,8	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

FIGURA N.3: PREVALENZA DI PERSONE DI 18 ANNI E PIU' AFFETTE DA DIABETE PER INDICE DI MASSA CORPorea E DISTRIBUZIONE PERCENTUALE, PER GENERE (Anno 2011, per 100 persone con le stesse caratteristiche). Tratto da "Istituto Nazionale di Statistica, Il Diabete in Italia anni 2000-2011, Focus-Statistiche INSTAT"

Le complicanze del diabete possono essere estremamente invalidanti e compromettere la funzionalità di organi essenziali, infatti il diabete di tipo 2 è una causa importante di morbilità e mortalità prematura collegate a malattie cardiovascolari (CVD: infarto del miocardio, cardiopatie), nefropatie (insufficienza renale), circolo periferico (ipertensione o altre malattie cardiovascolari, ictus, ecc.), neuropatie (piede diabetico, ecc.), apparato visivo (glaucoma, retinopatie, ecc.) (2).

Anche se l'attività fisica regolare (PA) può prevenire o ritardare il diabete e delle sue complicanze (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10), la maggior parte delle persone con diabete di tipo 2 non sono attive, come risulta evidente anche dai dati italiani (figura n.4) (1, 11).

	Maschi	Femmine	Totale	Maschi	Femmine	Totale	Maschi	Femmine	Totale
	Prevalenza diabete			Persone affette da diabete			Totale popolazione		
In modo continuativo	1,7	1,1	1,4	8,9	3,7	6,2	26,0	18,0	21,9
In modo saltuario	2,4	1,6	2,1	6,2	2,4	4,2	12,6	7,9	10,2
Qualche attività fisica	5,6	3,6	4,5	29,8	20,1	24,7	26,0	29,2	27,7
Mai	7,7	8,4	8,1	55,0	72,6	64,3	35,0	44,4	39,8
Non indicato	-	10,8	6,5	-	1,2	0,6	0,4	0,6	0,5
Totale	4,9	5,2	5,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

FIGURA N.4: PERSONE DI 3 ANNI E PIU' AFFETTE DA DIABETE PER PRATICA DI ATTIVITA' SPORTIVA E GENERE (Anno 2011, per 100 persone con le stesse caratteristiche). Tratto da "Istituto Nazionale di Statistica, Il Diabete in Italia anni 2000-2011, Focus-Statistiche INSTAT"

Diagnosi, classificazione ed eziologia del DM2

Attualmente, l'American Diabetes Association (ADA) raccomanda l'uso di uno dei seguenti quattro criteri per la diagnosi di diabete (12):

- 1) Emoglobina glicosilata (HbA1c) con valori di 6,5% o superiori,
- 2) Glicemia a digiuno superiore o uguale a 126 mg/dl (7,0 mmol/L),
- 3) Valori di glucosio ematico alle 2-h superiori o uguali a 200 mg/dl (11,1 mmol/L) durante un test orale di tolleranza al glucosio con 75 g di glucosio,
e/o
- 4) Presenza dei classici sintomi di iperglicemia (ad esempio, poliuria, polidipsia e perdita di peso inspiegabile) o crisi iperglicemica con una glicemia casuale trovata al di sopra o uguale ai 200 mg/dl (11,1 mmol/L).

In assenza di iperglicemia inequivocabile, i primi tre criteri dovrebbero essere confermati dalla ripetizione degli esami (12).

La diagnosi del pre-diabete viene effettuata per valori di HbA1c compresi fra il 5,7% ed il 6,4%, con glicemie a digiuno comprese fra 100 e 125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/L, situazione clinica anche detta, alterata glicemia a digiuno o IFG) oppure in presenza di valori di glucosio ematico alle 2-h compresi fra i 140 e i 199 mg/dl (7,8-11 mmol/L) durante il test orale di tolleranza al glucosio con 75g di glucosio, condizione clinica denominata ridotta tolleranza al glucosio, o IGT) (12).

Le forme principali di diabete possono essere classificate in Tipo 1 e di Tipo 2 (12). Nel tipo 1, che rappresenta il 5%-10% dei casi, la causa è una carenza assoluta di secrezione di insulina dovuta alla distruzione autoimmune delle cellule produttrici di insulina del pancreas. Il DM2 (90%-95% dei casi) è una patologia derivante da una combinazione di incapacità delle cellule muscolari di rispondere adeguatamente all'insulina (resistenza all'insulina, IR) con l'inadeguata secrezione insulinica compensativa. Forme meno comuni sono il diabete gestazionale (GDM), che è associato ad una probabilità del 40%-60% di sviluppare diabete di tipo 2 durante l'anno successivo (2). Il diabete può anche derivare da difetti genetici dell'azione insulinica, malattie del pancreas, interventi chirurgici, infezioni e può avere anche causa iatrogena o dovuta a prodotti chimici (2, 12).

I fattori di rischio genetici e ambientali sono fortemente implicati nello sviluppo del diabete di tipo 2. L'esatta eziologia patologica legata ai fattori genetici rimane ancora poco chiara e si necessita di numerosi studi in modo da definire più nitidamente questi aspetti (12) ma, è ormai ampiamente dimostrato in letteratura, che il rischio d'incidenza

aumenta con l'età, l'obesità e l'inattività fisica. Il diabete di tipo 2 si verifica più frequentemente in popolazioni affette da ipertensione o dislipidemie, in donne con precedente diagnosi di diabete gestazionale, ha una prevalenza maggiore in persone di etnia non caucasica, tra cui i nativi americani, gli afro-americani, gli ispanici/latini, gli asiatici e nelle popolazioni delle isole del Pacifico.

Obiettivi di trattamento nel DM2

Gli obiettivi di trattamento nel DM2 sono il raggiungimento ed il mantenimento dei livelli ottimali della glicemia e dei lipidi plasmatici, della pressione arteriosa in modo tale da prevenire e/o ritardare l'insorgenza delle complicanze croniche del diabete (12). I soggetti affetti da DM2 possono ottenere un controllo glicemico seguendo un regime alimentare corretto, svolgendo un regolare programma di esercizio, perdendo il peso in eccesso, implementando le buone pratiche nella cura di se stessi e assumendo farmaci per via orale, sebbene altri soggetti abbiano bisogno di una supplementazione con insulina (2). La dieta e l'esercizio fisico sono elementi centrali nella prevenzione e nella terapia del DM2, sia perché agiscono fortemente nel controllo glicemico, lipidico e nei livelli della pressione arteriosa, sia perché determinanti nella riduzione del peso corporeo e nel suo mantenimento. Anche quando i farmaci vengono impiegati nel trattamento del paziente affetto da DM2 con l'obiettivo di migliorare la qualità della vita dei pazienti, l'esercizio fisico e la dieta, rappresentano comunque una cura insostituibile.

DM2 e patologia cardiovascolare

Il DM2 e le malattie cardiovascolari spesso sembrano come le due facce della stessa medaglia: il DM2 è stato giudicato equivalente a una malattia coronarica, mentre molti pazienti coronaropatici soffrono di DM2 o di pre-diabete. In questa visione d'insieme risulta perciò opportuno che i diabetologi e i cardiologi si confrontino costantemente creando un'azione comune nella gestione del paziente con patologia cardiometabolica. Tale approccio "cardio-diabetologico" non solo è indispensabile per la salute di questi pazienti, ma anche uno strumento per ulteriori progressi nel campo della cardiologia, della diabetologia e della prevenzione. Un supporto importante, in questa direzione è stato fornito dall'ESC (European Society of Cardiology) e dall'EASD (European Association for the Study of Diabetes) che unite nella Task Force on Diabetes and Cardiovascular diseases hanno strutturato insieme le Linee Guida basate sulle più recenti evidenze scientifiche (13). Da una attenta valutazione della letteratura, è stato creato un algoritmo di trattamen-

to specifico per questi pazienti, gettando le basi per un'appropriata terapia comune (figura n.5).

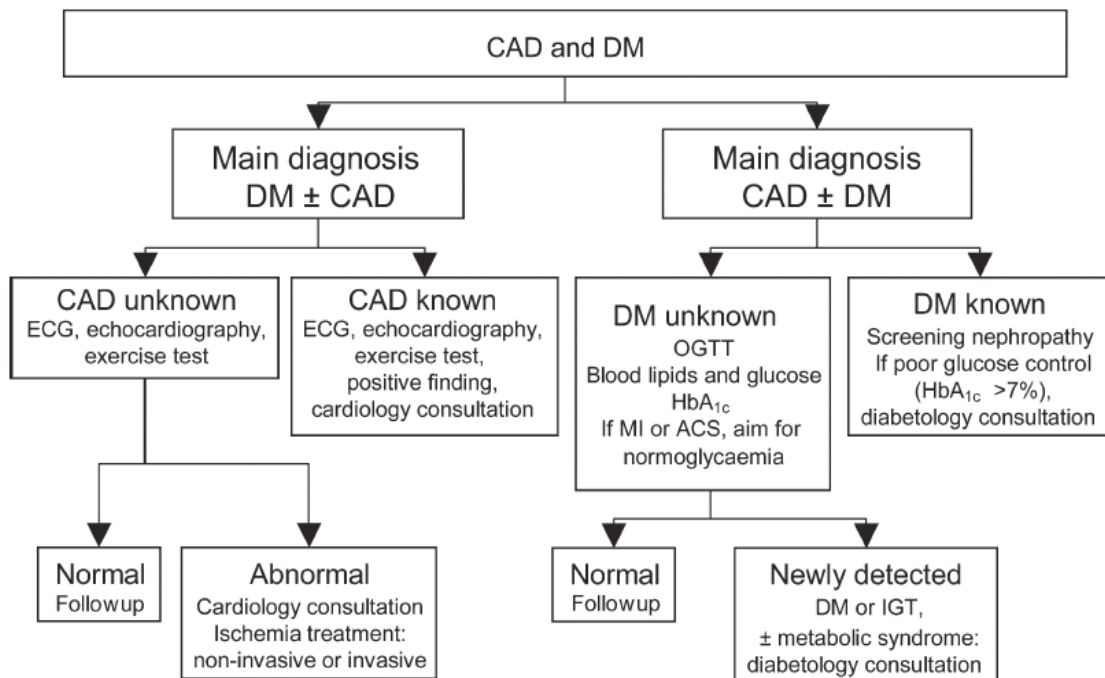


FIGURA N.5: ALGORITMO DI VALUTAZIONE PER PAZIENTI CON MALATTIA CORONARICA E DIABETE MELLITO

Tratto da "Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary; The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Heart Journal (2007) 28:88-136"

Il documento definisce il DM2 come un disordine metabolico a eziologia multipla caratterizzato da un'iperglicemia cronica, con alterazioni del metabolismo dei glucidi, dei lipidi e delle proteine a causa di un difetto nella produzione o nell'azione dell'insulina (o di entrambe). La storia patologica naturale è associata allo sviluppo di complicazioni croniche micro e macrovascolari che determinano molteplici danni agli organi target. Nel documento, inoltre, gli Autori sottolineano l'importanza del dosaggio dell'emoglobina glicosilata (HbA1c) quale misura dell'efficacia del trattamento ipoglicemizzante delle ultime 6-8 settimane, mentre non è consigliabile come criterio diagnostico, poiché bassi valori di HbA1c non permettono di escludere la presenza di DM2 o di intolleranza ai carboidrati (IGT).

Il rischio cardiovascolare è doppio negli uomini diabetici, mentre aumenta di 3-5 volte nelle donne. E' importante considerare che la glicemia tende ad aumentare con l'età, specie il valore post-prandiale; così la prevalenza del DM2 (inferiore al 10 per cento in soggetti di età inferiore ai 60 anni) passa a 10-20 per cento tra i 60 ed i 69 anni. E con

l'aumento progressivo dell'iperglicemia post-prandiale, aumenta anche la prevalenza di IGT.

In più parti del documento, si rintraccia la correlazione tra DM e morbilità/mortalità cardiovascolare, sia nel DM1 (14), sia nel DM2 (15). Ulteriore supporto all'importante relazione tra DM e infarto miocardico (per i cui soggetti la presenza di diabete aumenta il rischio di oltre due volte, sia negli uomini sia nelle donne) è stato fornito dallo studio Interheart (16). Il rischio cardiovascolare è altresì correlato alla condizione di IGT, come evidenziato dal Funagata Diabetes Study giapponese (17) e da uno studio finlandese (18). L'evidenza più convincente della correlazione tra IGT e aumentato rischio cardiovascolare è stata però documentata dallo studio DECODE, che ha analizzato i dati di oltre 22mila soggetti europei (19). La mortalità per tutte le cause cardiovascolari e coronariche risulta più elevata nei soggetti diabetici diagnosticati mediante iperglicemia due ore dopo test da carico, rispetto a coloro con sola iperglicemia basale. Si deve ancora dimostrare, peraltro, che la riduzione della glicemia post-prandiale si accompagni ad una diminuzione del rischio cardiovascolare, indagata dal solo studio STOP-NIDDM (20), che però non può essere considerato conclusivo, pur avendo dimostrato una riduzione significativa di eventi cardiovascolari in soggetti con IGT trattati con acarbose (attivo sulla glicemia post-prandiale). Lo stesso studio UKPDS (21) era riuscito a evidenziare come un trattamento intensivo (rispetto alle terapie convenzionali) fosse in grado di ridurre del 16% il rischio di infarto miocardico, anche se con limiti metodologici importanti. A tutt'oggi il German Diabetes Intervention Study (22) è lo studio d'intervento che ha dimostrato nel modo più completo come il controllo dell'iperglicemia post-prandiale abbia maggior impatto (rispetto al controllo della glicemia a digiuno) sulla mortalità cardiovascolare e sulla mortalità per tutte le cause.

Nella popolazione generale di mezza età, gli uomini hanno un rischio coronarico 2-5 volte superiore alle donne; lo studio di Framingham è stato il primo a mostrare come le donne diabetiche sembrano perdere questa loro protezione. Le ragioni di questo comportamento non sono ancora ben chiare, ma sono state confermate da un'estesa metanalisi per la quale le donne diabetiche hanno un rischio cardiovascolare maggiore di 3,5 volte (e gli uomini "solo" di 2,06) rispetto ai coetanei non diabetici (23).

Anche la patologia cerebrovascolare è un'importante causa di morbilità e mortalità nei pazienti con DM1 e 2. Già i ricercatori dello studio di Framingham avevano evidenziato un'aumentata frequenza di ictus nei soggetti diabetici (24), e il diabete è oggi riconosciuto come il più potente singolo fattore di rischio per ictus, potendo causare anche mi-

croateromi nelle piccole arterie, responsabili di ictus lacunari. Inoltre, gli ictus in pazienti diabetici o iperglicemici hanno peggiore prognosi, maggiore mortalità e causano più gravi disabilità rispetto alla popolazione normoglicemica.

Tra i soggetti con più alto rischio di sviluppare patologia cardiovascolare rientrano i soggetti con diagnosi di sindrome metabolica, che riconoscono nell'insulino-resistenza un ruolo di fondamentale importanza. Le più recenti proposte, che considerano i risvolti clinici della sindrome, sono quelle del National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III revisione (ATP III) del 2001 (25), dell'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) del 2003 (26) e dell'International Diabetes Federation (IDF) Consensus Panel del 2005 (27). Diversi studi europei rivelano che la presenza della sindrome metabolica aumenta il rischio di mortalità per patologia cardiovascolare e per tutte le cause. Un aiuto all'inquadramento di questi soggetti a più alto rischio cardiovascolare, può essere fornito dalle Carte del rischio sia internazionali che italiane (28, 29).

Nella figura n. 6 sono riassunte le raccomandazioni inerenti la prevenzione secondaria nei soggetti diabetici con problematiche cardiovascolari associate. Questi riferimenti, scaturiti da una approfondita analisi degli studi in letteratura, rappresentano i target delle più recenti linee guida europee (13).

Blood pressure (systolic/diastolic; mm Hg)	< 130/80
In case of renal impairment, proteinuria > 1 g/24 h	< 125/75
Glycaemic control ⁴⁴⁵	
HbA _{1c} (%) ^a	≤ 6.5
Glucose expressed as venous plasma mmol/L (mg/dL)	
Fasting	< 6.0 (108)
Post-prandial (peak)	< 7.5 (135) diabetes type 2 7.5–9.0 (135–160) diabetes type 1
Lipid profile expressed in mmol/L (mg/dL)	
Total cholesterol	< 4.5 (175)
LDL cholesterol	≤ 1.8 (70)
HDL cholesterol	
Men	> 1.0 (40)
Women	> 1.2 (>46)
Triglycerides ^b	< 1.7 (<150)
TC/HDL ^b	< 3
Smoking cessation	Obligatory
Regular physical activity (min/day)	> 30–45
Weight control	
BMI (kg/m ²)	< 25
In case of overweight weight reduction (%)	10
Waist (optimum; ethnic specific; cm)	
Men	< 94
Women	< 80
Dietary habits	
Salt intake (g/day)	< 6
Fat intake (% of dietary energy)	
Saturated	< 10
Trans-fat	< 2
Polyunsaturated n-6	4–8
Polyunsaturated n-3	2 g/day of linolenic acid and 200 mg/day of very long chain fatty acids

TC, total cholesterol.
^aDCCT-standardized, for recalculation formula for some national standards in Europe.¹⁵⁶
^bNot recommended for guiding treatment, but recommended for metabolic/risk assessment.

FIGURA N.6: RACCOMANDAZIONI DI TRATTAMENTO PER PAZIENTI CON DIABETE MELLITO E PATOLOGIA CARDIOVASCOLARE ASSOCIATA. Tratto da "Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary; The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Heart Journal (2007) 28:88-136"

DM2 ed effetti dell'esercizio fisico

Effetti acuti dell'esercizio

Utilizzo dei substrati energetici durante l'esercizio fisico

Il mantenimento dei livelli normali glicemici, sia a riposo che durante l'esercizio, dipende in gran parte dall'interazione ed integrazione fra il sistema nervoso simpatico e quello endocrino (30). L'azione contrattile dei muscoli provoca un aumento dell'assorbimento del glucosio plasmatico, sebbene i livelli glicemici vengano solitamente mantenuti costanti grazie alla produzione di glucosio attraverso la gluconeogenesi e glicogenolisi epatica e anche mediante la mobilitazione di combustibili alternativi, come gli acidi grassi liberi (FFA) (30, 31). Diversi fattori influenzano l'utilizzo dei substrati energetici durante

l'esercizio, ma i più importanti sono rappresentati dall'intensità e dalla durata del training (32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40). Qualsiasi attività fisica provoca un passaggio da un utilizzo predominante di acidi grassi liberi a riposo ad una combinazione d'uso di grassi, glucosio e glicogeno muscolare, con un piccolo contributo dato dagli aminoacidi (41, 42). Con l'incremento dell'intensità dell'esercizio, si assiste ad una sempre maggiore dipendenza dai carboidrati finché una quantità sufficiente di questi sia disponibile nei muscoli o nel sangue (43, 44, 34, 37). All'inizio dell'esercizio, il glicogeno fornisce la maggior parte del carburante per i muscoli che lavorano. Quando le riserve di glicogeno si esauriscono, i muscoli incrementando l'assorbimento del glucosio proveniente dal circolo plasmatico, unita all'utilizzo degli acidi grassi liberi resi disponibili dal tessuto adiposo (41, 45, 46). Le riserve lipidiche intramuscolari sono più facilmente utilizzate, invece, durante le attività fisiche di più lunga durata e durante le fasi di recupero (44, 47, 48). All'aumentare della durata dell'esercizio, la produzione del glucosio si sposta anche dalla predominanza della glicogenolisi epatica appannaggio della gluconeogenesi (30, 31).

Per quanto concerne i sistemi di assorbimento del glucosio a livello muscolare durante l'esercizio, ci sono due percorsi ben definiti che lo stimolano: il sistema insulino-dipendente e quello non dipendente dall'insulina (49). A riposo e dopo i pasti, l'assorbimento da parte dei muscoli è insulino-dipendente ed è mirato principalmente a ricostituire le riserve di glicogeno muscolare. Durante l'esercizio fisico, la contrazione muscolare stimola l'assorbimento del glucosio plasmatico in modo da complementare la glicogenolisi intramuscolare (50, 51). Dal momento che i due percorsi risultano distinti, l'assorbimento di glucosio plasmatico, durante il lavoro muscolare, è normale anche quando quello insulino-mediato risulta deficitario, come nel soggetto affetto da DM2 (52, 34, 53). L'assorbimento muscolare di glucosio ematico rimane elevato anche nel periodo post esercizio, il percorso mediato dalla contrazione muscolare persiste anche per diverse ore (54, 55), mentre quello insulino-mediato perdura ancora più a lungo (32, 3, 56, 57).

Il trasporto del glucosio all'interno delle cellule del muscolo scheletrico avviene tramite delle proteine di trasporto del glucosio, per l'esattezza, attraverso il trasportatore del glucosio 4 (GLUT4), quest'ultimo, essendo l'isoforma principale presente nel muscolo, viene modulato sia dall'insulina che dalla contrazione muscolare (58, 59). L'insulina attiva la traslocazione del GLUT4 attraverso una complessa cascata di segnali (60, 53). La contrazione muscolare, invece, stimola la traslocazione del GLUT4, almeno in parte, attraverso l'attivazione della 5'-AMP-activated protein chinasi (61, 53). La traslocazione del GLUT4 stimolata dall'insulina è generalmente ridotta nei T2DM (49) ma l'esercizio aerobi-

co e di resistenza incrementano la presenza e la disponibilità del GLUT4 e l'assorbimento del glucosio plasmatico, anche in presenza di DM2 (62, 63, 64, 48).

Mantenimento e controllo dei livelli glicemici post-esercizio

Durante lo svolgimento di esercizi a moderata intensità nei soggetti non diabetici, ad un aumento dell'assorbimento di glucosio nei muscoli corrisponde un uguale aumento della produzione epatica di glucosio, con il risultato che i livelli di glicemia nel sangue non si modificano, tranne durante l'esercizio prolungato, dove si necessita di un grande utilizzo di glicogeno. Nei soggetti con DM2 che svolgono un'attività fisica moderata, l'assorbimento del glucosio plasmatico supera la produzione epatica di glucosio, perciò i livelli di glicemia ematica tendono a diminuire (65). Generalmente i livelli plasmatici di insulina decrescono, tuttavia il rischio di andare incontro a ipoglicemia indotta da esercizio nei soggetti che non assumono insulina o secretagoghi dell'insulina è molto raro, anche in situazioni di attività fisica prolungata nel tempo (66). Gli effetti di una singola seduta di esercizio aerobico sull'azione dell'insulina variano con la durata, l'intensità e la dieta successiva all'esercizio. Una singola sessione, infatti, aumenta l'azione dell'insulina e la tolleranza al glucosio per più di 24 ore, ma per meno di 72 ore (67, 68, 69, 56). Gli effetti di una moderata attività aerobica sono simili sia se l'esercizio viene eseguito durante una singola sessione di training sia per esercizi svolti separatamente e intervallati ma comunque aventi la stessa durata totale (70).

Durante un esercizio aerobico di elevata intensità ma di breve durata, i livelli plasmatici di catecolamine aumentano notevolmente, portando ad un notevole aumento della produzione di glucosio (71). La fase iperglicemica che può derivare dallo svolgimento di una tale attività può persistere per un massimo di 1-2 ore, presumibilmente poiché i livelli plasmatici di catecolamine e la produzione di glucosio non rientrano immediatamente nella norma con la cessazione delle attività (71).

Per quanto concerne gli effetti indotti dall'esercizio di resistenza muscolare, non risultano essere presenti studi in letteratura che valutino gli effetti in acuto di una singola seduta di allenamento sui livelli di glicemia ematica e/o sull'azione dell'insulina in soggetti con DM2. Nei soggetti con IFG (con livelli glicemici fra i 100-125 mg/dl), gli esercizi di resistenza muscolare riducono i livelli della glicemia a digiuno fino a 24 ore dopo l'esercizio, con significative riduzioni sia in risposta al volume (sessioni multiple d'esercizio piuttosto che un'unica sessione) che all'intensità dell'esercizio (vigorosa rispetto che moderata) (72).

Una combinazione fra l'allenamento aerobico e quello di resistenza può essere più efficace per il controllo dei livelli glicemici piuttosto che la programmazione del solo esercizio aerobio e/o di resistenza (63, 73). L'incremento della massa muscolare, che può essere indotta da un training di resistenza migliora l'assorbimento del glucosio da parte del muscolo senza però alterarne la capacità intrinseca di risposta all'insulina, mentre l'esercizio aerobico ne migliora l'assorbimento attraverso una maggiore azione insulinica, che risulta indipendente sia dalle variazioni della massa muscolare che dalla capacità aerobica (63). Tuttavia, negli studi presenti in letteratura, tutti i training di allenamento combinato hanno evidenziato sia delle durate complessive maggiori che dispendio energetico più elevato rispetto a quando riscontrato negli allenamenti utilizzando una singola tipologia di training. (63, 73, 74), per questo motivo risulta ancora indispensabile ampliare gli studi su questo argomento.

Esercizi di intensità lieve come il Thai Chi e lo Yoga sono stati studiati per la loro potenzialità nel migliorare il controllo dei livelli glicemici, con risultati però discordanti (75, 76, 77, 78, 79, 80, 81).

Anche se il Thai Chi può portare a miglioramenti nel breve periodo dei livelli di glicemia ematica, non sembrano esserci effetti derivanti da protocolli a lungo termine (ad esempio, 16 settimane), infatti, è stato riscontrato che questi cessino dopo circa 72 ore dall'ultima sessione di allenamento (78). Alcuni studi su queste attività hanno mostrato una riduzione dei livelli glicemici complessivi nei protocolli ampiamente partecipati (80, 81), altri invece non hanno evidenziato nessun effetto (77, 78). Uno studio ha dimostrato che i benefici dello Yoga sulla glicemia a digiuno, sul profilo lipidico, sui marcatori dello stress ossidativo e sullo stato antiossidante risultino essere equivalenti a quelli derivanti da programmi di esercizio fisico più convenzionali (75). Tuttavia, una meta-analisi degli studi sullo Yoga ha dimostrato che le limitazioni che caratterizzano la maggior parte delle ricerche in questo campo, come la ridotta numerosità campionaria e l'utilizzo di differenti forme di Yoga, precluda la possibilità di trarre delle conclusioni certe circa i vantaggi dello Yoga nel trattamento del soggetto con DM2 (76).

La resistenza all'insulina

Per quanto riguarda la prevenzione del diabete in quei soggetti a rischio che evidenziano una resistenza all'azione dell'insulina, si può affermare che la maggior parte dei benefici apportati dall'attività motoria si esplicano attraverso il miglioramento dell'azione insulinica sia in acuto che a lungo termine (33, 4, 82, 83, 84). In merito agli effetti acuti di

una seduta di training, principalmente dovuti ai miglioramenti dell'azione dell'insulina, nella maggior parte degli individui si evidenzia una riduzione dei livelli di glicemia ematica sia durante lo svolgimento di un esercizio fisico di lieve-moderata intensità che fino a 2-72 ore dopo (85, 35, 64).

L'entità dell'abbassamento dei livelli glicemici è legata alla durata, all'intensità dell'esercizio, alla situazione pre-esercizio e lo stato di allenamento fisico del soggetto (85, 67, 34, 73). Sebbene qualsiasi attività motoria svolta ad ogni intensità generalmente eserciti i suoi effetti migliorando l'assorbimento del glucosio per la sintesi del glicogeno (35, 86) e stimolando l'ossidazione dei grassi ed il loro stoccaggio nel muscolo (43, 87, 88), attività fisiche più prolungate e/o intense migliorano significativamente l'azione dell'insulina per periodi più lunghi (32, 33, 36, 38, 73, 89).

Sono stati evidenziati in letteratura, miglioramenti in acuto della sensibilità insulinica in donne affette da DM2 impegnate in attività di walking sia a bassa che ad alta intensità, a parità di dispendio energetico (33), ma questa risposta può essere influenzata sia dall'età che dallo stato di allenamento del soggetto (85, 82, 90, 91, 92). Ad esempio, in un training aerobico di intensità da moderata a vigorosa effettuato per tre volte a settimana con una progressione fino a 6 mesi, la sensibilità all'insulina migliorava sia nelle donne giovani che in quelle meno giovani, ma persisteva fino a 72-120 ore solo nel gruppo di donne con una età inferiore.

Per quanto riguarda le modificazioni in acuto della funzionalità epatica, sono comuni gli incrementi dei depositi di grassi nel fegato in soggetti obesi e con DM2, e sono altresì fortemente correlati con deficit sia epatici che periferici dell'azione dell'insulina. L'incremento della risposta all'insulina dopo un allenamento aerobico sembra essere correlato a benefici funzionali nella periferia ma non a livello epatico (93, 84). Tale tipologia di training, provocando una complessiva perdita di peso corporeo può ridurre i lipidi di deposito epatico e modificarne la distribuzione e la loro utilizzazione nel fegato (94).

Effetti cronici dell'esercizio

Effetti sul profilo metabolico: livelli glicemici e resistenza insulinica

L'esercizio aerobico è sempre stato la tipologia di training più frequentemente prescritta nella prevenzione e nella terapia del diabete. E' stato dimostrato infatti, che anche una sola settimana di allenamento aerobico può migliorare la sensibilità all'insulina nei soggetti con DM2 (84). Un allenamento aerobico di tipo moderato e vigoroso migliora significativamente la sensibilità all'insulina (32, 89, 35, 36), per un periodo di alcune ore fino

ad alcuni giorni (56), ma anche un esercizio aerobico svolto ad un'intensità minore può, entro certi limiti, migliorare l'azione dell'insulina (36). L'allenamento può incrementare la capacità di risposta dei muscoli scheletrici all'insulina attraverso un'implementazione dell'espressione e/o dell'attività di alcune proteine coinvolte nel metabolismo del glucosio e del segnale insulinico (62, 58, 64, 48). Un training di tipo moderato può aumentare l'attività della proteina glicogeno-sintetasi e l'espressione del GLUT4, ma non migliora il segnale insulinico (62). L'ossidazione dei lipidi è anch'essa uno degli aspetti chiave del miglioramento dell'azione insulinica, infatti, il training aumenta lo stoccaggio dei lipidi muscolari e la capacità di ossidazione dei grassi (87, 88, 95, 47). Lo stato di allenamento di un individuo influenza, certamente, l'utilizzo dei carboidrati durante un'attività aerobica. L'allenamento di tipo aerobico aumenta l'utilizzo dei grassi sia durante che dopo un esercizio svolto a bassa o moderata intensità, ma di durata simile, in questo modo si risparmia glicogeno muscolare e si determina una diminuzione meno acuta della glicemia ematica (52, 35, 47). Al DM2 generalmente si associa una diminuzione nell'ossidazione lipidica ed uno sbilanciamento verso una maggiore ossidazione dei carboidrati ad ogni livello di intensità d'esercizio (96).

Anche l'allenamento di resistenza apporta notevoli benefici sul controllo glicemico e sull'azione dell'insulina nei soggetti affetti da DM2 (4, 97, 98, 82, 83, 99).

Uno studio randomizzato controllato, ha evidenziato come un allenamento di resistenza svolto da un gruppo di uomini anziani con nuova diagnosi di DM2 e condotto progressivamente per due volte alla settimana fino alla 16a settimana determini un aumento del 46,3% dell'azione insulinica, una riduzione del 7,1% dei livelli di glicemia a digiuno, ed una significativa perdita di grasso viscerale (82). Un aumento della massa muscolare prodotto da un allenamento di resistenza può contribuire all'assorbimento del glucosio ematico grazie all'effetto della massa stessa, altresì un allenamento svolto con i pesi, in particolare, può prevenire o contrastare l'ulteriore perdita di muscolo scheletrico dovuta sia al disuso che all'invecchiamento fisiologico (100, 101). In un altro studio, venti uomini con DM2 sono stati divisi in due gruppi, uno impegnato in un programma di esercizio aerobico e l'altro in quello di resistenza, entrambi aventi una cadenza trisettimanale ed una durata totale di dieci settimane. I risultati hanno evidenziato in entrambi i gruppi un significativo miglioramento del controllo dei livelli glicemici, ma nel gruppo che ha condotto il training di resistenza sono stati rilevati livelli di emoglobina glicosilata significativamente più bassi (102). Un altro studio ha messo in evidenza che dodici settimane di allenamento di resistenza a bassa intensità svolto con l'utilizzo degli elastici, in un gruppo di donne diabeti-

che, ha prodotto dei benefici in termini di forza, incremento della massa muscolare e perdita di massa grassa, ma senza riscontrare alcun cambiamento nella sensibilità all'insulina (103).

Effetti sul profilo lipidico: lipoproteine e trigliceridi

Studi clinici che hanno arruolato soggetti affetti da DM2 hanno dimostrato che l'allenamento aerobico riduce il colesterolo totale e le LDL (lipoproteine a bassa densità), aumentando invece le HDL (lipoproteine ad alta densità) (104, 105). Uno studio randomizzato controllato ha altresì riscontrato una significativa diminuzione del colesterolo totale sia con l'allenamento aerobico che con lo Yoga, ma non ha evidenziato alcuna variazione nei valori delle HDL ed LDL (75), sebbene la maggior parte degli studi non abbiano riscontrato alcun effetto per nessuna tipologia di esercizio sul profilo lipidico (106, 107, 108, 73, 109, 110). Altri studi clinici progettati con l'obiettivo di aumentare il livello di attività fisica svolta dai soggetti diabetici non hanno rilevato alcuna variazione sul profilo colesterolemico, e molti altri, non hanno trovato nemmeno variazioni nei valori dei trigliceridi (106, 107, 73, 109, 110). Una meta-analisi condotta su individui adulti affetti da diabete di tipo 2 inerente gli effetti del training sui lipidi ematici ha tuttavia constatato che il livello di LDL può ridursi di circa il 5% (95). Il miglioramento del profilo lipidico è maggiormente marcato se l'esercizio fisico viene svolto in concomitanza con una riduzione del peso corporeo. Alcuni studi che utilizzano una dieta intensiva in associazione ad interventi motori di tipo aerobico hanno evidenziato una forte riduzione del colesterolo totale e dei trigliceridi, ma risultano deficitari del gruppo di controllo (111, 49). In un importante studio, i partecipanti inseriti nel gruppo di intervento intensivo con l'obiettivo della modificazione dello stile di vita attraverso l'attività motoria da sola, hanno evidenziato una maggiore riduzione dei livelli di trigliceridi ed un aumento delle HDL rispetto al gruppo di controllo, mentre con l'inserimento di entrambi i trattamenti, motorio e alimentare, si è avuta una riduzione anche delle LDL (112). In generale, la maggior parte degli interventi sullo stile di vita sono stati accompagnati da una approssimativa perdita di peso di circa 5 kg.

Effetti sulla pressione arteriosa

L'ipertensione arteriosa è un fattore di comorbilità comune che è presente in più del 60% degli individui affetti da diabete di tipo 2 (114, 115). Il rischio di complicanze vascolari in individui ipertesi con DM2 è del 66-100% più alto di quello relativo ai soggetti affetti da una sola delle due condizioni patologiche (115, 116). Sia l'esercizio aerobico che

di resistenza possono ridurre i livelli di pressione arteriosa nei soggetti non diabetici, con effetti leggermente superiori osservati con il primo (117, 118, 119, 120). La maggior parte degli studi osservazionali indicano che entrambe le tipologie di training hanno effetto sulla riduzione dei livelli della pressione arteriosa anche nei soggetti diabetici (121, 4, 122, 8, 110). Diversi studi randomizzati controllati, inoltre, hanno dimostrato una riduzione della pressione arteriosa sistolica (4-8 mmHg), ma solo uno di questi ha riportato una riduzione significativa della pressione diastolica (123, 104, 124, 7). Un altro studio ha riportato una riduzione della pressione sia sistolica che diastolica dopo un training fisico associato ad una perdita di peso corporeo (112), ma d'altra parte, sono molti gli studi che non hanno riportato alcuna variazione della pressione arteriosa dopo training fisico nei soggetti diabetici (107, 73, 125). Altre ricerche condotte che hanno strutturato un programma motorio con l'obiettivo di incrementare i livelli di attività fisica dei soggetti, non hanno evidenziato alcun cambiamento nella pressione arteriosa, nonostante un notevole incremento dei livelli di attività motoria (106, 109).

Effetti sulla riduzione del rischio e sulla mortalità per patologia cardiovascolare

Per quanto concerne il rischio di mortalità per patologia cardiovascolare, risulta importante sottolineare che alti livelli di forma fisica e attività motoria sono associati ad un minore rischio e mortalità cardiovascolare sia in popolazioni sane che patologiche (126, 127, 128, 129). Incrementi dei livelli di attività fisica e di fitness sono anche associati ad una riduzione della mortalità precoce in entrambe queste popolazioni (126, 131, 127, 128, 130, 132, 133).

Alti livelli di capacità aerobica sono risultati essere fortemente correlati alla funzione diastolica (134, 135), infatti, risulta evidente da alcuni nuovi studi presenti in letteratura che un intervento motorio, tendente ad incrementare la fitness cardiovascolare, modifichi questa importante variabile, che rappresenta la prima e precoce evidenza di cardiomiopatia diabetica che affligge questa tipologia di soggetti (136, 137, 138, 139, 140).

Anche in conseguenza di questo, è più facile capire come il rischio di mortalità per patologie cardiovascolari e per tutte le altre cause è da 1,7 a 6,6 volte superiore negli uomini con DM2 che possiedono una bassa fitness, rispetto a quelli con un alto livello di fitness, questi ultimi, infatti, presentano un rischio più basso (131, 141).

Una capacità di lavoro di 9-10 MET (dove 1 MET è definito come l'equivalente metabolico a riposo) è correlata al rischio più basso, indipendentemente dal livello di obesità

(131, 127, 132). Da studi randomizzati controllati non viene riportata alcuna evidenza sugli effetti delle variazioni nel fitness sulla mortalità cardiovascolare dei soggetti diabetici.

Effetti sulla riduzione e sul mantenimento del peso corporeo

Per quanto riguarda il controllo del peso corporeo, i programmi di maggior successo risultano essere quelli a lungo termine che mettano in combinazione sia un intervento sul regime dietetico, l'esercizio fisico e una modificazione dello stile di vita (142). I volumi dei programmi motori comunemente consigliati per migliorare i livelli di glicemia ematica e per ridurre il rischi di patologie cardiovascolari, come 150 minuti a settimana di camminata veloce, sono in genere insufficienti per determinare anche una importante perdita di peso (85), probabilmente perché le persone obese ed i soggetti più anziani, spesso, hanno difficoltà nello svolgere un'attività fisica adeguata che produca un grande dispendio energetico e perciò, l'esigua spesa calorica derivante da questi volumi di esercizio, viene facilmente controbilanciata dalla dieta, mangiando un po' di più (142). Tuttavia, in alcuni studi randomizzati, è stato dimostrato che circa 1 ora al giorno di esercizio aerobico moderato produce una perdita di tessuto adiposo almeno pari ad un regime dietetico giornaliero con restrizione calorica, producendo un conseguente miglioramento dell'azione dell'insulina (143, 144). L'ottimale volume di esercizio fisico finalizzato ad ottenere immediatamente una sensibile perdita di peso è probabilmente molto più elevato rispetto a quello necessario per raggiungere un migliore controllo della glicemia ematica ed una buona salute cardiovascolare (85, 145). In studi osservazionali (146, 147, 148), le persone che sono riuscite a mantenere una importante perdita di peso per almeno un anno, hanno riportato livelli di attività fisica di circa 7 ore settimanali, con una intensità di lavoro da moderata a vigorosa (149). Due studi randomizzati hanno trovato che volumi di esercizio più elevati compresi fra le 2000 e i 2500 Kcal a settimana, hanno portato ad una perdita di peso maggiore e più duratura se confrontati con programmi di attività fisica aventi volumi di esercizio di circa 1000 Kcal a settimana (150, 151).

Effetti dell'esercizio supervisionato da operatori motori

Molti studi di intervento attraverso l'esercizio fisico mostrano che i migliori risultati sul controllo dei livelli glicemici si evidenziano nei protocolli motori supervisionati da operatori qualificati (100, 97, 152, 73). Risultati tangibili dei benefici ulteriori prodotti da training supervisionati sono stati evidenziati dall'Italian Diabetes and Exercise Study (123). In questo studio della durata di 1 anno, tutti i 606 partecipanti affetti da DM2 (gruppo di in-

tervento e di controllo) hanno avuto un servizio di consulenza sul programma di training di elevata qualità che loro stessi hanno determinato incrementare sostanzialmente i livelli di attività fisica personali. Per il gruppo di intervento, invece, oltre il servizio di consulenza motoria, è stato strutturato un programma d'esercizio fisico aerobico e di resistenza combinato svolto per due volte a settimana, che ha prodotto conseguenti miglioramenti nel controllo dei livelli di glicemia ematica, della pressione arteriosa, dell'indice di massa corporea, della circonferenza vita, dei livelli di HDL e della stima del rischio di evento cardiovascolare a 10 anni. Inoltre, una recente revisione sistematica di 20 studi sull'esercizio di resistenza nel DM2 (153) ha evidenziato che il training supervisionato con modulazione dei carichi in progressione di volume, di frequenza e di intensità migliora il controllo dei livelli glicemici e la sensibilità all'insulina, ma nel momento in cui viene eliminata la supervisione, sia la compliance che il controllo della glicemia ematica si riducono significativamente.

Effetti sulla qualità della vita e sul profilo psicofisico

L'esercizio produce effetti benefici anche a livello psicologico nei soggetti affetti da DM2, anche se i dati presenti in letteratura sui suoi effetti sia in fase acuta che cronica sono limitati. In uno studio i partecipanti inseriti nel gruppo di intervento sulla modificazione intensiva dello stile di vita con l'obiettivo di perdere oltre il 7% del loro peso corporeo ed incrementare i livelli di attività motoria moderatamente fino a raggiungere volumi di training maggiori di 175 minuti a settimana, avevano evidenziato un miglioramento della percezione della salute (sommatoria delle componenti fisiche date dell'SF-36), della qualità della vita generale (QoL) e dei sintomi di depressione dopo 12 mesi di intervento motorio (154). Tuttavia, sembra che le persone che partecipano a programmi di esercizio preventivi in modo da evitare l'insorgenza di una malattia cronica riferiscano situazioni di benessere più elevate rispetto ai soggetti che praticano le attività motorie come terapia delle patologie già esistenti. Una recente meta-analisi ha evidenziato che, mentre il benessere psicologico migliora significativamente tra gli individui che hanno praticato attività fisica con l'obiettivo di prevenire le malattie, esso, al contrario, si è ridotto significativamente quando l'esercizio viene prescritto come terapia nella gestione globale delle patologie cardiovascolari, delle nefropatie gravi, delle pneumopatie, dei disturbi neurologici e del cancro (155). Questi risultati suggeriscono che i benefici psicologici spesso possono essere eterogenei e i soggetti che presentano situazioni cliniche meno complesse riferiscono un benessere percepito maggiore.

Una recente meta-analisi su studi condotti su uomini e donne di tutte le età e clinicamente depressi ha evidenziato una sostanziale diminuzione dei sintomi depressivi dopo periodi di training sia di breve che di lunga durata (156) e riduzioni significative sia della depressione maggiore che dei sintomi depressivi nei soggetti più anziani (157). I potenziali meccanismi d'azione dell'esercizio fisico includono l'area psicologica, come la percezione di una maggiore auto-efficacia, senso di padronanza, distrazione, modificazione del concetto di sé, ma anche l'area neuro-fisiologica come l'incremento della trasmissione della noradrenalina a livello centrale, le modificazioni del sistema ipotalamico-adrenocorticale (158), la sintesi ed il metabolismo della serotonina (159) ed il sistema endorfinico.

L'attività motoria regolare e continuativa può migliorare il benessere psicologico, la qualità della vita correlata allo stato di salute percepito e riduce i livelli di depressione nei soggetti affetti da DM2, tra i quali la diagnosi di depressione maggiore è più frequente rispetto alla popolazione generale sana (160).

Il ruolo dell'attività fisica nella prevenzione del DM2

Praticare costante esercizio fisico migliora il controllo dei livelli di glicemia ematica e previene e/o ritarda l'insorgenza del DM2 (87, 161, 162, 163, 164, 165).

Da uno studio prospettico di coorte e da altri studi osservazionali che hanno indagato attraverso dei questionari la pratica dell'esercizio fisico è emerso che livelli più elevati di attività motoria risultano associati ad un ridotto rischio di insorgenza di DM2, indipendentemente dal metodo di valutazione delle attività, dalle tipologie di training praticate e dai metodi statistici utilizzati (166, 167, 168). Le attività di walking svolte sia a moderata che vigorosa intensità sono state associate ad un ridotto rischio e si è altresì evidenziato che maggiori volumi di attività motoria possono svolgere un ruolo preventivo più importante (167). Studi osservazionali hanno riportato che un maggior stato di fitness è associato ad un ridotto rischio di sviluppare DM2 (169, 170), anche praticando esercizio moderato.

In uno studio cinese (171) il gruppo di intervento che svolgeva solo esercizio fisico, ha riportato che modulazioni anche modeste dell'intensità del carico d'allenamento (20 minuti di esercizio di grado lieve o moderato, 10 minuti di esercizio intenso o 5 minuti di esercizio molto vigoroso, svolto per una o due volte al giorno) siano capaci di ridurre il rischio di insorgenza di diabete del 46% (rispetto al 42% della dieta unita ad esercizio fisico e il 31% della sola dieta). I grandi studi sulla prevenzione del diabete come il Finnish Diabetes Prevention Study (172, 165) e lo statunitense US Diabetes Prevention Program

(DPP) (162), hanno indagato le modificazioni intense dello stile di vita sia attraverso la dieta che attraverso l'incremento dei livelli di attività motoria. Nel primo caso, 522 soggetti adulti in sovrappeso con IGT sono stati suddivisi in un braccio attivo che seguiva un programma di modificazione dello stile di vita con almeno 30 minuti di esercizio fisico di moderata intensità e in un braccio di controllo dove non era richiesta nessuna modificazione dello stile di vita (172, 165). Nel DPP 3234 uomini e donne con diagnosi di IGT o IFG sono stati suddivisi casualmente in tre gruppi: controllo, in trattamento farmacologico (metformina), e l'ultimo con la modificazione dello stile di vita (dieta restrittiva per la perdita di peso corporeo in combinazione con 150 minuti di attività aerobica settimanale) (162). La modificazione dello stile di vita ha ridotto del 58% l'incidenza di diabete in entrambi gli studi, e nel DPP, ha avuto un effetto maggiore rispetto a quello ottenuto dalla metformina (31%).

La perdita di peso corporeo rappresenta il fattore predittivo predominante per una minore incidenza di DM2, ma si registra comunque una riduzione del rischio di insorgenza di diabete con un incremento dei livelli di attività motoria, anche quando gli obiettivi di perdita di peso non siano stati raggiunti (161, 163, 173). L'esercizio fisico sembra giocare un ruolo centrale nella prevenzione del DM2 sia tra i differenti gruppi etnici ed in entrambi i sessi (174, 175).

I dati mostrano che l'esercizio fisico moderato, come il camminare a ritmo sostenuto, riduca il rischio di insorgenza di DM2 (166, 167, 176, 174, 175), e tutti gli studi supportano la raccomandazione a fini preventivi di 2,5 ore di moderata attività aerobica a settimana o come più spesso si indica, di 30 minuti di attività per 5 giorni a settimana. Una meta-analisi di 10 studi di coorte (177) che indagavano sugli effetti preventivi di una attività fisica di moderata intensità ha evidenziato che la riduzione del rischio di DM2 era di 0,70 (0,58-0,84) per una attività di walking svolta in piano (in genere a passo spedito per 2.5 ore a settimana).

Gli effetti preventivi dell'allenamento di resistenza non sono stati ancora studiati.

La prevalenza del DM2 è in aumento anche nei bambini e negli adolescenti, che conducono uno stile di vita sempre più sedentario con un conseguente incremento dell'obesità. Nessuno studio randomizzato controllato è stato condotto sul ruolo preventivo dell'esercizio fisico e della pratica costante dell'attività motoria rispetto all'insorgenza del DM2 nei giovani. Tuttavia, gli studi condotti in questo campo indicano che, per prevenire e gestire il DM2, gli obiettivi nei giovani dovrebbero includere la limitazione del tempo quotidiano trascorso davanti allo schermo (televisore, computer o videogiochi) a meno

del 60 minuti al giorno e l'impegnarsi per almeno 60 minuti al giorno in una attività motoria (178). Uno studio multicentrico, ha indagato il ruolo dell'attività fisica come parte integrante di un intervento comportamentale sullo stile di vita volto a prevenire l'insorgenza di diabete di tipo 2 nei giovani (179).

La valutazione pre-esercizio

La partecipazione ad un programma di esercizio fisico in regime di sicurezza può essere compromessa dalla presenza di complicazioni di salute legate alla patologia diabetica come le malattie cardiovascolari, l'ipertensione, la neuropatia e le problematiche microvascolari (180). Per i soggetti che desiderano partecipare ad un programma d'esercizio a bassa intensità come la semplice attività dell'walking, gli operatori hanno discrezionalità nel raccomandare o meno una valutazione clinica pre-training, poiché nessun test da sforzo è necessario per intraprendere una attività come il cammino (181). Nessuna evidenza suggerisce che sia necessario prescrivere di routine un test da sforzo come strumento di diagnosi per patologia cardiovascolare, in più, una richiesta di questo tipo potrebbe creare ostacoli alla partecipazione dei soggetti a queste blande attività. Per intraprendere programmi di esercizio più vigorosi, con intensità più elevata del semplice camminare a passo veloce o attività superiori a quelle tipiche della vita quotidiana, i soggetti più anziani e sedentari affetti da DM2 hanno sicuro beneficio dalla valutazione pre-training, sia per escludere la presenza di condizioni che potrebbero essere associate all'insorgenza di patologie cardiovascolari, sia perché tali attività potrebbero essere controindicate o predisporre a delle lesioni, come accade in presenza di una grave neuropatia periferica, di neuropatia autonoma e di retinopatia proliferativa o pre-proliferativa (182). Infatti, in questi casi, prima di intraprendere tali attività motorie intense, si deve consigliare ai soggetti di sottoporsi ad una approfondita valutazione clinica e ad uno screening per il monitoraggio dei livelli glicemici, per la presenza di limitazioni fisiche, per valutare la tipologia di farmaci utilizzati e per verificare la presenza di complicanze micro e macrovascolari (181). Questa valutazione può includere un test incrementale adattato all'età della persona, alla durata del diabete e alla presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare (181, 182). La prevalenza della coronaropatia asintomatica e sintomatica è maggiore in individui con DM2 (183, 184) ed il test da sforzo incrementale massimale è in grado di discriminare una piccola percentuale di soggetti asintomatici con grave ostruzione coronarica (185).

La maggior parte dei soggetti giovani a basso rischio cardiovascolare possono anche non beneficiare di prove da sforzo pre-training. In uno studio sebbene si registrarono

delle anomalie indotte dall'esercizio in 1303 dei partecipanti (22,5%), solo nei soggetti più anziani queste problematiche sono state associate ad un aumento della prevalenza di queste alterazioni allo svolgimento del test massimale (185). Da una revisione sistematica redatta della US Preventive Services Task Force si è concluso che le prove da stress massimali non dovrebbero essere raccomandate di routine per verificare la presenza di patologia ischemica in soggetti asintomatici e a basso rischio cardiovascolare (meno del 10% di rischio di andare incontro ad un evento cardiaco nei futuri 10 anni), in quanto i rischi derivanti dalla conduzione di test invasivi, oltre che identificare anche dei falsi positivi, sono superiori ai benefici della loro applicazione (186, 187). Più basso è il rischio di presenza di patologia cardiovascolare e maggiore è la probabilità di rintracciare un falso positivo (186, 188). Le attuali Linee guida hanno la tendenza ad evitare l'inclusione automatica di quei soggetti affetti da DM2 a basso rischio cardiovascolare, sottolineando che il test da sforzo massimale è consigliato soprattutto negli individui patologici sedentari che desiderano intraprendere una attività motoria che sia più intensa del semplice camminare a ritmo sostenuto. L'obiettivo è quello di indagare in modo più efficace i soggetti ad alto rischio di patologia cardiovascolare latente e non diagnosticata (180).

In Italia, la valutazione del rischio cardiovascolare ha avuto grande attenzione da parte delle istituzioni nazionali, fino alla programmazione ed attuazione nel 1998 del PROGETTO CUORE coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità.

La valutazione del rischio avviene attraverso l'utilizzo di criteri globali di rischio assoluto, rintracciabili nelle carte del rischio calcolate per categorie di fattori di rischio (età, sesso, diabete, fumo, pressione sistolica e colesterolemia totale) e attraverso la determinazione del punteggio individuale che offre, invece, una valutazione più precisa, perché considera valori continui per alcuni fattori di rischio, cioè l'età, la colesterolemia totale, l'HDL e la pressione arteriosa sistolica; include, inoltre, nella stima la terapia anti-ipertensiva, considerando che il valore di pressione sistolica registrato non è naturale ma dovuto anche al trattamento specifico (29).

Il test da sforzo massimale pre-training è indicato per quei soggetti che presentino una o più delle seguenti condizioni:

- > 40 anni, con o senza fattori di rischio cardiovascolare differenti dal diabete
- > 30 anni e DM1 o 2 da più di 10 anni
- Diagnosi di ipertensione arteriosa
- Fumo di sigaretta
- Dislipidemia

- Presenza di retinopatia proliferativa o pre-proliferativa
- Presenza di nefropatia con microalbuminuria
- Oppure una qualsiasi delle seguenti condizioni, indipendentemente dall'età:

Nota o sospetta patologia cardiovascolare, malattie cerebrovascolari e/o arteriopatia periferica (PAD)

Neuropatia autonoma

Nefropatia avanzata con insufficienza renale

L'uso di questi criteri non esclude la possibilità di programmare delle prove da sforzo anche su individui a basso rischio cardiovascolare o su quei soggetti che hanno intenzione di iniziare un training fisico meno intenso (188). L'assenza di controindicazioni, rende il test da sforzo massimale, da prendere in considerazione per ogni soggetto affetto da DM2 e sebbene le evidenze cliniche non lo stabiliscono in modo chiaro, per i soggetti che devono essere sottoposti a tale test, dovrebbero esserne valutati i potenziali benefici rispetto ai possibili rischi associati alle procedure e alla necessità delle valutazioni che possono essere eccessive per taluni individui (184, 180). Nei soggetti con positive e aspecifiche modificazioni del tracciato ECG indotte dall'esercizio, o in quelli con variazioni non specifiche del tratto ST e dell'onda T a riposo, è bene sia eseguita una prova di monitoraggio (189).

Tuttavia, in uno studio che ha coinvolto 1123 persone affette da DM2 privi di sintomi per patologia cardiovascolare ha rilevato che uno screening di imaging della perfusione miocardica attraverso l'adenosina-radionuclide stress test per la valutazione di ischemia miocardica, durato più di 4,8 anni, non ha modificato i tassi di eventi cardiaci (190), quindi, il rapporto costi-benefici e il valore diagnostico dei più intensivi test diagnostici rimane da verificare. Non ci sono ancora prove a disposizione per determinare se le valutazioni pre-esercizio che comportano prove da stress siano necessarie o utili da condurre prima della partecipazione del soggetto a training anaerobici e/o di resistenza. Allo stato attuale, la maggior parte dei centri di medicina dello sport sono attrezzati per condurre prove da sforzo massimale, ma non per sottoporre i soggetti a forme alternative di valutazione eseguite su esercizi di resistenza. Inoltre, l'ischemia coronarica è meno probabile che si verifichi durante lo svolgimento di esercizi di resistenza rispetto a quello di esercizi aerobici, a parità di frequenza cardiaca raggiunta, e permangono perciò dubbi sul fatto che l'esercizio di resistenza induca ischemia (191, 192). Una revisione sistematica di 12 studi riguardanti gli esercizi di resistenza condotti su uomini con patologia cardiova-

scolare nota non ha riscontrato la comparsa di angina, il sottoslivellamento del tratto ST, anomalie nell'emodinamica, aritmie ventricolari o altre complicazioni manifestatesi durante l'esercizio (193).

Linee Guida sull'esercizio fisico nei soggetti affetti da DM2

Come emerge dai dati italiani (1), purtroppo solo il 6,2% dei soggetti sopra i 3 anni d'età affetti da DM sono fisicamente attivi in modo continuativo (Figura n.4, pag. 10), nonostante sia sempre più forte la campagna di sensibilizzazione all'esercizio fisico e questo sia raccomandato come trattamento d'elezione per la gestione del diabete e può essere effettuato in modo sicuro ed efficace.

L'esercizio fisico aerobico

Frequenza

L'esercizio aerobico deve essere effettuato almeno 3 giorni a settimana con non più di 2 giorni di riposo consecutivi tra i periodi di attività, ciò è dovuto alla natura transitoria del miglioramento dell'azione dell'insulina indotta dall'esercizio fisico (67, 56).

La maggior parte degli studi clinici che hanno valutato gli interventi motori nel DM2 hanno utilizzato una frequenza di 3 volte a settimana (85, 73, 99, 194), anche se le attuali linee guida per gli adulti in genere consigliano cinque sessioni di attività moderata (195, 196, 145).

Intensità

L'esercizio aerobico dovrebbe essere svolto ad una intensità almeno moderata, che corrisponda a circa il 40%-60% del VO₂max (Massima capacità aerobica). Per la maggior parte delle persone con DM2, una camminata veloce corrisponde ad una moderata intensità di esercizio. Ulteriori vantaggi possono essere raggiunti da un'attività fisica intensa (>60% del VO₂max). Una meta-analisi (197) ha dimostrato che l'incremento dell'intensità d'esercizio produce miglioramenti nel controllo della glicemia ematica in misura complessivamente maggiore rispetto all'incremento del volume di esercizio, suggerendo che quei soggetti che già si allenano ad un'intensità moderata dovrebbero considerare di intraprendere qualche ulteriore attività fisica vigorosa per ottenere ulteriori benefici nel controllo glicemico (e probabilmente nella prevenzione delle patologie cardiovascolari).

Durata

Gli individui affetti da DM2 dovrebbero impegnarsi nell'esercizio per un minimo di 150 minuti a settimana svolto ad una intensità moderata o superiore. L'attività aerobica dovrebbe essere protratta per periodi di almeno 10 minuti distribuiti per tutta durata della settimana. Circa 150 minuti a settimana di esercizio a moderata intensità è associato ad una ridotta morbilità e mortalità in studi osservazionali svolti su tutte le popolazioni (145). Nelle meta-analisi su studi inerenti l'esercizio nel DM2, che includesse anche esercizio aerobico ad elevata intensità (196), la durata media settimanale è risultata simile (85, 99, 194). Recenti documenti tematici dell'American College of Sports Medicine e le linee guida dell'American Heart Association (195, 196) hanno raccomandato 150 minuti di attività moderata (30 minuti per 5 giorni a settimana) o 60 minuti di attività fisica vigorosa (20 minuti per 3 giorni a settimana) per tutti gli adulti, mentre una recente linea guida federale degli Stati Uniti (145) ha raccomandato 150 minuti di attività moderata o 75 minuti di attività intensa, oppure una loro combinazione equivalente, distribuite nel corso di ogni settimana.

Le linee guida federali degli Stati Uniti (145) suggeriscono che un volume d'esercizio di 500-1000 METs a settimana risulti ottimale e può essere ottenuto, ad esempio, con 150 minuti di camminata a settimana a 6.4 km/h (intensità di 5 MET) o con 75 minuti di corsa a 9,6 km/h (10 MET). Sfortunatamente, la maggior parte delle persone affette da DM2 non hanno una sufficiente capacità aerobica per correre a 9.6 km/h con quella durata settimanale o/e possono avere limitazioni ortopediche o di altra natura. In una meta-analisi, la massima capacità aerobica media nei soggetti diabetici era solo di 22,4 ml/kg/min o 6.4 MET (197), fissando perciò a 4,8 MET (il 75% del massimale) la massima intensità sostenibile. Pertanto, alla maggior parte dei soggetti diabetici si richiederanno almeno 150 minuti di attività aerobica da moderata a intensa a settimana per ottenere un'ottimale riduzione del rischio cardiovascolare. Alcuni benefici cardiovascolari e sul controllo glicemico possono essere raggiunti da volumi di esercizio inferiori (anche se una dose minima non è stata stabilita), mentre, ulteriori vantaggi è probabile possano essere raggiunti con durate maggiori di quelle raccomandate. I soggetti con una maggiore capacità aerobica (9-10 METs) possono invece essere in grado di allenarsi ad una maggiore intensità ma per meno tempo ed ottenere comunque gli stessi benefici.

Tipologia

Qualsiasi forma di attività aerobica (incluso la camminata veloce) che metta in azione la maggior parte dei distretti muscolari e produca un sostanziale incremento della frequenza cardiaca è da considerarsi indicata e produce dei benefici (176). E' raccomandato anche intraprendere varie tipologie di attività fisica (145).

Progressione

Allo stato attuale, nessuno studio su persone affette da DM2 ha messo a confronto i livelli di progressione in intensità o in volume d'esercizio. Risulta consigliabile una progressione graduale in entrambe le variabili in modo da ridurre al minimo il rischio di lesioni, in particolare, nel caso siano presenti complicazioni di salute ed inoltre per migliorare la compliance.

Riduzione e/o mantenimento del peso corporeo

I più validi programmi di controllo del peso corporeo comportano la combinazione di esercizio fisico, dieta e modificazione degli stili di vita. Le persone che hanno mantenuto con successo una riduzione importante del peso corporeo hanno riferito di svolgere esercizio fisico per circa 7 ore a settimana (146, 147, 148, 149, 198).

L'esercizio di resistenza muscolare

Frequenza

L'esercizio di resistenza deve essere effettuato almeno per 2 volte a settimana in giorni non consecutivi (199, 195, 196, 145, 180, 182), meglio ancora se svolto 3 volte a settimana (97, 99), all'interno di un programma di attività fisica per le persone con DM2, in aggiunta alla regolare attività aerobica.

Intensità

L'esercizio dovrebbe essere moderato (50% della massima ripetizione o RM) e vigoroso (75%-80% della RM) per ottenere i migliori risultati nell'incremento della forza e dell'azione insulinica (153, 180, 182, 199, 200). L'allenamento di resistenza svolto a casa a seguito di una prima fase di supervisione e/o l'allenamento svolto da soli in palestra possono essere meno efficaci nel mantenere un adeguato controllo glicemico, ma possono essere adeguati per mantenere un buon livello di trofismo e forza muscolare (201).

Durata

Ogni sessione d'allenamento deve includere un minimo di 5-10 esercizi che coinvolgano i principali gruppi muscolari (parte superiore, parte inferiore del corpo e tronco) e prevedano, nelle prime sedute, l'esecuzione di 10-15 ripetizioni, vicine alla soglia della fatica, per ogni set d'esercizio (153, 180, 182, 199, 200), per poi creare una progressione nel tempo con pesi maggiori (o resistenze) che possano essere sollevati 8-10 volte. Un minimo di una serie di ripetizioni, vicine alla soglia della fatica, ma di almeno a tre a quattro tipologie di esercizio, è consigliato per determinare incrementi di forza.

Tipologia

Macchine isotoniche e pesi liberi (ad esempio, manubri e bilancieri), possono determinare incrementi simili nella forza e nel trofismo dei muscoli sollecitati (201). Pesi più pesanti o resistenze più elevate possono essere necessarie per l'ottimizzazione dell'azione insulinica ed il controllo glicemico (101).

Progressione

Per evitare lesioni, la progressione dell'intensità, della frequenza e della durata delle sessioni di esercizio deve avvenire lentamente. Nella maggior parte dei training la progressione nell'aumento dei pesi o delle resistenze viene effettuata una sola volta iniziale quando il numero di ripetizioni per ogni set di esercizio può essere superato, seguito da un incremento nel numero delle tipologie di esercizio e infine dall'incremento della frequenza degli esercizi. Una progressione per 6 mesi con 3 sedute settimanali di 3 serie da 8-10 ripetizioni svolte al 75%-80% della RM, di 8-10 tipologie di esercizi possono rappresentare un obiettivo ottimale (97)

Esercizio supervisionato

La formazione iniziale e la sorveglianza periodica da parte di un operatore qualificato è consigliata alla maggior parte delle persone con DM2, in particolare, se essi si impegnano in esercizi di resistenza, sia per garantire risultati ottimali nel controllo glicemico, nella pressione arteriosa, nel profilo lipidico e nel rischio cardiovascolare e sia per ridurre al minimo il rischio di andare incontro ad infortuni (123).

Esercizio aerobico e di resistenza combinato e altre tipologie di training

Sia l'esercizio di tipo aerobico che quello di resistenza sono raccomandati.

Esercizio aerobico e di resistenza svolti per 3 volte a settimana possono essere di grande beneficio nel controllo della glicemia ematica rispetto al solo esercizio aerobico o di resistenza (73). Tuttavia, in tutti gli studi condotti fino ad oggi sull'esercizio combinato, la durata totale dell'attività e il dispendio calorico sono sempre risultati maggiori (63, 74, 73), ed entrambe le tipologie di training sono state svolte insieme negli stessi giorni. Nessuno studio ha ancora verificato se sia più efficace nel controllo dei livelli glicemici, a parità di dispendio calorico, un training combinato svolto quotidianamente oppure a giorni alterni. Le forme più leggere di attività fisiche, come lo Yoga e il Tai Chi, possono migliorare il controllo dei livelli glicemici (75, 76, 79, 80, 81), anche se la loro indicazione non è ancora totalmente supportata in modo inequivocabile.

Attività motoria svolta in ambiente acquatico

L'esercizio svolto in ambiente acquatico produce profondi effetti bio-fisiologici, riferibili essenzialmente a tutto il sistema omeostatico e rappresenta una terapia d'elezione nel trattamento di molteplici patologie, come quelle muscolo-scheletriche, le patologie cardiovascolari, le malattie reumatiche ed altre condizioni cliniche (202). L'esercizio acquatico risulta particolarmente indicato anche nei soggetti con problematiche metaboliche e affetti da DM2 (203, 204, 205), questo soprattutto perché il DM2 risulta fortemente correlato alla presenza di sovrappeso e/o obesità, come è particolarmente evidente anche dai dati sulla popolazione italiana (1) (figura n. 3, pag. 9). Questa indicazione risulta particolarmente evidente se si pensa al fatto che l'esercizio acquatico, essendo svolto in scarico, offre un valido mezzo terapeutico-motorio utile ai fini preventivi e di sicurezza dei soggetti sovrappeso nel ridurre ed allontanare il rischio di andare incontro a problematiche muscolo-articolari. Oltre ciò, potrebbe essere utile nel minimizzare alcune delle problematiche alle quali spesso sono esposti i soggetti sedentari con DM2 che intendono iniziare un protocollo motorio come l'esposizione alle patologie dei tendini e ai traumi da sovraccarico articolare (206, 207, 208, 209).

Attività motoria generica quotidiana e non strutturata

Gli individui affetti da DM2 sono esortati ad aumentare le loro attività fisiche giornaliere non strutturate in modo da ottenere dei benefici per la salute. Nessuna attività termogenica che non contempli l'esercizio fisico (ad esempio, le attività casalinghe della

vita quotidiana) è in grado di produrre un forte deficit calorico giornaliero in modo da prevenire l'eccesso di peso (210, 211). In uno studio osservazionale è emerso che gli individui obesi passano circa 2,5 ore in più seduti e camminano una media di 3,5 miglia o meno al dì degli individui normopeso. Per la maggior parte dei soggetti normopeso la quota più grande di attività proviene dalle passeggiate di breve durata (>15 min) e velocità bassa (210).

Inoltre, l'uso di strumenti per misurare oggettivamente l'attività come i contapassi possono migliorare il raggiungimento degli obiettivi giornalieri. Una meta-analisi di 26 studi per un totale di 2767 partecipanti (principalmente non diabetici), hanno evidenziato che gli utenti che utilizzavano il podometro aumentavano i livelli di attività fisica del 26,9% rispetto al basale, in studi dove l'intervento medio era di circa 18 settimane (212). Un importante predittore dell'incremento dei livelli di attività fisica era rappresentato dal raggiungimento di un obiettivo, come per esempio compiere 10.000 passi al giorno (212).

La mobilità articolare

La mobilità articolare e la flessibilità possono essere inseriti come parte integrante di un programma di attività motoria, anche se non devono sostituire gli altri tipi di esercizio. Gli anziani sono sempre incoraggiati ad effettuare esercizi che mantengano e/o migliorino l'equilibrio (196, 145), che possono includere anche l'allenamento della flessibilità, specialmente per quelli individui anziani con DM2 che presentano un maggior rischio di caduta (213). Anche se gli esercizi di flessibilità sono stati spesso indicati come un mezzo per aumentare il range di movimento articolare (ROM) e ridurre il rischio di lesioni, due revisioni sistematiche hanno evidenziato che gli esercizi di flessibilità non riducono il rischio di lesioni dovute all'esercizio (214, 215).

Un piccolo studio ha evidenziato che gli esercizi di mobilità articolare riducono lievemente il picco di pressione plantare (216), ma nessuno studio ha mai verificato se tale esercizio riduca in modo diretto il rischio di ulcerazione o di lesioni nel soggetto con DM2. Tuttavia, l'esercizio di flessibilità combinato all'allenamento di resistenza muscolare può aumentare la mobilità articolare in individui con DM2 (217), permettendo loro di impegnarsi più facilmente in attività che richiedono una maggiore capacità e mobilità stessa.

L'esercizio fisico nei soggetti con problematiche nel controllo dei livelli glicemici

Iperglicemia

Mentre l'iperglicemia può essere aggravata dall'esercizio nei soggetti con DM1 che sono insulino-deficienti e chetosi (a causa dell'assenza o della carenza di insulina), pochissimi sono i soggetti con DM2 che sviluppano un tale grado di carenza insulinica. Pertanto, i soggetti con DM2 in generale non hanno bisogno di posticipare l'esercizio a causa degli alti livelli glicemici, a condizione ovviamente che si sentono bene. Se si impegnano in faticose attività fisiche mentre risultano alti i loro livelli di glucosio (>300 mg/dl o 16,7 mmol/L), sarebbe prudente garantire che essi siano adeguatamente idratati (181). Nei soggetti con DM2, che registrino una condizione di iperglicemia post-prandiale, sarà probabile evidenziare una riduzione della glicemia durante un lavoro aerobico, poiché i livelli di insulina endogena risultano essere maggiori in quel momento (218).

Ipoglicemia: cause e prevenzione

Per molti programmi di esercizio è di grande rilevanza il rischio di andare incontro a situazioni di ipoglicemia. Negli individui con diabete controllato solamente dallo stile di vita, il rischio di sviluppare ipoglicemia durante l'esercizio fisico è minimo, rendendo non necessarie misure rigorose per monitorare i livelli di glicemia (180).

Il monitoraggio glicemico può essere eseguito prima e/o dopo l'attività fisica in modo da valutarne l'effetto diretto. Le attività motorie di più lunga durata e minore intensità generalmente determinano una riduzione dei livelli glicemici, ma non fino all'ipoglicemia (32, 33, 38, 89, 136). Mentre, attività molto intense possono causare aumenti transitori della glicemia ematica (219, 220, 221), l'esercizio fisico intermittente ad alta intensità svolto immediatamente dopo la prima colazione, da individui trattati con il solo controllo dietetico, riduce i livelli glicemici ed insulinici (38).

Nei soggetti che fanno uso di insulina o di secretagoghi dell'insulina, che spesso sono sensibili sia gli effetti dell'esercizio che dell'insulina nell'aumentare l'assorbimento del glucosio, l'attività fisica potrebbe complicare la gestione del diabete (53, 59, 61, 222). Per i soggetti con valori glicemici pre-esercizio inferiori a 100 mg/dl (5.5 mmol/L), l'American Diabetes Association (ADA) raccomanda l'assunzione di carboidrati prima di iniziare qualsiasi attività fisica (181), ma questa indicazione vale solo per quelle persone che assumono insulina o secretagoghi dell'insulina dove è più alta la probabilità di andare incontro ad ipoglicemia (ad esempio, sulfoniluree come gliburide, glipizide, e glimepiride, nonché repaglinide e nateglinide) (222, 223). La maggior parte dei soggetti, se adeguatamen-

te controllati attraverso la dieta o altri farmaci orali, non avrà bisogno di integratori di carboidrati prima di iniziare un seduta di esercizio della durata di meno di un'ora. I soggetti che utilizzano l'insulina dovrebbero probabilmente assumere fino a 15g di carboidrati prima dell'inizio dell'esercizio se riscontrano livelli basali di glicemia ematica di 100 mg/dl o inferiori, con la dose effettiva di carboidrati che dipenderà dalle unità di insulina iniettate, dalla durata e dall'intensità dell'esercizio e dai livelli di glicemia evidenziati dal monitoraggio pre-training. L'esercizio fisico di breve durata e di alta intensità non richiede nessuna assunzione di carboidrati o comunque in quantità nettamente minore (219).

Una volta sopraggiunta una condizione di ipoglicemia si evidenziano le maggiori problematiche quando le riserve di carboidrati (per esempio, il glicogeno muscolare ed epatico) risultino terminate durante lo svolgimento di un esercizio intenso. In particolare, l'esercizio ad alta intensità (ad esempio, con intervalli ripetuti o durante un allenamento di resistenza intensa) può portare ad una deplezione sostanziale del glicogeno muscolare, aumentando così il rischio di ipoglicemia post-esercizio in quei soggetti che assumono insulina o secretagoghi dell'insulina (223). In tali casi, l'assunzione di 5-30g di carboidrati durante ed entro 30 minuti dal termine di un esercizio intenso e che provochi una deplezione sostanziale del glicogeno sarà utile per ridurre il rischio di ipoglicemia e per consentire una maggiore efficienza nel ripristino delle riserve di glicogeno muscolare (42, 224).

Gli effetti dei farmaci sulla risposta fisiologica all'esercizio

Le attuali strategie di trattamento promuovono le terapie combinate per contrastare le tre principali problematiche del DM2: la riduzione dell'assorbimento del glucosio periferico (fegato, grasso e muscolo), l'eccessivo rilascio di glucosio epatico (con eccesso di glucagone), e la secrezione insufficiente di insulina. Modificazioni ed aggiustamenti nell'assunzione di farmaci durante lo svolgimento di un programma di attività fisica sono generalmente necessari ma solo nei soggetti che utilizzano insulina e altri secretagoghi dell'insulina (223, 222). Per evitare l'ipoglicemia in questi soggetti, potrebbe essere necessario ridurre i loro farmaci orali o le unità di insulina da assumere prima (e forse anche dopo) l'esercizio (35, 223).

Prima di una seduta d'allenamento programmato, probabilmente dovrà essere ridotta la dose di insulina a breve azione per prevenire l'ipoglicemia. Più recentemente, farmaci sintetici, ad azione rapida e analoghi dell'insulina (come, lispro, aspart e glulisina) risultano essere in grado di indurre una riduzione più rapida della glicemia ematica rispetto alla normale insulina umana. In quei soggetti per cui risulta necessario sia monitorare i

livelli di glicemia pre-esercizio (e saltuariamente anche durante e dopo), che compensare con opportuni aggiustamenti del regime dietetico e/o dei farmaci assunti, lo si dovrà fare, in particolare modo, quando l'esercizio viene svolto nelle ore di picco d'azione dell'insulina. Se i farmaci assunti sono quelli ad azione prolungata come l'insuline glargine, il detemir e il neutral protamine hagedorn (NPH) e vengono assorbiti sottocute anche durante lo svolgimento dell'attività fisica, l'esercizio non sembra determinare la stessa probabilità di indurre ipoglicemia (219), anche se potrebbe essere necessario ridurre le dosi di questi farmaci per garantire un sicuro e regolare svolgimento delle attività. Le dosi di specifici farmaci ipoglicemizzanti orali (glibenclamide, glipizide, glimepiride, nateglinide e repaglinide) possono anch'esse avere bisogno di essere ridotte in risposta all'esercizio fisico regolare se aumenta la frequenza degli episodi di ipoglicemia (223, 222).

Ai soggetti diabetici, spesso, vengono prescritti differenti farmaci per le patologie concomitanti, tra cui, diuretici, β -bloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori), aspirina, farmaci ipolipemizzanti e altri ancora. Questi farmaci in genere non sono capaci di influenzare le risposte fisiologiche all'esercizio, con alcune importanti eccezioni. I β -bloccanti sono noti per limitare le risposte della frequenza cardiaca durante l'esercizio e ridurre la capacità massima di esercizio per più dell'87% dei casi a causa dei suoi effetti negativi indesiderati sia inotropi che cronotropi (40). Questi farmaci possono anche nascondere i sintomi adrenergici dell'ipoglicemia, aumentando così il rischio di ipoglicemia non riconosciuta durante l'esercizio. Tuttavia, i β -bloccanti possono aumentare la capacità di svolgere esercizio fisico nei soggetti affetti da patologia cardiovascolare nota, non tanto contrastando la patologia, ma riducendo la comparsa di ischemia coronarica durante l'esercizio fisico (225). Altra eccezione è rappresentata dai diuretici che possono ridurre i livelli di plasma totale e il volume dei fluidi corporei con conseguente possibile disidratazione e squilibri elettrolitici, particolarmente riscontrabili durante l'esercizio svolto in situazioni di calore eccessivo. Anche l'assunzione di statine è stata associata ad un elevato rischio di miopatie (mialgia e miosite), in particolare se combinate con l'uso di fibrati e niacina (226).

Effetti dell'esercizio fisico in presenza di complicanze micro e macrovascolari

Patologie dei vasi

I soggetti con angina e DM2 a rischio moderato o alto dovrebbero preferibilmente essere inseriti in un programma di riabilitazione cardiovascolare supervisionata, almeno inizialmente (227). Il diabete accelera i progredire dell'aterosclerosi ed è un fattore di rischio per le malattie cardiovascolari e l'arteriopatia periferica. Gli individui affetti da DM2 hanno un rischio di insorgenza di patologia cardiovascolare durante la vita che è del 67% per le donne e del 78% per gli uomini e può essere ulteriormente aggravato dalla presenza di una condizione di obesità (228, 229, 230). Inoltre, alcuni individui che sviluppano infarto del miocardico acuto possono non provare dolore al petto e, fino ad un terzo di loro, può avere un'ischemia miocardica silente (231, 232). Per gli individui con arteriopatia periferica, con o senza claudicatio intermittens e/o dolore agli arti durante l'attività, camminare a bassa e moderata intensità, l'esercizio con ergometri a braccio e l'utilizzo del cicloergometro, hanno dimostrato di migliorare la mobilità, la capacità funzionale, la soglia di tolleranza allo sforzo e la qualità della vita (233, 234). Gli esercizi di resistenza muscolare per gli arti inferiori migliorano anche le prestazioni funzionali valutate con la deambulazione al treadmill, la salita delle scale e le valutazioni della qualità della vita (235). Le alterazioni vascolari sono comuni nel diabete, anche in assenza di conclamata malattia vascolare. La disfunzione endoteliale può essere una causa di fondo di molti problemi vascolari associati (231, 236). Oltre ai fattori di rischio tradizionali, l'iperglicemia, l'iperinsulinemia e lo stress ossidativo contribuiscono al danno endoteliale con conseguente scarsa funzionalità arteriosa ed una maggiore suscettibilità all'aterogenesi (231, 237, 238). Sia l'allenamento di tipo aerobico che quello di resistenza possono migliorare la funzione endoteliale (4, 10), ma non tutti gli studi hanno dimostrato un effettivo miglioramento nel post-training (84).

Neuropatia periferica

Un programma di esercizio fisico di lieve a moderata intensità può aiutare a prevenire l'insorgenza della neuropatia periferica (3). Gli individui senza ulcere del piede in fase acuta possono intraprendere un programma moderato di esercizio in carico, anche se qualunque soggetto che manifesti un infortunio al piede, un'ulcera in fase acuta o una piaga dovrebbe essere limitato al solo esercizio in scarico. E' bene che tutti gli individui esaminino attentamente i propri piedi quotidianamente in modo da prevenire precocemente l'insorgenza di piaghe o ulcere e seguire da subito le raccomandazioni per l'utilizzo

di calzature idonee. Precedenti Linee guida hanno evidenziato che le persone con grave neuropatia periferica dovrebbero evitare le attività in carico per ridurre il rischio di ulcerazioni del piede (239, 240). Tuttavia, studi recenti hanno indicato che camminare a moderata intensità non aumenta il rischio di ulcere del piede o di ri-ulcerazione nei soggetti con neuropatia periferica (241, 242). La neuropatia periferica colpisce le aree distali del corpo, in particolare la parte inferiore delle gambe e i piedi. L'iperglicemia produce una situazione di tossicità del nervo, provocando danni al sistema nervoso e l'apoptosi (243, 244), che a sua volta produce un danno microvascolare ed una perdita di perfusione ematica. I sintomi si manifestano come dolore neuropatico e/o una perdita della sensibilità che, insieme ad una scarsa perfusione ematica, aumenta il rischio di lesioni e di ulcerazioni del piede (231, 244). Fino al 40% dei soggetti diabetici possono avere esperienza di neuropatia periferica ed è degno di nota il dato che circa il 60% delle amputazioni d'arto inferiore negli Stati Uniti siano correlate al diabete (241, 245, 246).

Neuropatia autonoma

L'esercizio aerobico di moderata intensità può migliorare la funzione autonoma negli individui con o senza neuropatia autonoma cardiovascolare (CAN) (6, 7, 8), tuttavia, i miglioramenti possono essere evidenti solo dopo un esercizio acuto submassimale (122). Lo screening per la neuropatia autonoma dovrebbe includere una serie di test autonomici (compresi quelli per la variabilità della frequenza cardiaca) che valutino entrambe le tipologie di sistema nervoso autonomo. Data la probabilità di presenza di ischemia silente, di anomalie nella frequenza cardiaca e nella pressione arteriosa, gli individui con neuropatia autonoma, prima di iniziare un programma di esercizio fisico, dovrebbero avere l'approvazione da parte del medico e, eventualmente, essere sottoposti ad un test da sforzo per lo screening delle anomalie e problematiche cardiovascolari (247). L'intensità del carico di allenamento può essere accuratamente modulata attraverso il metodo della frequenza cardiaca di riserva (la percentuale stabilita = data dalla differenza tra la frequenza cardiaca massima e quella a riposo, aggiungendo poi nuovamente il valore di quella a riposo), attraverso la misurazione diretta della frequenza massima raggiunta, in modo da essere più precisi piuttosto che stimarla solamente, così da quantificare approssimativamente il consumo di ossigeno durante l'esercizio submassimale (48, 248). Circa il 22% dei soggetti con DM2 soffrono di neuropatia autonoma, ma molti di più presentano alterazioni della funzione autonoma (249).

La presenza di neuropatia autonoma raddoppia il rischio di mortalità (248, 247) e indica una maggior frequenza di ischemia miocardica silente (247), di ipotensione ortostatica e di tachicardia a riposo (250, 251). La neuropatia autonoma pregiudica anche la tolleranza all'esercizio e riduce massima frequenza cardiaca (252, 247). Sebbene possa essere presente una disfunzione sia del sistema nervoso simpatico che del parasimpatico, solitamente si verifica precocemente e precedentemente una disfunzione vagale. Una più lunga durata nel recupero della frequenza cardiaca dopo un esercizio fisico è correlata ad un maggiore rischio di mortalità (253, 247).

Retinopatia

Nei soggetti diabetici con retinopatia proliferativa o pre-proliferativa o degenerazione maculare, si raccomanda una accurata valutazione e approvazione da parte del medico, prima di iniziare un programma di esercizio. Le attività che incrementano notevolmente la pressione intraoculare, come quelle ad alta intensità aerobica o di resistenza muscolare (con forti aumenti della pressione sistolica) e gli esercizi a testa in giù, sono sconsigliati a chi presenta una patologia proliferativa non controllata, escludendo anche attività con salti e da contatto, ognuna delle quali aumenta notevolmente il rischio di andare incontro ad emorragie (199). La retinopatia diabetica è la principale causa di cecità nei paesi sviluppati ed è associata ad un aumento della mortalità cardiovascolare (254, 255). Gli individui affetti da retinopatia diabetica potrebbero ottenere alcuni benefici, come per esempio migliorare la loro capacità lavorativa, dopo un programma di esercizio a bassa o moderata intensità (256, 257). Mentre è stato dimostrato che l'attività fisica svolge un ruolo protettivo nel contrastare lo sviluppo della degenerazione maculare correlata con l'età (258), pochissimi sono gli studi esistenti sul DM2.

Nefropatia e microalbuminuria

Sia l'esercizio aerobico che l'allenamento di resistenza migliorano la funzionalità fisica e la qualità della vita negli individui con malattia renale (259, 260, 261), sebbene la pressione arteriosa aumenti durante l'esercizio e si può transitoriamente verificare un aumento dei livelli di microalbuminuria nelle urine. L'allenamento di resistenza è particolarmente efficace nel migliorare la funzione muscolare e le attività della vita quotidiana, che sono normalmente severamente deficitarie nelle successive fasi della malattia renale (259). Prima di iniziare un programma di training, le persone con nefropatia conclamata dovrebbero essere attentamente esaminate, ricevere approvazione da parte del medico,

e, eventualmente, essere sottoposte ad un test da sforzo per individuare la possibile presenza di patologie cardiovascolari e di anomalie nella frequenza cardiaca e nella pressione arteriosa in risposta all'esercizio (199, 262). L'esercizio dovrebbe essere iniziato a bassa intensità e volume del carico di lavoro, perché in questi soggetti la capacità aerobica e la funzione muscolare sono sostanzialmente ridotti e si consiglia di evitare esercizi includenti la manovra di Valsalva o quelli ad alta intensità, in modo da evitare un eccessivo aumento della pressione arteriosa (199).

Un moderato e supervisionato esercizio fisico aerobico svolto durante le sessioni di dialisi, tuttavia, ha dimostrato essere efficace come esercizio da svolgere a domicilio e può migliorare la compliance dei soggetti (259, 263).

La nefropatia diabetica si sviluppa in circa il 30% delle persone con diabete e ne rappresenta un fattore di rischio di morte (264, 231). La microalbuminuria o la presenza di piccole quantità di albumina nelle urine è un comune fattore di rischio per nefropatia conclamata (231) e per mortalità cardiovascolare (265). Un attento monitoraggio della glicemia ematica e della pressione arteriosa può rallentare il progredire della microalbuminuria (266, 267), insieme allo svolgimento di un programma di esercizio fisico e della modificazione del regime dietetico (268, 269). L'esercizio fisico ritarda la progressione della nefropatia diabetica negli animali (5, 9), ma pochi sono gli studi disponibili svolti sugli esseri umani.

CAPITOLO SECONDO

*Effetti di un protocollo di attività motoria acquatica sul profilo cardiometabolico,
qualità della vita e livelli di attività fisica nel diabete di tipo 2*

Introduzione allo studio

L'esercizio fisico e l'attività motoria strutturata, da soli o in associazione con una dieta equilibrata, l'utilizzo di insulina o l'assunzione di ipoglicemizzanti orali, sono i fondamenti della terapia del DM2. Come è stato dimostrato nel precedente capitolo, molti sono gli studi, soprattutto in questi ultimi dieci anni, che hanno indagato sui benefici derivanti dalla pratica dell'esercizio fisico sia sulle popolazioni sane che sui soggetti ad alto rischio cardiovascolare, specialmente su quelli aventi problematiche legate al metabolismo e, ovviamente, sulla stessa patologia diabetica (270). Dall'analisi degli studi, si evince che sia l'esercizio di tipo aerobico che quello di resistenza muscolare migliorano l'azione insulinica, il controllo dei livelli della glicemia ematica, l'ossidazione dei grassi e le riserve energetiche muscolari. Tuttavia, è stato anche evidenziato che l'esercizio di resistenza produce un incremento della massa muscolare (100, 101, 103), per questo motivo, sarebbe opportuno ed indicato inserire questa area di training nei programmi motori adattati ai soggetti affetti da DM2. Grazie a queste conoscenze e alla sempre maggior convinzione che l'esercizio fisico rispecchi la scelta d'elezione nel trattamento del DM2, risulta semplice spiegare il perché gli ultimi studi sull'esercizio fisico e diabete abbiano utilizzato programmi combinati aerobici-resistenti (63, 74, 73) e altre tipologie di training non convenzionali come lo Yoga, il Tai Chi ed il training acquatico (75, 76, 79, 80, 81, 203, 204, 205). Infatti, come è stato sottolineato nel paragrafo inerente l'esercizio svolto in acqua (pag. 34), esso rappresenta una terapia d'elezione nel trattamento di molteplici patologie, come quelle muscolo-scheletriche, cardiovascolari, reumatiche ed altre (202). L'esercizio acquatico risulta particolarmente indicato anche nei soggetti con problematiche metaboliche e affetti da DM2 (203, 204, 205). Questa indicazione risulta particolarmente evidente se si pensa che l'esercizio acquatico può essere utile nel minimizzare alcune delle problematiche alle quali spesso sono esposti i soggetti sedentari e in sovrappeso affetti da DM2 (figura n. 3, pag. 9) (1) che intendono iniziare un protocollo motorio, come l'esposizione alle patologie dei tendini e ai traumi da sovraccarico articolare (206, 207, 208, 209). La scelta di utilizzare questa tipologia di training in questo studio, si basa su queste considerazioni e ne aggiunge delle nuove che, se verificate, potrebbero ulteriormente rafforzare la con-

vinzione che proporre un esercizio in ambiente acquatico sia oltre che più sicuro anche utile ed efficace come i training convenzionali, apportando dei benefici simili.

Obiettivi dello studio

L'obiettivo di questo studio pilota è quello di verificare se i benefici sul controllo dei livelli glicemici, sul profilo cardiovascolare e sulla qualità della vita apportati da un training motorio svolto in acqua siano sovrapponibili a quelli raggiunti dai training convenzionali. Rispetto agli studi svolti in ambiente acquatico presenti in letteratura che hanno coinvolto soggetti con diagnosi di patologie associate e per lo più anziani (203, 204), si orienta su un target di popolazione adulta di sesso maschile e affetta da DM2. Ulteriori obiettivi sono quelli di valutare l'intervento motorio attraverso l'utilizzo di metodiche di indagine non presenti in altri studi realizzati in ambiente acquatico, come le valutazioni ecocardiografiche e quelle sulla qualità di vita e compliance verso l'attività motoria.

Materiali e Metodi

Campionamento

Ai fini di verificare gli obiettivi di studio, sono stati arruolati 18 soggetti adulti di sesso maschile con un'età compresa fra i 40 e i 63 anni (media \pm SD: 51,4 \pm 9,38), tutti affetti da DM2 diagnosticato da meno di dieci anni e sotto controllo farmacologico con ipoglicemizzanti orali. I soggetti sono stati reclutati fra i pazienti afferenti il Centro Diabetologico della nostra struttura Ospedaliero-Universitaria di Cagliari (Presidio di Monserrato) ed il Centro della Madonna del Rimedio di Oristano. I criteri di inclusione sono stati i seguenti:

- Età compresa fra i 40 e i 65 anni;
- Assenza di alterazioni della cinetica regionale e frazione d'eiezione $\geq 55\%$ all'ecocardiografia;
- Funzione epatica e renale normale (bilirubina ≤ 1.5 mg/dl, creatinina ≤ 2.0 mg/dl).

I criteri di esclusione seguiti sono stati invece:

- Valvulopatie da moderate a severe;
- Fibrillazione atriale o aritmie severe;
- Presenza di particolari problematiche e/o patologie che possano gravemente incidere sullo svolgimento delle attività della vita quotidiana dei soggetti e/o sulla loro capacità di partecipazione a questo studio.

Tutti i soggetti rispondenti ai criteri di inclusione ed esclusione, prima dell'arruolamento, sono stati sottoposti ad una attenta valutazione clinica, ad una indagine elettrocardiografica, ecocardiografica, ad una completa valutazione delle variabili ematiche, al test cardiopolmonare e a tutte le altre indagini incluse nei metodi di studio.

Prima della fase valutativa a livello basale, ai soggetti è stato presentato il consenso informato (Declaration of Helsinki), di partecipazione allo studio pilota che è stato firmato da tutti i partecipanti.

Protocollo di training acquatico

Il protocollo di training acquatico prevedeva 3 sedute settimanali da 50 minuti in una piscina di 25 metri di lunghezza e ad una temperatura di 28-30 °C, per un periodo di 12 settimane (85, 73, 99, 194, 203, 204). Ogni sessione di training consisteva in una fase di riscaldamento, una fase centrale ed una di defaticamento e stretching.

Tutti i soggetti venivano allenati in gruppo ad una intensità di allenamento da moderata a vigorosa, dal 50 al 75% del VO₂max, in modo da produrre ulteriori miglioramenti nel controllo della glicemia ematica (197). I range di intensità del lavoro sono stati calcolati sulla base dei risultati del test da sforzo cardiopolmonare eseguito a livello basale. Il protocollo acquatico ha avuto come obiettivi allenanti sia il miglioramento della capacità aerobica, attraverso l'utilizzo delle tecniche di nuotata e/o spostamenti longitudinali continui nello spazio vasca, che l'incremento della forza muscolare dei vari distretti corporei, attraverso l'inserimento della metodica del circuit training svolto sia a corpo libero (con la sola resistenza dell'acqua), che con l'ausilio di piccoli attrezzi (tavolette, cavigliere, manubri galleggianti, ecc.) (figura n. 7).



FIGURA N.7: SPOSTAMENTI LONGITUDINALI CONTINUI NELLO SPAZIO VASCA CON L'UTILIZZO DI AUSILI

Durante tutte le sedute di allenamento i soggetti venivano monitorati in modo continuo nei valori della frequenza cardiaca attraverso i cardiofrequenzimetri Polar FT2 (figura n. 8). All'inizio e al termine di ogni seduta di training venivano registrati i valori glicemici attraverso il glucometro "FreeStyle Freedom Lite" (271), (fornito completo di strisce reagenti dalla Abbott Diabetes Care) e venivano misurati i valori di pressione arteriosa minima e massima attraverso uno sfigmomanometro.



FIGURA N.8: SPOSTAMENTI LONGITUDINALI IN VASCA BASSA E MONITORAGGIO DELLA FREQUENZA CARDIACA

Profilo cardiometabolico

Valutazioni ecocardiografiche

Ecocardiografia standard: è stata eseguita una valutazione ecocardiografica completa mono-bidimensionale e color-Doppler, utilizzando un eco-cardiografo "Toshiba Artida" equipaggiato con una sonda di 2.5-MHz. Sono stati misurati i volumi e gli spessori ventricolari ed è stata calcolata la frazione d'eiezione utilizzando il metodo di Simpson bi-piano dalla proiezione apicale quattro camere e due camere. E' stato considerato anormale un valore $<55\%$. E' stata valutata la funzione diastolica registrando le velocità con il Doppler pulsato nella proiezione quattro camere apicale (272). Il profilo di flusso mitralico è stato misurato posizionando il volume campione tra le punte dei lembi mitralici per misurare la velocità di picco in protodiastole (onda E), la velocità di picco della contrazione

atriale (onda A) e il tempo di decelerazione dell'onda E. L'esame è stato eseguito tenendo presente la traccia elettrocardiografica.

Doppler tissutale. Il Doppler tissutale (DTI) è una modalità ecocardiografica che applica il principio Doppler (sia con onda pulsata che in modalità a codice di colori) per registrare le velocità tessutali. La frequenza del segnale di ritorno dell'analisi color-Doppler del cuore permette di identificare due bande principali: quella proveniente dal movimento dei globuli rossi ad alta frequenza e di bassa ampiezza (flusso, con velocità intorno ai 100 cm/s) e quella dovuta alle fibre miocardiche, di bassa frequenza ed alta ampiezza (parete, con velocità intorno ai 10 cm/s ed ampiezza intorno a 40 dB). Tradizionalmente questa seconda componente è stata considerata "rumore" ed eliminata mediante un filtro passa-alto. Al contrario, poiché il contenuto informativo del DTI è presente nelle basse frequenze, per la sua visualizzazione è necessario utilizzare filtri attivi nella direzione di frequenza opposta. Nella suddetta modalità, l'utilizzazione del Doppler pulsato permette di studiare la parete miocardica posizionando il volume campione all'interno dello spessore. Si ottiene così una curva spettrale su cui è possibile misurare le velocità di picco di contrazione e di rilasciamento miocardico. In base a questa tecnica, abbiamo valutato la funzione longitudinale del ventricolo sinistro analizzando le velocità di spostamento dell'anulus mitralico utilizzando il DTI e registrando le velocità con il Doppler pulsato. Il profilo di velocità miocardica è stato misurato posizionando il volume campione nella porzione basale del setto interventricolare e della parete laterale calcolando la media dei risultati. Sono stati misurati la velocità di picco sistolico (onda S), la velocità di picco in protodiastole (onda E'), la velocità di picco della contrazione atriale (onda A'). Successivamente è stato calcolato il rapporto tra l'onda E, calcolata al Doppler pulsato, e l'onda E' al DTI (E/E') (figura n. 9).

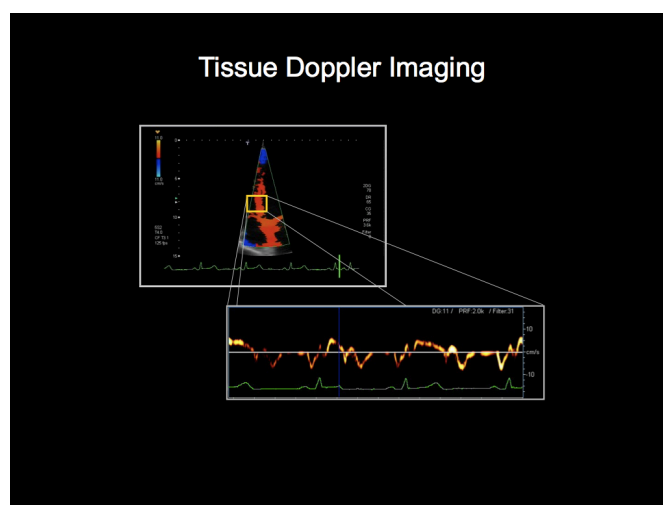


FIGURA N.9: VALUTAZIONI ECOCARDIOGRAFICHE (DOPPLER TISSUTALE)

Speckle tracking imaging. Con l'analisi del movimento degli speckles inoltre è stato possibile valutare ulteriori parametri di funzione cardiaca come lo Strain (ϵ) e lo Strain Rate (SR) globali longitudinali. In particolare lo ϵ è la quantità totale di deformazione miocardica, mentre lo SR è la velocità con cui la deformazione miocardica regionale avviene. Infatti, è stata recentemente sviluppata questa nuova metodica che consente di estrapolare le informazioni di ϵ e SR a partire dalle immagini ottenute in B-mode in scala di grigi. Questo è reso possibile in seguito al miglioramento ottenuto nella risoluzione delle immagini 2-D con l'utilizzo della seconda armonica e l'incremento del frame rate. La tecnica (speckle tracking) si basa sul riconoscimento di gruppi di pixel all'interno della parete miocardica con specifiche caratteristiche acustiche che appunto per le loro caratteristiche di riflettività vengono seguiti fotogramma per fotogramma durante il ciclo cardiaco. Dallo spostamento così calcolato è possibile estrarre sia le informazioni di velocità sia di ϵ e SR.

Test da sforzo cardiopolmonare

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un test cardiopolmonare al cicloergometro. Prima di ogni test sono state effettuate le calibrazioni del flussimetro e dei sensori dell'ossigeno e dell'anidride carbonica. I pazienti venivano prima valutati per un minuto basale e successivamente durante tre minuti di riscaldamento con un carico di 25 W (figura n.10). Il test è stato condotto con incremento a rampa del carico lavorativo da 10 a 20 Watt al minuto in modo da ottenere un esercizio di circa 10 minuti per ogni paziente. E' stata richiesta una pedalata costante di circa 60-65 giri al minuto.



FIGURA N.10: TEST DA SFORZO CARDIOPOLMONARE (FASE DI RISCALDAMENTO)

Durante il test è stato effettuato un monitoraggio costante dell'elettrocardiogramma a 12 derivazioni e la pressione arteriosa misurata ogni 2 minuti. I parametri respiratori sono stati raccolti in un database elettronico ed elaborati utilizzando il software "Vmax C, Sensormedics, Yorba Linda, CA". Il consumo massimo di ossigeno (VO_{2max}) o di picco è stato calcolato dalla media degli ultimi 20 secondi dell'esercizio. In tutti i pazienti è stato eseguito un test massimale interrotto per esaurimento fisico. Il VO_{2max} ed il consumo di ossigeno alla soglia anaerobica sono stati espressi in valore assoluto, normalizzati per il peso e in percentuale rispetto ai valori predetti in base alla formula di Wasserman et al. (273). La soglia anaerobica è stata calcolata utilizzando il metodo V Slope e confrontata con i valori ottenuti dai grafici VE/VO_2 - VE/VCO_2 (rapporto tra ventilazione e consumo di ossigeno e tra ventilazione e produzione di anidride carbonica) e $PetO_2$ - $PetCO_2$ (concentrazione di O_2 e CO_2 a fine espirazione) da due operatori esperti diversi. Al picco dell'esercizio sono stati calcolati il polso di ossigeno (consumo di ossigeno normalizzato per la frequenza cardiaca) ed il quoziente respiratorio (rapporto tra CO_2 e O_2).

Livelli pressori, profilo antropometrico, lipidico e glucidico

Un esame ematico completo è stato condotto presso i laboratori del Presidio Ospedaliero-Universitario di Monserrato. Le variabili di interesse sono rappresentate dai valori relativi al profilo glucidico (glicemia a digiuno ed emoglobina glicosilata), del profilo lipidico (colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo HDL e trigliceridi). I livelli di pressione arteriosa sono stati registrati nell'ambulatorio di Cardiologia (Presidio di Monserrato), attraverso uno sfigmomanometro a mercurio e sono state rilevate le variabili antropometriche di specifico interesse quali altezza, peso, indice di massa corporea (BMI), circonferenza vita (WC), circonferenza fianchi (HC) e il rapporto vita/fianchi (WHR) (figura n. 11). Le misurazioni dei livelli della pressione arteriosa e del profilo antropometrico sono state eseguite su tutti i soggetti nello stesso momento ed in concomitanza agli esami ematici sia a livello basale che dopo le 12 settimane di training acquatico.



FIGURA N.11: VALUTAZIONI DEL PROFILO ANTROPOMETRICO (PESO, CIRCONFERENZA VITA E FIANCHI)

Qualità della vita e livelli di attività fisica

Qualità di vita percepita

Il benessere percepito dai soggetti è stato indagato utilizzando il Medical Outcome Study 36-item short form health survey (SF-36) questionnaire (274). La sua versione italiana rappresenta uno strumento validato sia sulla popolazione sana che su quella affetta da DM2 (275). Esso è composto da 36 quesiti divisi in otto domini di salute: attività fisica, limitazioni nel ruolo fisico, dolore fisico, salute mentale, limitazioni nel ruolo emotivo, attività sociali, vitalità e salute generale. Come descritto nello studio di validazione dello strumento, gli otto domini concorrono a determinare due variabili fondamentali che sono la sommatoria delle componenti fisiche (PCS) e la sommatoria delle componenti mentali (MCS) che identificano rispettivamente l'impatto che ha la salute sulle attività fisiche e sulle attività sociali ed emozionali.

Distress emotivo correlato alla patologia diabetica

Il Problems area in Diabetes scale (PAID) è un questionario composto da 20 quesiti che misurano l'impatto emotivo-psicologico portato dalla specifica patologia diabetica. Esso indaga una vasta gamma di componenti emozionali relative al dover convivere con la patologia e con il suo trattamento terapeutico, la sensazione di colpevolezza, la rabbia, lo stato di depressione, le preoccupazioni e le paure. Gli scores del PAID sono altresì significativamente correlati con la percezione soggettiva all'aderenza al trattamento farmacologico e al monitoraggio dei livelli glicemici attraverso analisi specifiche aggiustate per età, durata della patologia e distress emotivo generale. Il PAID è stato rimodulato nella sua scala di calcolo sin dal suo primo utilizzo, in modo da migliorarne l'interpretazione degli esiti. Esso, fornisce un risultato da 0 a 100 e dove più alto è il risultato, più elevato risulta il distress emotivo portato dalla patologia (276).

Livelli di attività fisica settimanale

I livelli di attività fisica sono stati studiati attraverso l'italian Short-version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) (277). La short form dell'IPAQ, utilizzata in questo studio, è composta da sette quesiti indaganti il tempo trascorso camminando, quello investito nello svolgere attività fisiche moderate e vigorose ed il tempo trascorso seduti durante gli ultimi sette giorni. Nell'IPAQ viene considerata per attività fisica moderata quella che produce un incremento negli atti respiratori, nella frequenza cardiaca e nella sudorazione per almeno 10 minuti, che è equivalente ad un'attività compresa fra i 3

e i 6 METs rintracciabile nel compendio sul dispendio energetico dell'attività fisica (278). Viene invece definita vigorosa, quella che produce un intenso incremento della frequenza cardiaca, degli atti respiratori e della sudorazione per almeno 10 minuti ed il suo equivalente metabolico è superiore ai 6 METs (278).

Analisi statistica

Per la verifica dei risultati sono stati utilizzati i più comuni parametri statistici di base (Media e deviazione standard [SD]). Gli effetti sono stati testati mediante MANOVA e aggiustati per il peso corporeo e l'età a livello basale. Le analisi sono state condotte con Software GraphPad. I risultati sono stati considerati statisticamente significativi per valori di $p < 0.05$.

Risultati

Caratteristiche del campione

Le caratteristiche di base del campione di 18 soggetti maschi adulti affetti da DM2 relativamente ai dati demografici, clinici ed antropometrici, sono espressi nella tabella n.1:

Soggetti maschi(n=18)	Media ± deviazione standard
Età (anni)	52,2±9,28
Altezza (cm)	170,44±6,45
Peso (Kg)	89,11±18,03
Indice di Massa Corporea (BMI)	31,14±4,95
Circonferenza Vita (WC, cm)	109,33±14,78
Circonferenza Fianchi (HC, cm)	106,77±13,09
Rapporto Vita/Fianchi (WHR)	1,01±0,05
Frequenza Cardiaca a riposo (bpm)	89±7,83
Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg)	149,66±17,45
Pressione Arteriosa Diastolica (mmHg)	88,55±10,14
Abitudine al fumo di sigaretta	6/18

TABELLA N.1: CARATTERISTICHE DEL CAMPIONE

Il training acquatico è stato ben tollerato dai soggetti e non vi sono state situazioni avverse o infortuni durante tutta la durata del protocollo. La compliance e l'aderenza dei soggetti al protocollo, rispetto al numero totale delle sedute, è stata del 96%. Dai dati di base dei pazienti, si può affermare che i soggetti partecipanti al protocollo presentano un quadro di rischio cardiovascolare elevato con le caratteristiche della sindrome metabolica (25, 26, 27, 280) (BMI>30, circonferenza vita>94cm e pressione arteriosa>135/85) e non rientrano nei criteri di raccomandazione forniti dalle linee guida cardio-diabetologiche (13) (figura n.6, pag.15). Un elemento, comunque, degno di evidenza è rappresentato dall'ab-

bandono del fumo, al termine dello svolgimento del protocollo di training, da parte di 4 dei soggetti arruolati nello studio.

Valutazione del profilo cardiometabolico

Livelli pressori, profilo antropometrico, lipidico e glucidico

Nella tabella n.2 sono riportati i risultati delle valutazioni dei livelli pressori che hanno registrato un decremento significativo sia nella pressione sistolica che diastolica ($p < 0.005$), mentre nessuna variazione è stata evidenziata nei valori della frequenza cardiaca a riposo.

Per quanto concerne il profilo antropometrico, si è potuto registrare un decremento significativo su quasi tutte le variabili prese in esame, dal peso corporeo ($p < 0.05$), al BMI ($p < 0.0005$), alla circonferenza vita e al rapporto vita/fianchi ($p < 0.005$). Solamente la circonferenza fianchi, per quanto si registri un trend in diminuzione non ha mostrato differenze significative rispetto ai valori basali ($p = ns$).

Il profilo lipidico e glucidico, derivante dalle valutazioni ematiche ha evidenziato una riduzione significativa del colesterolo totale ($p < 0.05$), del colesterolo-LDL ($p < 0.005$), dei trigliceridi ($p < 0.05$) e dei livelli di glicemia a digiuno ($p < 0.005$). Mentre, i livelli del colesterolo-HDL e dell'emoglobina glicosilata non hanno registrato modificazioni significative ($p = ns$).

VARIABILI	PRE	POST	p Value
FREQUENZA CARDIACA E PRESSIONI			
FREQUENZA CARDIACA A RIPOSO (bpm)	89±7,38	87,2±6,54	ns
PRESSIONE ARTERIOSA SISTOLICA (mmHg)	149,66±17,45	142,44±12,65	<0.005*
PRESSIONE ARTERIOSA DIASTOLICA (mmHg)	88,55±10,14	82±6,54	<0.005*
PROFILO ANTROPOMETRICO			
PESO (kg)	89,11±18,03	86,83±17,94	<0.05*
BMI (kg/m ²)	31,14±4,95	29,94±4,69	<0.0005*
CIRCONFERENZA VITA-WC (cm)	109,33±14,78	103,72±14,07	<0.005*
CIRCONFERENZA FIANCHI-HC (cm)	106,77±13,09	104,61±14,75	ns
RAPPORTO VITA/FIANCHI (WHR)	1,01±0,05	0,99±0,05	<0.005*
PROFILO GLUCIDICO E LIPIDICO			
COLESTEROLO TOTALE (mg/dl)	179,14±41,65	158,71±54,29	<0.05*
COLESTEROLO-LDL (mg/dl)	124,9±45,14	105,2±41,33	<0.005*
COLESTEROLO-HDL (mg/dl)	50,12±10,91	47,66±9,07	ns
TRIGLICERIDI (mg/dl)	138,2±24,48	107,4±30,66	<0.05*
EMOGLOBINA GLICOSILATA (HbA1c) %	8,07±0,82	7,56±0,9	ns
GLICEMIA A DIGIUNO (mg/dl)	132,53±23,55	119,58±16,55	<0.005*

TABELLA N.2: VALUTAZIONI PRE/POST TRAINING DELLE VARIABILI PRESSORIE, ANTROPOMETRICHE E DEL PROFILO GLUCIDICO E LIPIDICO (* = p Value significativo)

Ecocardiografia e test da sforzo cardiopolmonare

Nella tabella n. 3 sono riportati i dati delle valutazioni ecocardiografiche tradizionali e al TDI. Dopo 12 settimane di training acquatico si è osservata una significativa riduzione del rapporto E/E' ad indicare un miglioramento della funzione diastolica. Gli altri parametri ecocardiografici tradizionali (LVEF, EDF, ESV) e gli indici di funzione sistolica Strain e SR non hanno subito significative modificazioni (p=ns).

VARIABILI	PRE	POST	p Value
ECOCARDIOGRAFIA TRADIZIONALE			
LVEF (%)	64,5±5,5%	68,7±4,5%	ns
EDF (ml)	79,4±17,8	67,5±18,8	ns
ESV (ml)	29,4±8,3	24,4±7,5	ns
TDI			
Onda S (S', sec ⁻¹)	6,92±0,86	6,91±0,68	ns
Rapporto E/E'	10,09±1,47	9,08±0,75	<0.005*
STRAIN (ε, cm/sec)	12,07±2,99	11,93±1,39	ns
Strain Rate (SR, cm/sec)	0,67±0,08	0,65±0,08	ns

TABELLA N.3: VALUTAZIONI PRE/POST TRAINING DELLE VARIABILI ECOCARDIOGRAFICHE TRADIZIONALI E TDI (* = p Value significativo). Abbreviazioni: LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction; EDF: end diastolic volume; ESV: end systolic volume;

Alla prova da sforzo cardiopolmonare (tabella n.4), è emerso un significativo incremento del VO₂ massimo sia espresso in termini assoluti che indicizzato per il peso corporeo, del carico di lavoro e del polso di O₂. Non sono emerse differenze significative della soglia anaerobica come del quoziente respiratorio (p=ns).

VARIABILI	PRE	POST	p Value
CPET			
VO ₂ max (ml/Kg/min)	21,15±5,93	24,1±4,94	<0.05*
VO ₂ max (l/min)	1,66±0,20	1,98±0,33	<0.05*
Work (Watt)	130,33±23,29	147±14,88	<0.005*
AT% VO ₂ peak	50,25±9,45	50,5±6,07	ns
AT (l/min)	1,184±0,18	1,186±0,14	ns
VO ₂ pulse (ml/beat)	12,19±2,06	14,12±2,02	<0.05*
RQ peak	1,14±0,07	1,15±0,09	ns

TABELLA N.4: VALUTAZIONI PRE/POST TRAINING DEI PARAMETRI DEL TEST CARDIOPOLMONARE (* = p Value significativo). Abbreviazioni: VO₂max: Maximun oxygen uptake; Work: Maximun work; AT: Anaerobic threshold; AT% VO₂ peak: Anaerobic threshold in percentage comparade to the VO₂ peak; VO₂ Pulse: Oxygen pulse; RQ peak: Ventilatory equivalents at the peak.

Valutazione della qualità della vita e dei livelli di attività fisica

Nella tabella n. 5 sono riportati i dati scaturiti dalla valutazione della qualità di vita e dei livelli di attività fisica dei soggetti. Dalla somministrazione dell'SF-36, si sono registra-

te delle variazioni statistiche solamente in due degli otto domini, quali le limitazioni sul ruolo fisico e quelle sul ruolo emotivo che hanno avuto entrambe un miglioramento significativo rispetto ai valori di partenza ($p < 0.05$). Anche la sommatoria delle componenti mentali è incrementata significativamente ($p < 0.05$). Dal punteggio dato dalle due somministrazioni del PAID, emerge il dato con più alta significatività ($p < 0.0005$), denunciando l'effetto benefico svolto dal training acquatico sulla condizione emotiva dei soggetti in relazione alla presenza della patologia diabetica. I dati derivanti dalla valutazione dei livelli di attività fisica, effettuata attraverso l'IPAQ, si dimostra anch'essa una conferma nel considerare il training acquatico un'importante variabile di incremento del dispendio energetico settimanale, evidenziando un aumento significativo nelle attività generiche ($p < 0.05$) ed una quasi significatività statistica nell'attività del solo walking ($p = 0.05$), con un decremento significativo nelle ore giornaliere trascorse seduti ($p < 0.005$).

VARIABILI	PRE	POST	p Value
SF-36			
Attività fisica	83,88±19,21	81,11±23,36	ns
Limitazioni ruolo fisico	66,66±40,21	88,88±32,33	<0.05*
Dolore fisico	66±27,94	65,11±24,63	ns
Salute generale	58,11±23,48	57,55±22,41	ns
Vitalità	60±18,31	62,22±15,92	ns
Attività sociali	77,44±18,02	76,22±26,77	ns
Limitazione ruolo emotivo	66,55±42,81	92,55±21,66	<0.05*
Salute mentale	72,88±17,001	72,88±13,82	ns
Sommatoria delle componenti Fisiche (PCS)	66,93±19,42	70,97±19,70	ns
Sommatoria delle componenti Mentali (MCS)	67±18,32	72,28±15,44	<0.05*
PAID	33,19±18,82	20,13±18,27	<0.0005*
IPAQ			
WALKING (mets/min/week)	1254±2117,51	2487,83±4402,18	$p = 0.05$
ATTIVITA' GENERICA (Kcal/week)	1239,53±1678,92	3888,73±5066,77	<0.05*
Tempo trascorso seduti (ore al giorno)	6,77±3,87	5,61±2,69	<0.005*

TABELLA N.5: VALUTAZIONI PRE/POST TRAINING DELLA QUALITA' DI VITA PERCEPITA, DEL DISTRESS EMOTIVO E DEI LIVELLI DI ATTIVITA' FISICA (* = p Value significativo). Abbreviazioni: PAID: Problems area in Diabetes scale; IPAQ: International Physical Activity Questionnaire.

Discussione

Profilo cardiometabolico

Dai risultati emersi dall'analisi dei dati, i livelli relativi alla pressione diastolica e sistolica risultano entrambi essersi ridotti significativamente, nonostante i valori permangano, se pur di poco, al di fuori dei range di riferimento delle linee guida cardio-diabetologiche (13) (<130/80 mmHg, pag.15). Questo dato è comunque confortante, se si pensa che l'ipertensione arteriosa è un fattore di comorbilità comune

presente in più del 60% degli individui affetti da diabete di tipo 2 (114, 115), ed il rischio di complicanze vascolari in individui ipertesi con diabete di tipo 2 è del 66-100% più alto di quello relativo ai soggetti affetti da una sola delle due condizioni patologiche (115, 116). I nostri dati sono in linea con precedenti studi osservazionali che hanno dimostrato che sia l'esercizio aerobico che di resistenza possono ridurre i livelli di pressione arteriosa nei soggetti diabetici (117, 118, 119, 120), soprattutto se in associazione ad una riduzione significativa del peso corporeo (112), come riscontrato anche nel nostro studio. Il profilo antropometrico dei soggetti migliora significativamente sia nei valori del peso corporeo, nel BMI, nei valori della circonferenza vita e nel rapporto vita/fianchi, anche se i valori post-training non rientrano ancora nei target di riferimento internazionali per questi soggetti (13) ($BMI < 25$ e $WC < 94$). Tuttavia, la riduzione significativa di queste variabili, risulta quanto mai importante se rapportata all'evidenza dimostrata da molti studi, che hanno identificato l'incremento di questi parametri antropometrici come indiscusso predittore di rischio cardiovascolare sia in soggetti diabetici che non (279, 280). Per quanto riguarda il profilo lipidico, mentre per i valori delle HDL non si è verificata alcuna variazione, i livelli di colesterolo totale, delle lipoproteine LDL e dei trigliceridi si sono ridotti significativamente, riscontrando rispetto ai parametri di riferimento internazionali, valori nei range delle HDL e dei trigliceridi, valori ridotti ma comunque fuori dalle linee guida delle lipoproteine LDL e una riduzione significativa con rientro nei valori raccomandati del colesterolo totale (13). Queste modificazioni portate dal training sul profilo lipidico sono confermate anche in altri studi precedenti che hanno arruolato soggetti affetti da DM2 (95, 104, 105). In generale, i miglioramenti in queste variabili risultano maggiormente marcati se l'esercizio fisico viene svolto in concomitanza con la riduzione del peso corporeo.

Come molti autori hanno dimostrato, l'esercizio fisico sia aerobico, di resistenza che combinato e non ultimo quello acquatico migliorano la risposta insulinica e ottimizzano il controllo dei valori glicemici (32, 89, 35, 36, 4, 97, 98, 82, 83, 203, 204), che nei soggetti diabetici sono costantemente più elevati dei livelli di riferimento ($70 < 110$ mg/dl). Anche i nostri dati confermano questa tendenza, evidenziando una riduzione significativa dei valori della glicemia ematica a digiuno, che per quanto ridotti non rientrano ancora nei target raccomandati (< 108) (13) ed un trend in diminuzione dell'emoglobina glicosilata, anch'essa ancora fuori range ($< 6,5\%$), che probabilmente avrebbe potuto subire variazioni significative con una progressione maggiore del training o inserendo all'interno delle sedute attività di resistenza più intense come suggerito da alcuni dati presenti in letteratura (102).

Dalle analisi ecocardiografiche è emerso un miglioramento della funzione diastolica riscontrata attraverso il decremento significativo del rapporto E/E'. Questo dato è rilevante poiché precedenti ricerche hanno verificato che la presenza di disfunzione diastolica del ventricolo sinistro da sola, rappresenta la prima e precoce evidenza di cardiomiopatia diabetica che affligge questa tipologia di soggetti (136, 137, 138, 139, 140). Questa variabile clinica è suscettibile a miglioramento conseguente alla partecipazione ad un training motorio, come evidenziato in alcuni studi (136, 140), data la sua forte correlazione con i livelli di capacità aerobica e più in generale la fitness cardiovascolare (134, 135, 281). Le altre variabili ecocardiografiche tradizionali e quelle effettuate al TDI non hanno evidenziato differenze significative rispetto ai basali. Dai dati derivanti dalla prova da sforzo cardiopolmonare si conferma l'incremento della capacità aerobica, della capacità di lavoro raggiunta durante il test e del polso d'ossigeno, come esito noto e determinante apportato dai protocolli motori strutturati condotti sui soggetti affetti da DM2 sia a secco (63, 74, 73) che in ambiente acquatico (203, 204, 282).

Qualità della vita e livelli di attività fisica

L'attività motoria regolare e continuativa può migliorare il benessere psicologico, la qualità della vita correlata allo stato di salute percepito (154, 283) e può ridurre i livelli di depressione nei soggetti affetti da DM2, tra i quali la diagnosi di depressione maggiore è più frequente rispetto alla popolazione generale sana (160). Facendo un confronto con i dati relativi alla popolazione italiana affetta da diabete (284), possiamo vedere come, i soggetti partecipanti al protocollo acquatico, riferiscano un benessere percepito in tutti gli otto domini tendenzialmente più elevato (grafico n.1), questo però può essere comunque spiegato confrontando le medie fra le età dei soggetti diabetici inseriti nei due campioni (52,2 vs. 63,2 del campione italiano), esse risultano infatti ampiamente differenti.

◆ SF-36: medie relative alla popolazione diabetica italiana ■ SF-36 pre-training ■ SF-36 post-training

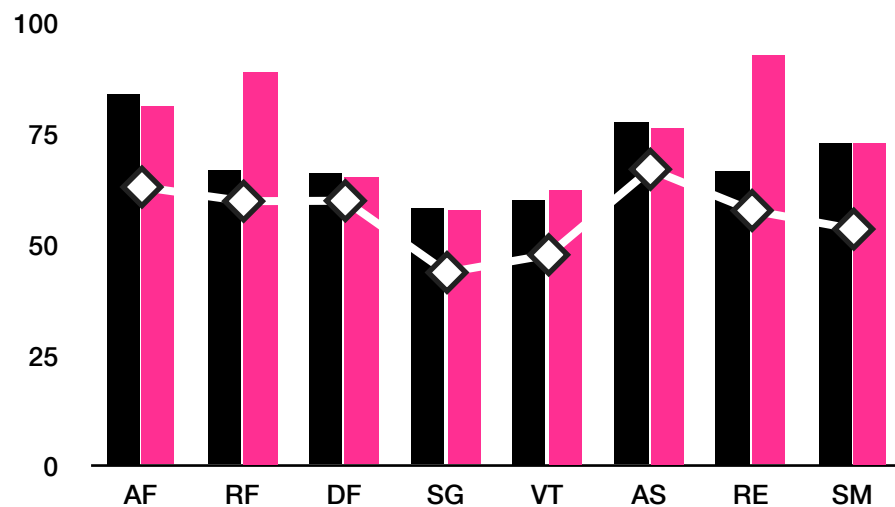


GRAFICO N.1: CONFRONTO FRA GLI OTTO DOMINI DELL'SF-36 PRE-POST TRAINING CON LE MEDIE RELATIVE ALLA POPOLAZIONE DIABETICA ITALIANA. I dati di riferimento sono tratti da "Questionario sullo stato di salute SF-36; G. Apolone, P. Mosconi, J.E. Ware Jr. Guerini e Associati editore (1997)" **Abbreviazioni:** AF: Attività fisica, RF: limitazioni nel ruolo fisico, DF: dolore fisico, SG: salute generale, VT: vitalità, AS: attività sociali, RE: limitazioni nel ruolo emotivo, SM: salute mentale

In aggiunta a questo, dalle valutazioni post-training, si riscontra comunque un miglioramento della percezione del ruolo fisico e mentale dei soggetti e della sommatoria delle componenti mentali, anche se sembrerebbe che le persone che partecipano a programmi di esercizio preventivi in modo da evitare l'insorgenza di una malattia cronica riferiscano situazioni di benessere più elevate rispetto ai soggetti che praticano le attività motorie come terapia delle patologie già esistenti (155).

I dati scaturiti dalla somministrazione dell'SF-36, trovano riscontro nei risultati derivanti dal PAID, che evidenzia un miglioramento della condizione emotiva correlata alla patologia diabetica. Queste evidenze sono in linea con altri studi presenti in letteratura dove si è valutato l'impatto di interventi intensivi strutturati sulla stile di vita sulla modificazione del distress emotivo legato al diabete (285, 286, 287). Si necessita comunque di ulteriori ricerche in questo campo in modo da discriminare specificatamente il ruolo svolto dal solo esercizio fisico sull'impatto emotivo legato alla specifica patologia diabetica.

L'intervento motorio acquatico ha determinato un incremento del dispendio energetico nello svolgimento delle attività motorie generiche e una riduzione del tempo trascorso seduti. Questo dato rappresenta uno degli obiettivi più importanti del protocollo, inerente il cambiamento dello stile di vita dei soggetti, condizione determinante se associata al rischio cardiovascolare, fortemente correlato a bassi livelli di attività fisica settimanale e alla quantità eccessiva di ore giornaliere trascorse seduti sia nei soggetti a ri-

schio cardiovascolare che con diagnosi di patologia conclamata (126, 131, 127, 128, 130, 132, 133, 283).

Limiti dello studio

Questo studio, come è comune rintracciare in tanti altri lavori presenti in letteratura che hanno indagato sui benefici del training sui soggetti diabetici, ha arruolato un limitato numero di persone e risulta privo di un gruppo di controllo. Questi elementi potrebbero limitarne la validità esterna. Questi limiti possono essere spiegati dalla marcata difficoltà nell'arruolare soggetti che rispecchino i criteri di inclusione e che non presentino altre problematiche associate, come disturbi cardiovascolari importanti, disordini muscolo-scheletrici, problematiche nel controllo dei livelli glicemici e/o altre tipologie di limitazioni. Inoltre, la scelta di un training acquatico presuppone una familiarità con l'ambiente dall'allenamento, che non tutti i soggetti arruolabili indistintamente possiedono.

Conclusioni

Da questo lavoro emergono molteplici spunti di riflessione.

Il primo riguarda la situazione clinica nella quale si trova questa tipologia di pazienti, infatti, dalle valutazioni basali emerge chiaramente il loro quadro di rischio cardiovascolare elevato ed assolutamente non in linea con le raccomandazioni che le linee guida internazionali forniscono come indicazione di target di cura e trattamento (13). Tale condizione conduce verso la consapevolezza della necessità di creare e/o rafforzare la rete di comunicazione ed apporto di competenze integrate fra lo specialista in diabetologia e quello in cardiologia che dovrebbero sottintendere un intervento comune e multidisciplinare su questi pazienti complessi, in modo da garantire l'ottimizzazione dell'approccio terapeutico sotto un'ottica sempre più cardiodiabetologica.

Questo studio ha altresì evidenziato come l'esercizio fisico svolto in ambiente acquatico sia sicuro ed efficace per migliorare la qualità della vita e le funzioni cardiometaboliche nei pazienti con DM2. E' stato dimostrato come anche questa tipologia di training risulti efficace per produrre dei miglioramenti su tutti i profili, e questi risultino essere sovrapponibili a quelli riportati dai protocolli di training convenzionali, soprattutto in riferimento a specifiche metodiche di indagine raramente rintracciabili nei protocolli acquatici, come le valutazioni ecocardiografiche e quelle inerenti il distress emotivo correlato alla patologia (202, 203, 204, 205). Per le sue caratteristiche di sicurezza ed efficacia, perciò, il training acquatico dovrebbe essere sempre indicato ai soggetti diabetici, ma ancor più, dovrebbe essere raccomandato a quei soggetti patologici che presentino problematiche associate che ne limitano la possibilità di partecipare ad programmi motori convenzionali. Altro elemento di riflessione è rappresentato dal rapporto costo/benefici riferibili ai programmi di attività motoria. Infatti, sono molti gli studi che hanno indagato il rapporto tra spesa sanitaria di vario genere e patologia diabetica e sue complicanze, registrando situazioni preoccupanti sia in diversi paesi europei (13, 288, 290) che in Italia (289) dove, i dati registrati nel 1999 riferiscono i costi più elevati, e sono risultate ammontare a circa 5 milioni e duecentomila euro le spese sanitarie correlate direttamente alla patologia (6,6% della spesa sanitaria totale), con una spesa pro-capite media di circa 3 mila euro/anno.

L'attività motoria strutturata ed adattata, soprattutto se supervisionata da operatori specializzati (100, 97, 152, 73, 123), si colloca come strumento indispensabile, economico e sicuro ma purtroppo ancora poco prescritto in Italia come trattamento primario della patologia (288). I dati emersi da questo lavoro identificano perciò l'esercizio fisico come

potente alleato non solo nel migliorare la qualità di vita dei soggetti diabetici ma anche nel contenere e razionalizzare la spesa collettiva sanitaria relativa all'incidenza della patologia diabetica e delle sue complicanze.

Bibliografia

1. Istituto Nazionale di Statistica, Il Diabete in Italia anni 200-2011, Focus-Statistiche IN-STAT, 24 settembre 2012;
2. US Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Fact Sheet: General Information and National Estimates on Diabetes in the United States, 2007. Atlanta (GA): US Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention, 2008;
3. Balducci S, Iacobellis G, Parisi L, et al. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2006;20(4):216–23;
4. Cohen ND, Dunstan DW, Robinson C, Vulikh E, Zimmet PZ, Shaw JE. Improved endothelial function following a 14-month resistance exercise training program in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;79(3):405–11;
5. Ghosh S, Khazaei M, Moien-Afshari F, et al. Moderate exercise attenuates caspase-3 activity, oxidative stress, and inhibits progression of diabetic renal disease in db/db mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;296(4):F700–8;
6. Howorka K, Pumprla J, Haber P, Koller-Strametz J, Mondrzyk J, Schabmann A. Effects of physical training on heart rate variability in diabetic patients with various degrees of cardiovascular autonomic neuropathy. *Cardiovasc Res*. 1997;34(1):206-14;
7. Loimaala A, Huikuri HV, Koobi T, Rinne M, Nenonen A, Vuori I. Exercise training improves baroreflex sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(7):1837–42;
8. Pagkalos M, Koutlianos N, Kouidi E, Pagkalos E, Mandroukas K, Deligiannis A. Heart rate variability modifications following exercise training in type 2 diabetic patients with definite cardiac autonomic neuropathy. *Br J Sports Med*. 2008;42(1):47–54;

9. Tufescu A, Kanazawa M, Ishida A, et al. Combination of exercise and losartan enhances renoprotective and peripheral effects in spontaneously type 2 diabetes mellitus rats with nephropathy. *J Hypertens*. 2008;26(2):312–21;
10. Zoppini G, Targher G, Zamboni C, et al. Effects of moderate-intensity exercise training on plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in older patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006;16(8):543–9;
11. Morrato EH, Hill JO, Wyatt HR, Ghushchyan V, Sullivan PW. Physical activity in U.S. adults with diabetes and at risk for developing diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(2):203–9;
12. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2013. *Diabetes Care*. 2013; 36 (1 suppl);
13. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary; *European Heart Journal*. 2007; 28:88-136;
14. Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M, Ebeling P, Muggeo M, Stephenson J, Idzior-Walus B. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care* 1996;19: 689–97;
15. Juutilainen A et al. Type 2 diabetes as a ‘coronary heart disease equivalent’: an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care* 2005; 28: 2901–7;
16. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–52;

17. Tominaga M et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 920–4;
18. Bartnik M, Ryden L, Malmberg K, Ohrvik J, Pyorala K, Standl E, Ferrari R, Simoons M, Soler-Soler J, on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease. *Heart* 2007;93:72–7;
19. The DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. *Diabetologia* 2003;46:608–617;
20. Chiasson JL et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486–94;
21. UKPDS, Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837–53;
22. Hanefeld M et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996;39:1577–83;
23. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006; 332:73–8;
24. Wolf PA et al. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:312–8;

25. Adult Treatment Panel III. Third Report of the National Cholesterol Education Programme (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421;
26. American College of Endocrinology Task Force on the Insulin Resistance Syndrome, American College of Endocrinology Position Statement on the Insulin Resistance Syndrome. *Endocr Pract* 2003;9:237-52;
27. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059-62;
28. Empana JP et al. Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The PRIME Study. *Eur Heart J*. 2003; 24:1903-11;
29. Donfrancesco C, Palmieri L. et al. Italian cardiovascular mortality charts of the CUORE Project: are they comparable with the SCORE charts? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010; Mar 25;
30. Suh SH, Paik IY, Jacobs K. Regulation of blood glucose homeostasis during prolonged exercise. *Mol Cells*. 2007;23(3):272-9;
31. Wahren J, Ekberg K. Splanchnic regulation of glucose production. *Annu Rev Nutr*. 2007;27:329-45;
32. Bajpeyi S, Tanner CJ, Slentz CA, et al. Effect of exercise intensity and volume on persistence of insulin sensitivity during training cessation. *J Appl Physiol*. 2009;106(4):1079-85;
33. Braun B, Zimmermann MB, Kretchmer N. Effects of exercise intensity on insulin sensitivity in women with non-insulindependent diabetes mellitus. *J Appl Physiol*. 1995;78(1):300-6;

34. Colberg SR, Hagberg JM, McCole SD, Zmuda JM, Thompson PD, Kelley DE. Utilization of glycogen but not plasma glucose is reduced in individuals with NIDDM during mild-intensity exercise. *J Appl Physiol.* 1996;81(5):2027–33;
35. Galbo H, Tobin L, van Loon LJ. Responses to acute exercise in type 2 diabetes, with an emphasis on metabolism and interaction with oral hypoglycemic agents and food intake. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2007;32(3):567–75;
36. Houmard JA, Tanner CJ, Slentz CA, Duscha BD, McCartney JS, Kraus WE. Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. *J Appl Physiol.* 2004;96(1):101–6;
37. Kang J, Robertson RJ, Hagberg JM, et al. Effect of exercise intensity on glucose and insulin metabolism in obese individuals and obese NIDDM patients. *Diabetes Care.* 1996;19(4):341–9;
38. Larsen JJ, Dela F, Madsbad S, Galbo H. The effect of intense exercise on postprandial glucose homeostasis in type II diabetic patients. *Diabetologia.* 1999;42(11):1282–92;
39. Manetta J, Brun JF, Perez-Martin A, Callis A, Prefaut C, Mercier J. Fuel oxidation during exercise in middle-aged men: role of training and glucose disposal. *Med Sci Sports Exerc.* 2002;34(3):423–9;
40. Sigal RJ, Purdon C, Bilinski D, Vranic M, Halter JB, Marliss EB. Glucoregulation during and after intense exercise: effects of betablockade. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(2):359–66;
41. Bergman BC, Butterfield GE, Wolfel EE, Casazza GA, Lopaschuk GD, Brooks GA. Evaluation of exercise and training on muscle lipid metabolism. *Am J Physiol.* 1999;276(1 Pt 1):E106–17;
42. Burke LM, Hawley JA. Carbohydrate and exercise. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 1999;2(6):515–20;

43. Boon H, Blaak EE, Saris WH, Keizer HA, Wagenmakers AJ, van Loon LJ. Substrate source utilisation in long-term diagnosed type 2 diabetes patients at rest and during exercise and subsequent recovery. *Diabetologia*. 2007;50(1):103–12;
44. Borghouts LB, Wagenmakers AJ, Goyens PL, Keizer HA. Substrate utilization in non-obese Type II diabetic patients at rest and during exercise. *Clin Sci (Lond)*. 2002;103(6):559–66;
45. Kang J, Kelley DE, Robertson RJ, et al. Substrate utilization and glucose turnover during exercise of varying intensities in individuals with NIDDM. *Med Sci Sports Exerc*. 1999;31(1):82–9;
46. Watt MJ, Heigenhauser GJ, Dyck DJ, Spriet LL. Intramuscular triacylglycerol, glycogen and acetyl group metabolism during 4h of moderate exercise in man. *J Physiol*. 2002;541(Pt 3):969–78;
47. Pruchnic R, Katsiaras A, He J, Kelley DE, Winters C, Goodpaster BH. Exercise training increases intramyocellular lipid and oxidative capacity in older adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;287(5):E857–62;
48. Wang Y, Simar D, Fiatarone Singh MA. Adaptations to exercise training within skeletal muscle in adults with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009;25(1):13–40;
49. Goodyear LJ, Kahn BB. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Annu Rev Med*. 1998;49:235–61;
50. Ploug T, Galbo H, Richter EA. Increased muscle glucose uptake during contractions: no need for insulin. *Am J Physiol*. 1984; 247(6 Pt 1):E726–31;
51. Richter EA, Ploug T, Galbo H. Increased muscle glucose uptake after exercise. No need for insulin during exercise. *Diabetes*. 1985;34(10):1041–8;

52. Braun B, Sharoff C, Chipkin SR, Beaudoin F. Effects of insulin resistance on substrate utilization during exercise in overweight women. *J Appl Physiol.* 2004;97(3):991–7;
53. Zierath JR, He L, Guma A, Odegaard Wahlstrom E, Klip A, Wallberg-Henriksson H. Insulin action on glucose transport and plasma membrane GLUT4 content in skeletal muscle from patients with NIDDM. *Diabetologia.* 1996;39(10):1180–9;
54. Garetto LP, Richter EA, Goodman MN, Ruderman NB. Enhanced muscle glucose metabolism after exercise in the rat: the two phases. *Am J Physiol.* 1984;246(6 Pt 1):E471–5;
55. Ivy JL, Holloszy JO. Persistent increase in glucose uptake by rat skeletal muscle following exercise. *Am J Physiol.* 1981;241(5): C200–3;
56. King DS, Baldus PJ, Sharp RL, Kesl LD, Feltmeyer TL, Riddle MS. Time course for exercise-induced alterations in insulin action and glucose tolerance in middle-aged people. *J Appl Physiol.* 1995;78(1):17–22;
57. Richter EA, Garetto LP, Goodman MN, Ruderman NB. Muscle glucose metabolism following exercise in the rat: increased sensitivity to insulin. *J Clin Invest.* 1982;69(4):785–93;
58. Holten MK, Zacho M, Gaster M, Juel C, Wojtaszewski JF, Dela F. Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2004;53(2):294–305;
59. Kennedy JW, Hirshman MF, Gervino EV, et al. Acute exercise induces GLUT4 translocation in skeletal muscle of normal human subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes.* 1999;48(5):1192–7;
60. Tomas E, Sevilla L, Palacin M, Zorzano A. The insulin-sensitive GLUT4 storage compartment is a postendocytic and heterogeneous population recruited by acute exercise. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;284(2):490–5;

61. Musi N, Fujii N, Hirshman MF, et al. AMP-activated protein kinase (AMPK) is activated in muscle of subjects with type 2 diabetes during exercise. *Diabetes*. 2001;50(5):921-7;
62. Christ-Roberts CY, Pratipanawatr T, Pratipanawatr W, et al. Exercise training increases glycogen synthase activity and GLUT4 expression but not insulin signaling in overweight nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Metabolism*. 2004;53(9):1233-42;
63. Cuff DJ, Meneilly GS, Martin A, Ignaszewski A, Tildesley HD, Frohlich JJ. Effective exercise modality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(11):2977-82;
64. O'Gorman DJ, Karlsson HK, McQuaid S, et al. Exercise training increases insulin-stimulated glucose disposal and GLUT4 (SLC2A4) protein content in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006;49(12):2983-92;
65. Minuk HL, Vranic M, Hanna AK, Albisser AM, Zinman B. Glucoregulatory and metabolic response to exercise in obese noninsulin-dependent diabetes. *Am J Physiol*. 1981;240:E458-64;
66. Koivisto V, DeFronzo R. Exercise in the treatment of type II diabetes. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1984;262(suppl):107-16;
67. Boule NG, Weisnagel SJ, Lakka TA, et al. Effects of exercise training on glucose homeostasis: the HERITAGE family study. *Diabetes Care*. 2005;28(1):108-14;
68. Cartee GD, Young DA, Sleeper MD, Zierath J, Wallberg-Henriksson H, Holloszy JO. Prolonged increase in insulin-stimulated glucose transport in muscle after exercise. *Am J Physiol*. 1989;256(4 Pt 1):E494-9;
69. Garcia-Roves PM, Han DH, Song Z, Jones TE, Hucker KA, Holloszy JO. Prevention of glycogen supercompensation prolongs the increase in muscle GLUT4 after exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;285(4):E729-36;

70. Baynard T, Franklin RM, Goulopoulou S, Carhart R Jr, Kanaley JA. Effect of a single vs multiple bouts of exercise on glucose control in women with type 2 diabetes. *Metabolism*. 2005;54(8):989–94;
71. Marliss EB, Vranic M. Intense exercise has unique effects on both insulin release and its roles in glucoregulation: implications for diabetes. *Diabetes*. 2002;51(1 suppl):S271-83;
72. Black LE, Swan PD, Alvar BA. Effects of intensity and volume on insulin sensitivity during acute bouts of resistance training. *J Strength Cond Res*. 2010;24(4):1109-16;
73. Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;147:357–69;
74. Marcus RL, Smith S, Morrell G, et al. Comparison of combined aerobic and high-force eccentric resistance exercise with aerobic exercise only for people with type 2 diabetes mellitus. *Phys Ther*. 2008;88(11):1345–54;
75. Gordon LA, Morrison EY, McGrowder DA, et al. Effect of exercise therapy on lipid profile and oxidative stress indicators in patients with type 2 diabetes. *BMC Complement Altern Med*. 2008;8:21;
76. Innes KE, Vincent HK. The influence of yoga-based programs on risk profiles in adults with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2007; 4(4):469–86;
77. Lam P, Dennis SM, Diamond TH, Zwar N. Improving glycaemic and BP control in type 2 diabetes. The effectiveness of tai chi. *Aust Fam Physician*. 2008;37(10):884–7;
78. Tsang T, Orr R, Lam P, Comino E, Singh MF. Effects of tai chi on glucose homeostasis and insulin sensitivity in older adults with type 2 diabetes: a randomised double-blind sham-exercisecontrolled trial. *Age Ageing*. 2008;37(1):64–71;

79. Wang JH. Effects of tai chi exercise on patients with type 2 diabetes. *Med Sport Sci.* 2008;52:230–8;
80. Yeh SH, Chuang H, Lin LW, Hsiao CY, Wang PW, Yang KD. Tai chi chuan exercise decreases A1c levels along with increase of regulatory T-cells and decrease of cytotoxic T-cell population in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2007;30(3):716–8;
81. Zhang Y, Fu FH. Effects of 14-week tai ji quan exercise on metabolic control in women with type 2 diabetes. *Am J Chin Med.* 2008;36(4):647–54;
82. Ibanez J, Izquierdo M, Arguelles I, et al. Twice-weekly progressive resistance training decreases abdominal fat and improves insulin sensitivity in older men with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(3):662–7;
83. Ishii T, Yamakita T, Sato T, Tanaka S, Fujii S. Resistance training improves insulin sensitivity in NIDDM subjects without altering maximal oxygen uptake. *Diabetes Care.* 1998;21(8):1353–5;
84. Winnick JJ, Sherman WM, Habash DL, et al. Short-term aerobic exercise training in obese humans with type 2 diabetes mellitus improves whole-body insulin sensitivity through gains in peripheral, not hepatic insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3):771–8;
85. 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.* 2001;286(10):1218–27;
86. Christ-Roberts CY, Pratipanawatr T, Pratipanawatr W, Berria R, Belfort R, Mandarino LJ. Increased insulin receptor signaling and glycogen synthase activity contribute to the synergistic effect of exercise on insulin action. *J Appl Physiol.* 2003;95(6):2519-29.

87. Duncan GE, Perri MG, Theriaque DW, Hutson AD, Eckel RH, Stacpoole PW. Exercise training, without weight loss, increases insulin sensitivity and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults. *Diabetes Care*. 2003;26(3):557–62;
88. Goodpaster BH, Katsiaras A, Kelley DE. Enhanced fat oxidation through physical activity is associated with improvements in insulin sensitivity in obesity. *Diabetes*. 2003;52(9):2191–7;
89. Evans EM, Racette SB, Peterson LR, Villareal DT, Greiwe JS, Holloszy JO. Aerobic power and insulin action improve in response to endurance exercise training in healthy 77–87 yr olds. *J Appl Physiol*. 2005;98(1):40–5;
90. Goulet ED, Melancon MO, Aubertin-Leheudre M, Dionne IJ. Aerobic training improves insulin sensitivity 72–120 h after the last exercise session in younger but not in older women. *Eur J Appl Physiol*. 2005;95(2–3):146–52;
91. Goulet ED, Melancon MO, Dionne IJ, Aubertin-Leheudre M. No sustained effect of aerobic or resistance training on insulin sensitivity in nonobese, healthy older women. *J Aging Phys Act*. 2005;13(3):314–26;
92. Rimbert V, Boirie Y, Bedu M, Hocquette JF, Ritz P, Morio B. Muscle fat oxidative capacity is not impaired by age but by physical inactivity: association with insulin sensitivity. *FASEB J*. 2004;18(6):737–9;
93. Kirwan JP, Solomon TP, Wojta DM, Staten MA, Holloszy JO. Effects of 7 days of exercise training on insulin sensitivity and responsiveness in type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;297(1):E151–6;
94. Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW, et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology*. 2009;50(4):1105–12;

95. Kelley GA, Kelley KS. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Public Health*. 2007;121(9):643–55;
96. Ghanassia E, Brun JF, Fedou C, Raynaud E, Mercier J. Substrate oxidation during exercise: type 2 diabetes is associated with a decrease in lipid oxidation and an earlier shift towards carbohydrate utilization. *Diabetes Metab*. 2006;32(6): 604–10;
97. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, et al. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1729–36;
98. Ibanez J, Gorostiaga EM, Alonso AM, et al. Lower muscle strength gains in older men with type 2 diabetes after resistance training. *J Diabetes Complications*. 2008;22(2):112–8;
99. 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(11):2518–27;
100. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(12):2335–41;
101. Willey KA, Singh MA. Battling insulin resistance in elderly obese people with type 2 diabetes: bring on the heavy weights. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1580–8;
102. Bweir S, Al-Jarrah M, Almalty AM, et al. Resistance exercise training lowers HbA1c more than aerobic training in adults with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2009;1:27;
103. Kwon HR, Han KA, Ku YH, et al. The effects of resistance training on muscle and body fat mass and muscle strength in type 2 diabetic women. *Korean Diabetes J*. 34(2):101–10;

104. Kadoglou NP, Iliadis F, Angelopoulou N, et al. The antiinflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14(6):837–43;
105. Ronnema T, Marniemi J, Puukka P, Kuusi T. Effects of longterm physical exercise on serum lipids, lipoproteins and lipid metabolizing enzymes in type 2 (non–insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetes Res.* 1988;7(2):79–84;
106. Araiza P, Hewes H, Gashetewa C, Vella CA, Burge MR. Efficacy of a pedometer-based physical activity program on parameters of diabetes control in type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2006;55(10):1382–7;
107. Loimaala A, Groundstroem K, Rinne M, et al. Effect of long-term endurance and strength training on metabolic control and arterial elasticity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2009;103(7):972–7;
108. Maiorana A, O’Driscoll G, Goodman C, Taylor R, Green D. Combined aerobic and resistance exercise improves glycemic control and fitness in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2002;56(2):115–23;
109. Tudor-Locke C, Bell RC, Myers AM, et al. Controlled outcome evaluation of the First Step Program: a daily physical activity intervention for individuals with type II diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28(1):113–9;
110. Wagner H, Degerblad M, Thorell A, et al. Combined treatment with exercise training and acarbose improves metabolic control and cardiovascular risk factor profile in subjects with mild type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(7):1471–7;
111. Barnard RJ, Lattimore L, Holly RG, Cherny S, Pritikin N. Response of non–insulin-dependent diabetic patients to an intensive program of diet and exercise. *Diabetes Care.* 1982;5(4):370–4;

112. Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1374–83;
113. National High Blood Pressure Education Program Working Group. National High Blood Pressure Education Program Working Group report on hypertension in diabetes. *Hypertension*. 1994;23(2):145–58; discussion 59–60;
114. Stewart KJ. Role of exercise training on cardiovascular disease in persons who have type 2 diabetes and hypertension. *Cardiol Clin*. 2004;22(4):569–86;
115. Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U. High blood pressure and diabetes mellitus: are all antihypertensive drugs created equal? *Arch Intern Med*. 2000;160(16):2447–52;
116. Mourad JJ, Le Jeune S. Blood pressure control, risk factors and cardiovascular prognosis in patients with diabetes: 30 years of progress. *J Hypertens Suppl*. 2008;26(3):S7–1;
117. Cornelissen VA, Fagard RH. Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2005;23(2):251–9;
118. Kelley GA, Kelley KA, Tran ZV. Aerobic exercise and resting blood pressure: a meta-analytic review of randomized, controlled trials. *Prev Cardiol*. 2001;4(2):73–80;
119. Kelley GA, Kelley KS. Progressive resistance exercise and resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2000;35(3):838–43;
120. Kelley GA, Sharpe Kelley K. Aerobic exercise and resting blood pressure in older adults: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(5):M298–303;
121. Cauza E, Hanusch-Enserer U, Strasser B, et al. The relative benefits of endurance and strength training on the metabolic factors and muscle function of people with type 2 diabetes mellitus. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005;86(8):1527–33;

- 122.Figueroa A, Baynard T, Fernhall B, Carhart R, Kanaley JA. Endurance training improves post-exercise cardiac autonomic modulation in obese women with and without type 2 diabetes. *Eur J Appl Physiol.* 2007;100(4):437–44;
- 123.Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, et al. Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in type 2 diabetic subjects. A randomized controlled trial: The Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *Arch Intern Med.* 2010 Nov 8;170(20):1794-803;
- 124.Kim SH, Lee SJ, Kang ES, et al. Effects of lifestyle modification on metabolic parameters and carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2006;55(8):1053–9;
- 125.Wycherley TP, Brinkworth GD, Noakes M, Buckley JD, Clifton PM. Effect of caloric restriction with and without exercise training on oxidative stress and endothelial function in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10(11):1062-73;
- 126.Blair SN, Kohl HW 3rd, Barlow CE, Paffenbarger RS Jr, Gibbons LW, Macera CA. Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA.* 1995;273(14):1093–8;
- 127.Kokkinos P, Myers J, Nylen E, et al. Exercise capacity and allcause mortality in African American and Caucasian men with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(4):623–8;
- 128.Lee DC, Sui X, Church TS, Lee IM, Blair SN. Associations of cardiorespiratory fitness and obesity with risks of impaired fasting glucose and type 2 diabetes in men. *Diabetes Care.* 2009; 32(2):257–62;
- 129.Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, Lee IM, Jung DL, Kampert JB. The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med.* 1993;328(8):538–45;

130. Lee IM, Skerrett PJ. Physical activity and all-cause mortality: what is the dose-response relation? *Med Sci Sports Exerc.* 2001; 33(6 suppl):S459-71; discussion S93-4;
131. Church TS, Cheng YJ, Earnest CP, et al. Exercise capacity and body composition as predictors of mortality among men with diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(1):83-8;
132. McAuley PA, Myers JN, Abella JP, Tan SY, Froelicher VF. Exercise capacity and body mass as predictors of mortality among male veterans with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30(6):1539-43;
133. 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.* 2000; 132(8):605-11;
134. Poirier P, Garneau C, Bogaty P. Impact of Left Ventricular Diastolic Dysfunction on Maximal Treadmill Performance in Normotensive Subjects With Well-Controlled Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 2000;85:473-477;
135. Vanoverschelde JJ, Essamri B, Vanbutsele R, et al. Contribution of left ventricular diastolic function to exercise capacity in normal subjects. *J Appl Physiol* 1993;74:2225-2233;
136. Brassard P, Legault S, Garneau C, Bogaty P, Dumesnil JG and Poirier P. Normalization of Diastolic Dysfunction in Type 2 Diabetics after Exercise Training. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2007; Vol.39, No.11:1896-1901;
137. Mustonen JN, Uusitupa MI, Tahvanainen K, et al. Impaired left ventricular systolic function during exercise in middle-aged insulin-dependent and noninsulin-dependent diabetic subjects without clinically evident cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.* 1988;62:1273-1279;

138. Takahashi N, Iwasaka T, Sugiura T, Hasegawa T, et al. Diastolic time in diabetes. Impairment of diastolic time during dynamic exercise in type 2 diabetes with retinopathy. *Chest*. 1991;100:748–753;
139. Tarumi N, Iwasaka T, Takahashi N, et al. Left ventricular diastolic filling properties in diabetic patients during isometric exercise. *Cardiology*. 1993;83:316–323;
140. Kerry J. Stewart. Exercise training and the Cardiovascular Consequences of Type 2 Diabetes and Hypertension. *JAMA*. 2002;Vol.288:1622-1631;
141. Church TS, LaMonte MJ, Barlow CE, Blair SN. Cardiorespiratory fitness and body mass index as predictors of cardiovascular disease mortality among men with diabetes. *Arch Intern Med*. 2005;165(18):2114–20;
142. Wing RR. Exercise and weight control. In: Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH, Kriska A, editors. *Handbook of Exercise in Diabetes*. Alexandria (VA): American Diabetes Association; 2002.p.355–64;
143. Ross R, Dagnone D, Jones PJ, et al. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000;133(2):92–103;
144. Ross R, Janssen I, Dawson J, et al. Exercise-induced reduction in obesity and insulin resistance in women: a randomized controlled trial. *Obes Res*. 2004;12(5):789–98;
145. Physical Activity Guidelines Advisory Committee. *Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report, 2008*. Washington (DC); US Department of Health and Human Services; 2008. p.683;
146. Saris WH, Blair SN, van Baak MA, et al. How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? Outcome of the IASO 1st Stock Conference and consensus statement. *Obes Rev*. 2003;4(2):101–14;

- 147.Schoeller DA, Shay K, Kushner RF. How much physical activity is needed to minimize weight gain in previously obese women? *Am J Clin Nutr.* 1997;66(3):551–6;
- 148.Weinsier RL, Hunter GR, Desmond RA, Byrne NM, Zuckerman PA, Darnell BE. Free-living activity energy expenditure in women successful and unsuccessful at maintaining a normal body weight. *Am J Clin Nutr.* 2002;75(3):499–504;
- 149.Donnely JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK, American College of Sports Medicine. Position Stand: appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(2):459–71;
- 150.Jakicic JM, Marcus BH, Gallagher KI, Napolitano M, Lang W. Effect of exercise duration and intensity on weight loss in overweight, sedentary women: a randomized trial. *JAMA.* 2003; 290(10):1323–30;
- 151.Jeffery RW, Wing RR, Sherwood NE, Tate DF. Physical activity and weight loss: does prescribing higher physical activity goals improve outcome? *Am J Clin Nutr.* 2003;78(4):684–9;
- 152.Mourier A, Gautier JF, De Kerviler E, et al. 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.* 1997; 20(3):385-91;
- 153.Gordon BA, Benson AC, Bird SR, Fraser SF. Resistance training improves metabolic health in type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;83(2):157–75;
- 154.Williamson DA, Rejeski J, Lang W, et al. Impact of a weight management program on health-related quality of life in overweight adults with type 2 diabetes. *Arch Intern Med.* 2009;169(2):163-71;

155. Gillison FB, Skevington SM, Sato A, Standage M, Evangelidou S. The effects of exercise interventions on quality of life in clinical and healthy populations; a meta-analysis. *Soc Sci Med.* 2009;68(9):1700–10.
156. Craft LL, Perna FM. The benefits of exercise for the clinically depressed. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2004;6(3):104–11;
157. Sjosten N, Kivela SL. The effects of physical exercise on depressive symptoms among the aged: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2006;21(5):410–8;
158. Droste SK, Gesing A, Ulbricht S, Muller MB, Linthorst AC, Reul JM. Effects of long-term voluntary exercise on the mouse hypothalamic–pituitary–adrenocortical axis. *Endocrinology.* 2003; 144(7):3012–23;
159. Dishman RK, Renner KJ, Youngstedt SD, et al. Activity wheel running reduces escape latency and alters brain monoamine levels after footshock. *Brain Res Bull.* 1997;42(5):399–406;
160. Egede LE, Zheng D. Independent factors associated with major depressive disorder in a national sample of individuals with diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(1):104–11;
161. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(9):2102–7;
162. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346(6):393–403;
163. Laaksonen DE, Lindstrom J, Lakka TA, et al. Physical activity in the prevention of type 2 diabetes: the Finnish diabetes prevention study. *Diabetes.* 2005;54(1):158–65;
164. Li G, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet.* 2008; 371(9626):1783–9;

165. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001;344(18): 1343–50;
166. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS Jr. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1991;325(3):147–52;
167. Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW, et al. Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *JAMA.* 1999;282(15):1433–9;
168. Manson JE, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *Lancet.* 1991;338(8770):774–8;
169. Sui X, Hooker SP, Lee IM, et al. A prospective study of cardiorespiratory fitness and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care.* 2008;31(3):550–5;
170. Wei M, Gibbons LW, Mitchell TL, Kampert JB, Lee CD, Blair SN. The association between cardiorespiratory fitness and impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus in men. *Ann Intern Med.* 1999;130(2):89–96;
171. Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. 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(4):537–44;
172. Eriksson J, Lindstrom J, Valle T, et al. Prevention of type II diabetes in subjects with impaired glucose tolerance: the Diabetes Prevention Study (DPS) in Finland. Study design and 1-year interim report on the feasibility of the lifestyle intervention programme. *Diabetologia.* 1999;42(7):793–801;
173. Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet.* 2006;368(9548):1673–9;

- 174.Kosaka K, Noda M, Kuzuya T. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;67(2):152–62;
- 175.Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, et al. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia.* 2006; 49(2):289–97;
- 176.Hu FB, Stampfer MJ, Solomon C, et al. Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. *Ann Intern Med.* 2001;134(2):96–105;
- 177.Jeon CY, Lokken RP, Hu FB, van Dam RM. Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care.* 2007;30(3):744–52;
- 178.McGavock J, Sellers E, Dean H. Physical activity for the prevention and management of youth-onset type 2 diabetes mellitus: focus on cardiovascular complications. *Diab Vasc Dis Res.* 2007;4(4):305–10;
- 179.The Today Study Group, Zeitler P, Epstein L, et al. Treatment options for type 2 diabetes in adolescents and youth: a study of the comparative efficacy of metformin alone or in combination with rosiglitazone or lifestyle intervention in adolescents with type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2007;8(2):74–87;
- 180.Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C. Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(10):2518–39;
- 181.American Diabetes Association. Physical activity/exercise and diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(90001):S58–62;
- 182.Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C, White RD. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2006;29(6):1433–8;

183. Eddy DM, Schlessinger L, Heikes K. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: implications for clinical practice. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(2 suppl):S5–10;
184. Kothari V, Stevens RJ, Adler AI, et al. UKPDS 60: risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study risk engine. *Stroke*. 2002;33(7):1776–81;
185. Curtis JM, Horton ES, Bahnson J, et al. Prevalence and predictors of abnormal cardiovascular responses to exercise testing among individuals with type 2 diabetes: the Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) study. *Diabetes Care*. 2010;33(4):901–7;
186. Fowler-Brown A, Pignone M, Pletcher M, Tice JA, Sutton SF, Lohr KN. Exercise tolerance testing to screen for coronary heart disease: a systematic review for the technical support for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2004;140(7):W9–24;
187. US Preventive Services Task Force. Screening for coronary heart disease: recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2004;140(7):569–72;
188. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)*. 2001;101(6):671–9;
189. Sharples L, Hughes V, Crean A, et al. Cost-effectiveness of functional cardiac testing in the diagnosis and management of coronary artery disease: a randomised controlled trial. The CECaT trial. *Health Technol Assess*. 2007;11(49):iii–iv, ix–115;
190. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(15):1547–55;
191. Featherstone JF, Holly RG, Amsterdam EA. Physiologic responses to weight lifting in coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1993;71(4):287–92;

192. Ghilarducci LE, Holly RG, Amsterdam EA. Effects of high resistance training in coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1989; 64(14):866–70;
193. Wenger NK, Froelicher ES, Smith LK, et al. Cardiac rehabilitation as secondary prevention. Agency for Health Care Policy and Research and National Heart, Lung, and Blood Institute. *Clin Pract Guidel Quick Ref Guide Clin.* 1995;17:1–23;
194. Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD002968;
195. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(8):1423–34;
196. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(8):1435–45;
197. Boule´ NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, Sigal RJ. Metaanalysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2003;46(8):1071–81;
198. Pavlou KN, Krey S, Steffee WP. Exercise as an adjunct to weight loss and maintenance in moderately obese subjects. *Am J Clin Nutr.* 1989;49(5 suppl):1115–23;
199. Albright A, Franz M, Hornsby G, et al. American College of Sports Medicine. Position Stand: exercise and type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(7):1345–60;
200. Vincent KR, Braith RW, Feldman RA, et al. Resistance exercise and physical performance in adults aged 60 to 83. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(6):1100–7;
201. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, et al. Home-based resistance training is not sufficient to maintain improved glycemic control following supervised training in older individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(1):3–9;

202. Bruce E. Becker. Aquatic Therapy: Scientific Foundations and Clinical Rehabilitation Applications. *Am J Phys Med Rehabil.* 2009; Vol.1:859-872;
203. Cider A, Schaufelberger M, Stibrant Sunnerhagen K, et al. Aquatic Exercise Is Effective in Improving Exercise Performance in Patients with Heart Failure and Type 2 Diabetes Mellitus. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2012; Vol.2012:1-8;
204. Nuttamonwarakul A, S. Amatyakul S, Suksom D. Twelve Weeks of Aqua-Aerobic Exercise Improve Physiological Adaptations and Glycemic Control in Elderly Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of Exercise Physiologyonline.* 2012; Volume15 Num.2;
205. Jones LM, Meredith-Jones K, Legge M. The Effect of Water-Based Exercise on Glucose and Insulin Response in Overweight Women: A Pilot Study. *Journal of Women's Health.* 2009;18(10):1653-1659;
206. Burns SB and Burns JL. Hydrotherapy. *Journal of Alternative and Complementary Medicine.* 1997;Vol 3,n.2:105-107;
207. Gaida JE, Ashe MC. Is Adiposity an Under-Recognized Risk Factor for Tendinopathy? A Systematic Review. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research).* 2009;Vol.61, n.6, June 15:840-849,
208. Batista F, Nery C, Pinzur M. Achilles tendinopathy in diabetes mellitus. *Foot Ankle Int.* 2008 May;29(5):498-501;
209. Gaida JE, Cook JL, Bass SL. Adiposity and tendinopathy. *Disabil Rehabil.* 2008;30(20-22):1555-62.
210. Levine JA, Lanningham-Foster LM, McCrady SK, et al. Interindividual variation in posture allocation: possible role in human obesity. *Science.* 2005;307(5709):584-6;

211. Levine JA, McCrady SK, Lanningham-Foster LM, Kane PH, Foster RC, Manohar CU. The role of free-living daily walking in human weight gain and obesity. *Diabetes*. 2008;57(3):548–54;
212. Bravata DM, Smith-Spangler C, Sundaram V, et al. Using pedometers to increase physical activity and improve health: a systematic review. *JAMA*. 2007;298(19):2296–304;
213. Morrison S, Colberg SR, Mariano M, Parson HK, Vinik AI. Balance training reduces falls risk in older individuals with type 2 diabetes. 2010; Apr 33(4):748-50;
214. Shrier I. Stretching before exercise does not reduce the risk of local muscle injury: a critical review of the clinical and basic science literature. *Clin J Sport Med*. 1999;9(4):221–7;
215. Yeung EW, Yeung SS. Interventions for preventing lower limb soft-tissue injuries in runners. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;3:CD001256;
216. Yeung EW, Yeung SS. Interventions for preventing lower limb soft-tissue injuries in runners. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;3:CD001256;
217. Herriott MT, Colberg SR, Parson HK, Nunnold T, Vinik AI. Effects of 8 weeks of flexibility and resistance training in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(12):2988–9;
218. Poirier P, Mawhinney S, Grondin L, et al. Prior meal enhances the plasma glucose lowering effect of exercise in type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33(8):1259-64;
219. Kreisman SH, Halter JB, Vranic M, Marliss EB. Combined infusion of epinephrine and norepinephrine during moderate exercise reproduces the glucoregulatory response of intense exercise. *Diabetes*. 2003;52(6):1347–54;

- 220.Szewieczek J, Dulawa J, Strzalkowska D, Batko-Szwaczka A, Hornik B. Normal insulin response to short-term intense exercise is abolished in type 2 diabetic patients treated with gliclazide. *J Diabetes Complications*. 2009;23(6):380–6;
- 221.Szewieczek J, Dulawa J, Strzalkowska D, Hornik B, Kawecki G. Impact of the short-term, intense exercise on postprandial glycemia in type 2 diabetic patients treated with gliclazide. *J Diabetes Complications*. 2007;21(2):101–7;
- 222.Rosenstock J, Hassman DR, Madder RD, et al. Repaglinide versus nateglinide monotherapy: a randomized, multicenter study. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1265–70;
- 223.Larsen JJ, Dela F, Madsbad S, Vibe-Petersen J, Galbo H. Interaction of sulfonylureas and exercise on glucose homeostasis in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 1999;22(10):1647–54;
- 224.Stellingwerff T, Boon H, Gijsen AP, Stegen JH, Kuipers H, van Loon LJ. Carbohydrate supplementation during prolonged cycling exercise spares muscle glycogen but does not affect intramyocellular lipid use. *Pflugers Arch*. 2007;454(4):635–47;
- 225.de Muinck ED, Lie KI. Safety and efficacy of beta-blockers in the treatment of stable angina pectoris. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990;16(5 suppl):S123–8;
- 226.Nichols GA, Koro CE. Does statin therapy initiation increase the risk for myopathy? An observational study of 32,225 diabetic and nondiabetic patients. *Clin Ther*. 2007;29(8):1761–70,
- 227.Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2006;113(19):2363–72;
- 228.Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Recent trends in cardiovascular complications among men and women with and without diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(1):32–7;

- 229.Fox CS, Pencina MJ, Wilson PW, Paynter NP, Vasan RS, D'Agostino RB Sr. Lifetime risk of cardiovascular disease among individuals with and without diabetes stratified by obesity status in the Framingham heart study. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1582–4;
- 230.Legato MJ, Gelzer A, Goland R, et al. Gender-specific care of the patient with diabetes: review and recommendations. *Gend Med*. 2006;3(2):131–58;
- 231.Coccheri S. Approaches to prevention of cardiovascular complications and events in diabetes mellitus. *Drugs*. 2007;67(7): 997–1026;
- 232.Mamcarz A, Chmielewski M, Braksator W, et al. Factors influencing cardiac complications in patients with type-2 diabetes mellitus and silent myocardial ischaemia: five-year follow-up. *Pol Arch Med Wewn*. 2004;112(6):1433–43;
- 233.Pena KE, Stopka CB, Barak S, Gertner HR Jr, Carmeli E. Effects of low-intensity exercise on patients with peripheral artery disease. *Phys Sportsmed*. 2009;37(1):106-10;
- 234.Zwierska I, Walker RD, Choksy SA, Male JS, Pockley AG, Saxton JM. Upper vs lower-limb aerobic exercise rehabilitation in patients with symptomatic peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. *J Vasc Surg*. 2005;42(6):1122–30;
- 235.McDermott MM, Ades P, Guralnik JM, et al. Treadmill exercise and resistance training in patients with peripheral arterial disease with and without intermittent claudication: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(2):165–74;
- 236.Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia*. 1989;32(4):219–26;
- 237.Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348(5):383–93;

- 238.Zee RY, Romero JR, Gould JL, Ricupero DA, Ridker PM. Polymorphisms in the advanced glycosylation end product-specific receptor gene and risk of incident myocardial infarction or ischemic stroke. *Stroke*. 2006;37(7):1686–90;
- 239.Graham C, Lasko-McCarthy P. Exercise options for persons with diabetic complications. *Diabetes Educ*. 1990;16(3):212–20;
- 240.Vinik AI. Neuropathy. In: *The Health Professional's Guide to Diabetes and Exercise*. Alexandria (VA): American Diabetes Association. 1995; p.183–97;
- 241.Lemaster JW, Mueller MJ, Reiber GE, Mehr DR, Madsen RW, Conn VS. Effect of weight-bearing activity on foot ulcer incidence in people with diabetic peripheral neuropathy: feet first randomized controlled trial. *Phys Ther*. 2008;88(11):1385–98;
- 242.Lemaster JW, Reiber GE, Smith DG, Heagerty PJ, Wallace C. Daily weight-bearing activity does not increase the risk of diabetic foot ulcers. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(7):1093–9;
- 243.Singleton JR, Smith AG, Russell JW, Feldman EL. Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes*. 2003;52(12):2867–73;
- 244.Smith AG, Singleton JR. Impaired glucose tolerance and neuropathy. *Neurologist*. 2008;14(1):23–9;
- 245.Narayan KM, Boyle JP, Geiss LS, Saaddine JB, Thompson TJ. Impact of recent increase in incidence on future diabetes burden: U.S., 2005–2050. *Diabetes Care*. 2006;29(9):2114–6;
- 246.Pham H, Armstrong DG, Harvey C, Harkless LB, Giurini JM, Veves A. Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration: a prospective multicenter trial. *Diabetes Care*. 2000;23(5):606–11;
- 247.Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007;115(3):387–97;

- 248.Colberg SR, Swain DP, Vinik AI. Use of heart rate reserve and rating of perceived exertion to prescribe exercise intensity in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(4): 986–90;
- 249.Ziegler D, Gries FA, Spuler M, Lessmann F. The epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group. *J Diabetes Complications*. 1992;6(1):49–57;
- 250.Ewing DJ, Clarke BF. Diabetic autonomic neuropathy: present insights and future prospects. *Diabetes Care*. 1986;9(6):648–65;
- 251.Low PA, Walsh JC, Huang CY, McLeod JG. The sympathetic nervous system in diabetic neuropathy. A clinical and pathological study. *Brain*. 1975;98(3):341–56;
- 252.Kahn JK, Zola B, Juni JE, Vinik AI. Decreased exercise heart rate and blood pressure response in diabetic subjects with cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 1986;9(4):389–94;
- 253.Cheng YJ, Lauer MS, Earnest CP, et al. Heart rate recovery following maximal exercise testing as a predictor of cardiovascular disease and all-cause mortality in men with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(7):2052–7;
- 254.Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Retinopathy predicts cardiovascular mortality in type 2 diabetic men and women. *Diabetes Care*. 2007;30(2):292–9;
- 255.Klein R, Klein BE, Moss SE. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 1992;15(12):1875–91;
- 256.Bernbaum M, Albert SG, Cohen JD. Exercise training in individuals with diabetic retinopathy and blindness. *Arch Phys Med Rehabil*. 1989;70(8):605–11;

257. Bernbaum M, Albert SG, Cohen JD, Drimmer A. Cardiovascular conditioning in individuals with diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 1989;12(10):740–2;
258. Knudtson MD, Klein R, Klein BE. Physical activity and the 15-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye study. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(12):1461–3;
259. Johansen KL. Exercise and chronic kidney disease: current recommendations. *Sports Med*. 2005;35(6):485–99;
260. Painter P, Carlson L, Carey S, Paul SM, Myll J. Low-functioning hemodialysis patients improve with exercise training. *Am J Kidney Dis*. 2000;36(3):600–8;
261. Painter P, Carlson L, Carey S, Paul SM, Myll J. Physical functioning and health-related quality-of-life changes with exercise training in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2000; 35(3):482–92;
262. Braden C. Nephropathy: advanced. In: *The Health Professional's Guide to Diabetes and Exercise*. Alexandria (VA): American Diabetes Association; 1995. p.177–80;
263. Koh KP, Fassett RG, Sharman JE, Coombes JS, Williams AD. Effect of intradialytic versus home-based aerobic exercise training on physical function and vascular parameters in hemodialysis patients: a randomized pilot study. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(1):88–99;
264. Bo S, Ciccone G, Rosato R, et al. Renal damage in patients with type 2 diabetes: a strong predictor of mortality. *Diabet Med*. 2005;22(3):258–65;
265. Gimeno Orna JA, Boned Juliani B, Lou Arnal LM, Castro Alonso FJ. Microalbuminuria and clinical proteinuria as the main predictive factors of cardiovascular morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes [in Spanish]. *Rev Clin Esp*. 2003; 203(11):526–31;

266. John L, Rao PS, Kanagasabapathy AS. Rate of progression of albuminuria in type II diabetes. Five-year prospective study from south India. *Diabetes Care*. 1994;17(8):888–90;
267. Klein R, Klein BE, Moss SE. Prevalence of microalbuminuria in older-onset diabetes. *Diabetes Care*. 1993;16(10):1325–30;
268. Fredrickson SK, Ferro TJ, Schutrumpf AC. Disappearance of microalbuminuria in a patient with type 2 diabetes and the metabolic syndrome in the setting of an intense exercise and dietary program with sustained weight reduction. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1754–5;
269. Lazarevic G, Antic S, Vlahovic P, Djordjevic V, Zvezdanovic L, Stefanovic V. Effects of aerobic exercise on microalbuminuria and enzymuria in type 2 diabetic patients. *Ren Fail*. 2007;29(2):199–205;
270. American College of Sports Medicine (ACSM) and the American Diabetes Association (ADA). *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42(12):2282-2303;
271. Tack C, Pohlmeier H, Behnke T, et al. Accuracy Evaluation of five Blood Glucose Monitoring Systems Obtained from the pharmacy: a European Multicenter Study with 453 subjects. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(4):330-337;
272. Sherif F et al. Recommendation for the evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *Eur Journ of Echocard*. 2009;10:165-193;
273. Wassermann K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ. Normal values. In: Wassermann K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ, eds. *Principles of exercise testing and interpretation*. 1987 Philadelphia;Lea, Febiger:72–85;
274. Brazier JE, Harper R, Jones NM, et al. Validation the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ*. 1992;Jul.18;305(6846):160-4;

275. Apolone G, Mosconi P. The Italian SF-36 Health Survey: translation Validation and Norming. *JCE*. 1998;Vol.51 Nov.11:1025-1036;
276. Welch GW, Jacobson AM, Polonsky WH. The Problems Areas in Diabetes Scale: An evaluation of its clinical utility. *Diabetes Care*. 1997;May 20(5):760-766;
277. Mannocci A, Di Thiene D, Del Cimmuto A, et al. International Physical Activity Questionnaire in an Italian sample. *Ital J Public Health*. 2010;7(4):369-376;
278. Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, et al. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc*. 1993;25:71-80;
279. Cox BD, Whichelow M. Ratio of waist circumference to height is better predictor of death than body mass index. *BMJ*. 1996;Dec.7;313(7070):1487;
280. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, et al. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from shaping America's health: Association for Weight Management and Obesity Prevention. *Obesity*. 2007;May Vol.15(5):1061-1067;
281. Cugusi L, Deidda M, Nocco S et al. Cardiorespiratory Fitness, Preclinical Systolic and Diastolic Dysfunctions and HRQoL in Men With Type 2 Diabetes (Thematic Posters session), Congresso Mondiale dell'American College of Sport Medicine (ACSM) 29 maggio-2 giugno 2012- San Francisco (California);
282. Cugusi L, Deidda M, Caria A et al. Assessment of Anthropometric and Cardiometabolic Profile of Men with Type 2 Diabetes after 12 weeks of Water Training Program. (Posters Communication), Congresso Europeo dell'European College of Sport Science (ECSS) Bruges 4-7 luglio 2012;
283. Cugusi L, Deidda M, Caria A et al. Effects of 12 weeks of Water Training Program to Physical Activity Levels, HRQoL and Diabetes-Specific Emotional Distress in Men with Type 2 Diabetes (Poster Communication), Congresso Europeo dell'European College of Sport Science (ECSS) Bruges 4-7 luglio 2012;

- 284.G Apolone, P Mosconi, JE Ware Jr. Questionario sullo stato di salute SF-36. 1997. Casa Editrice G.Guerini e Associati;
- 285.Bastiaensa H, Sunaertb P, Wens J. Supporting diabetes self-management in primary care: Pilot-study of a group-based programme focusing on diet and exercise. Primary Care Diabetes. 2009;(3):103–109;
- 286.Pibernik-Okanović M, Ajduković D, Vučić Lovrenčić M. Does treatment of subsyndromal depression improve depression and diabetes related outcomes: protocol for a randomised controlled comparison of psycho-education, physical exercise and treatment as usual. Trials. 2011;12:17;
- 287.Keers JC, Groen H, Sluiter WJ, et al. Cost and benefits of a multidisciplinary intensive diabetes education programme. Journal of Evaluation in Clinical Practice. 2005;11,3:293–303;
- 288.Jonsson B. Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. Diabetologia. 2002;45:5-12;
- 289.Lucioni C, Garancini MP, Massi-Benedetti M, et al. The cost of Type 2 diabetes mellitus in Italy: a CODE-2 sub-study. Treat Endocrinol. 2003;2:121-133;
- 290.Williams R, Van Gaal L, Lucioni C. Assessing the impact of complications on the cost of Type II diabetes. Diabetologia. 2002;45:13-17.