

RESEARCH ARTICLE

Il percorso diagnostico-terapeutico assistenziale (PDTA) per l'attività fisica nella persona con diabete

Diagnostic and therapeutic work-up as part and parcel of exercise related personalized care in people with diabetes

G. Corigliano¹, F. Strollo², R. Assaloni³, C. De Fazio⁴

¹ Direttore sanitario Centro AID (Napoli), ² Responsabile Diabetologia, Istituto San Raffaele Termini, Roma, ³ Dirigente Medico SOS di diabetologia-ASS2 Isontina (Udine), ⁴ Specialista in Scienze delle Attività Motorie Preventive ed Adattate (Napoli)

Corresponding author: felix.strollo@gmail.com

ABSTRACT

Data concerning significant preventative and therapeutic effects are so convincingly sound that nowadays diabetes specialists are used to suggest their patients to become physically active, without going too in depth into the topic though. In fact, when dealing with safe long-lasting exercise sessions rather than mere physical activity, doctors have to know how to prevent acute complications and, to do so, have to take into account type, duration, intensity, timing and level of training. At the moment international guidelines still suggest to personalize treatment according to a prudent “trial and error” method. However, due to the benefits of exercise in terms of metabolic control, overall management of chronic micro- and macrovascular complications as well as quality of life, we felt it necessary to try and take advantage of most recent research progresses in the field together with our own personal long-lasting experience with diabetic athletes to prepare this document concerning the diagnostic and therapeutic work-up as part and parcel of exercise related personalized care in people with diabetes. We hope it will be used as a handy toolbox for both diabetes specialists prescribing exercise and people with diabetes willing to get more and more active all the time.

Key words diagnostic-therapeutic work-up; exercise; insulin; method; motivation.

RIASSUNTO

Esistono dati di letteratura molteplici e inoppugnabili di efficacia preventiva e terapeutica che spingono ormai il diabetologo a suggerire ai pazienti – per lo più in forma generica – di praticare attività fisica regolare. Tuttavia, quando si passa dalla semplice pratica del cammino lento all'esercizio fisico o addirittura allo sport, gli effetti metabolici, la prestazione fisica e il rischio di complicanze acute sono condizionati da tipo,



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation G. Corigliano, F. Strollo, R. Assaloni, C. De Fazio (2018) Il percorso diagnostico-terapeutico assistenziale (PDTA) per l'attività fisica nella persona con diabete. JAMD Vol. 21-3

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received June, 2018

Accepted September, 2018

Published October, 2018

Copyright © 2018 Corigliano et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

durata, intensità e grado di allenamento oltre che dalla quantità di insulina biodisponibile rendendo così difficile l'attuazione sicura ed efficace di un programma intenso e protratto. In questa luce finora le linee guida e raccomandazioni internazionali si sono limitate a consigliare prudenza e l'utilizzo diffuso del cosiddetto "metodo dei tentativi ed errori". Tuttavia, per il notevole beneficio che l'esercizio fisico apporta al paziente in termini di compenso metabolico globale, prevenzione delle complicanze croniche e qualità di vita, abbiamo ritenuto utile raccogliere in un unico documento quanto di più rilevante espresso sul tema dalla letteratura internazionale integrandolo con i risultati della nostra lunga esperienza nel campo per proporre un percorso diagnostico-terapeutico assistenziale per l'Attività Fisica orientato alla persona con DM sia di tipo 1 sia di tipo 2 come strumento di applicazione pratica valido sia per il diabetologo nella prescrizione, sia per la persona con DM nella realizzazione.

Parole chiave PDTA; esercizio fisico; insulina; metodo; motivazione.

INTRODUZIONE

L'Attività Fisica (AF) è una funzione primordiale nella specie umana e, fin dai primi passi, il movimento rappresenta il primo linguaggio con cui si entra in contatto con il mondo. Nell'ultimo secolo l'automazione ne ha ridotto enormemente l'espressione, contribuendo alla diffusione epidemica di malattie metaboliche, tra le quali il Diabete Mellito (DM), e loro sequele cardiovascolari. Negli ultimi decenni, anche sotto l'impulso delle Associazioni di pazienti, la diabetologia italiana ha prestato particolare attenzione all'aspetto motorio della vita quotidiana tanto che, già dalla prima edizione, gli standard italiani di cura del Diabete Mellito hanno riservato un capitolo specifico ai principali dati sull'efficacia dell'AF e/o dell'Esercizio Fisico (EF) in termini di livelli di evidenza e forza delle raccomandazioni⁽¹⁾, tanto che l'abitudine a raccomandare – per lo più in forma generica – ai pazienti di praticare AF è ampiamente diffusa fra i colleghi.

Tuttavia gli effetti metabolici, la prestazione atletica e il rischio di complicanze acute nelle persone con DM sono condizionati da numerose variabili, fra le quali spiccano tipo, durata, intensità, e timing dell'EF, grado di allenamento ed entità di insulinizzazione o di utilizzo di farmaci insulinosecretori. Ciò rende difficile l'attuazione sicura ed efficace di un programma di EF, specie se intenso e prolungato, tanto che le stesse linee guida congiunte dell'A-

merican Diabetes Association (ADA) e dell'American College of Sports Medicine (ACSM) suggeriscono che ognuno, in piena consapevolezza, impari ad adattare le raccomandazioni alla propria condizione.⁽²⁾

La complessità del processo può quindi disorientare sia il diabetologo nel suo programma di prescrizione/educazione sia la persona con DM nello svolgimento del compito assegnato limitando di fatto l'adesione a medio-lungo termine ai programmi strutturati di EF. Proprio per tale motivo, in base alle nuove evidenze di fisiopatologia, all'evoluzione della tecnologia e all'esperienza accumulata in oltre due decenni di attività costante nel settore, gli autori si sono prefissi la finalità di tentare di colmare al meglio le lacune esistenti nel campo proponendo i seguenti percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) all'attività fisica per la persona con DM tipo 1 (DMT1) e tipo 2 (DMT2), come strumenti di applicazione pratica validi sia per il diabetologo nella fase prescrittiva, sia per la persona con DM nella fase attuativa.

IL PDTA NELLA PERSONA

CON DMT2

Elementi essenziali del Percorso Diagnostico Terapeutico dell'Esercizio Fisico

Per stabilire un percorso valido, riteniamo utile prendere in considerazione i seguenti punti fondamentali, elencati non in ordine di importanza ma per utilità didattica.

- Screening delle complicanze (ECG, fundus, valutazione della neuropatia) (Tabella 1).
- Motivazione e promozione dell'esercizio fisico (da parte del team diabetologico).
- Percorso educativo personalizzato finalizzato alla comprensione delle implicazioni dell'esercizio fisico in merito alle modifiche della terapia e al rischio ipoglicemico.
- Personalizzazione delle indicazioni terapeutiche.
- Pianificazione-strutturazione del programma motorio (frequenza tipologia, intensità e durata).
- Pratica e verifica.

L'inattività fisica e la sedentarietà predicono in misura indipendente la mortalità sia per tutte le cause sia per eventi cardiovascolari, che a loro volta sono particolarmente diffusi in persone affette da o a rischio di sviluppare il DMT2⁽³⁾ alterando il compenso metabolico a prescindere dai comuni fattori di rischio e dal tempo trascorso in AF⁽⁴⁾ e compromettono durata e qualità di vita⁽⁵⁾.

Tabella 1 | Screening delle complicanze.

MALATTIA CARDIOVASCOLARE	In assenza di sintomi non è raccomandato uno screening. Va valutata la storia cardio-vascolare del paziente e in caso di elementi suggestivi di patologia il paziente va indirizzato al cardiologo. Pazienti con neuropatia autonoma vanno sottoposti ad accertamenti cardiologici.
NEUROPATIA PERIFERICA	È raccomandato l'esame periodico dei piedi e l'utilizzo di scarpe adeguate.
RETINOPATIA	Retinopatia background: sono possibili tutte le attività, ma è opportuno valutare annualmente la progressione del quadro. Retinopatia non proliferante di grado moderato: sono controindicate attività che comportino improvvise elevazioni della pressione sanguigna. Retinopatia non proliferante grave o proliferante instabile: Sono controindicate attività che prevedano salti o scuotimento/piegamento in basso della testa comportando consistenti elevazioni della pressione sanguigna e, in generale, qualsiasi EF in apnea o vigoroso. In caso di emorragia in corso nel corpo vitreo non dovrebbe essere intrapreso alcun esercizio.
NEFROPATIA	Non esistono controindicazioni all'attività fisica. Tuttavia, nei pazienti con insufficienza renale avanzata, si consigliano intensità e volume di EF bassi, quanto meno nella fase iniziale dell'allenamento.

Nelle persone con DMT2 il grado di sarcopenia correla negativamente con il livello di EF, con la qualità di vita e con il controllo glicemico, e si associa ad un peso corporeo elevato e ad un regime alimentare scorretto⁽⁶⁾ mentre significativa risulta la relazione tra capacità funzionale e qualità di vita correlata alla salute (HRQoL), valutata in termini di componenti fisiche e mentali⁽⁷⁾.

Di contro l'AF e la sua forma strutturata⁽⁸⁾, l'EF, garantiscono benefici addizionali rispetto al solo regime alimentare o alla sola terapia farmacologica⁽⁹⁾ e, specie se continuativi e di intensità elevata, si associano a riduzione della mortalità cardiovascolare e per tutte le cause^(10,11).

Per tale motivo oltre che per contrastare l'epatosteatosi e l'osteoporosi e ottimizzare il rapporto costo/beneficio della terapia le linee guida congiunte ACSM/ADA consigliano almeno 150minuti/settimana di EF di intensità moderata/vigorosa (al 50-70% della frequenza cardiaca massimale o MHR) e/o almeno 90minuti/settimana di EF di intensità vigorosa (ad oltre il 70% della MHR sotto forma di interval training), con distribuzione dell'attività in almeno 3 giorni/settimana e periodi di inattività non superiori ai 2 giorni consecutivi^(2,12).

Nel DMT2 sono stati peraltro dimostrati metabolicamente efficaci sia l'EF supervisionato contro resistenza che coinvolga tutti i maggiori gruppi muscolari⁽¹³⁾ sia la combinazione di questo con quello di tipo aerobico^(2,12-15).

L'EF aerobico infatti inibisce le citochine infiammatorie, mentre quello contro-resistenza contrasta la sarcopenia potenziando la capacità ossidativa muscolare⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ e, specie se di basso volume ma di intensità elevata (HIIT, High Intensity Interval Training),

migliora la biogenesi e l'attività mitocondriale della cellula muscolare e al tempo stesso riduce il rischio di episodi ipoglicemici^(19, 20).

A tale proposito della persona con DMT2 è fondamentale realizzare un percorso educativo personalizzato finalizzato alla comprensione delle implicazioni dell'esercizio in merito all'introito glicidico, al tempo intercorso fra questo e l'attività fisica prevista e al rischio ipoglicemico specifico del farmaco prescritto. Alcune persone con DMT2, infatti, sono tuttora trattate con farmaci diversi da insulino-sensibilizzanti, incretine o glifozine – che per il loro meccanismo d'azione tendono tutti a contenere entro limiti stretti la variabilità glicemica sia verso l'alto sia verso il basso – e basano il loro compenso metabolico sui secretagoghi, fra i quali soprattutto le sulfoniluree a lunga azione. Queste ultime, con tempi e intensità diverse in rapporto alla dose e al tipo di molecola, espongono al rischio di ipoglicemie di difficile gestione ed elevata durata, le cui possibili conseguenze – soprattutto di ordine cardiovascolare – richiedono particolare attenzione e competenza.

In merito alla figura 1, relativa al PDTA per il DMT2 si rendono opportune alcune esplicitazioni.

1) Selezione delle persone con DMT2

Introdurre tutti in un PDTA all'EF, pur rappresentando la scelta ideale, richiede un impegno assistenziale oggettivamente impossibile e comporterebbe anche il rischio di scarsa compliance e aderenza a lungo termine). I criteri di selezione che abbiamo identificato rispondono quindi alla necessità di

- garantire la massima sicurezza possibile: una bassa età anagrafica comporta un'aspettativa

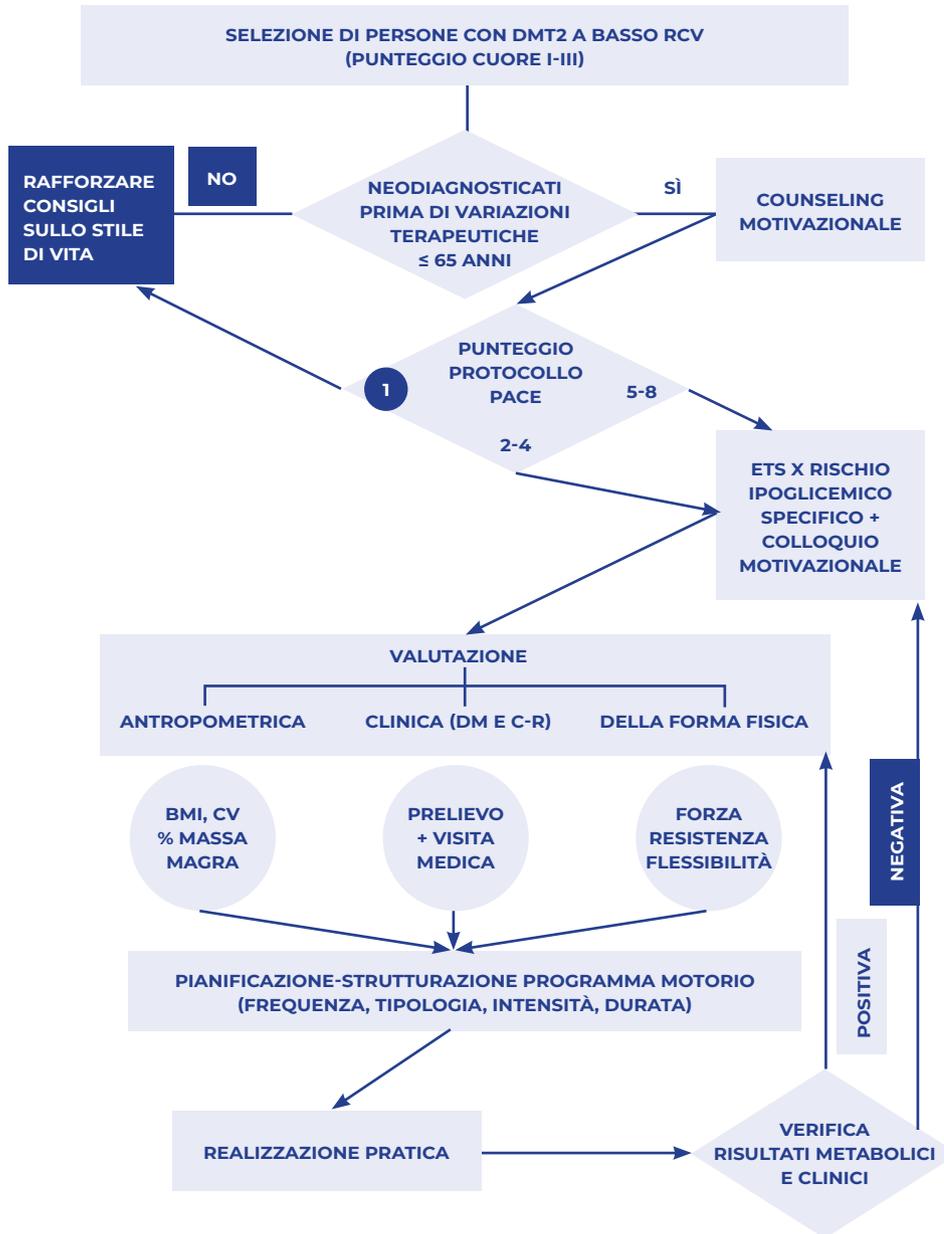


Figura 1 | PDTA del DMT2. RCV: Rischio cardiovascolare in base alle carte relative al progetto CUORE⁽²¹⁾; ETS: educazione terapeutica strutturata; C-R: Cardio-Respiratoria; BMI: Body Mass Index; CV: Circonferenza Vita.

più lunga e maggiori vantaggi nel tempo, ma anche un'età biologica inferiore a quella anagrafica, per condizioni clinico-fisiche e motivazioni favorevoli, consente di trarre beneficio dalla pratica regolare di "AFA" (attività fisica adattata alla patologia), quindi ci si riferisce al basso rischio di eventi cardiovascolari (ECV) fatali a 10anni secondo il "Progetto Cuore" (Rischio MCV I-II-III o <15%)⁽²¹⁾;

- raggiungere migliori risultati metabolici anche in assenza di terapia farmacologica (neodiagnostici: ≤24 mesi);

- ritardare l'intensificazione della terapia in caso di scarso compenso glico-metabolico.

2) Counseling motivazionale

- A) **Valutazione dell'Attitudine al Cambiamento:** con un semplice questionario standardizzato (fa riferimento all'attuale livello di EF e all'interesse a praticarlo) si individua la fase temporale e qualitativa del cambiamento⁽²²⁾ (Tabella 2) e si modulano le strategie di intervento:
- 1 - modello (educazionale) "getting out of your chair" se non si è pronti al cambiamento (fase di pre-contemplazione): è opportuno fornire semplici raccomandazioni;

Tabella 2 | Stadi motivazionali secondo il protocollo di valutazione PACE.

PUNTEGGIO	STADIO	FINALITÀ DEL COUNSELING
1	Precontemplazione (non pronto al cambiamento)	“Getting out of your chair”
2 - 4	Contemplazione (pronto al cambiamento)	“Planning the first step”
5 - 8	Realizzazione (in movimento)	“Keeping the Pace”

- 2-4 - modello (educazionale) “**planning the first step**” se si è pronti al cambiamento (fase di contemplazione): si può iniziare a pianificare l’AFA/EF;
- 5-8 - modello (educazionale) “**keeping the pace**” se si è attivi ma occorre mantenere gli obiettivi.

Si tratta di un protocollo operativo utile per il diabetologo (del quale facilita il compito senza entrare nella sfera psicologica del soggetto da esaminare) nell’ambito di un’AF strutturata al fine di progredire nell’adozione o nel mantenimento di uno stile di vita più attivo.

B) **Colloquio motivazionale:** può essere utile se la persona si trova in uno stadio di disponibilità al cambiamento (dalla fase di contemplazione in poi) per effettuare counseling più strutturati e mirati tesi a incrementare i livelli di AFA/EF e raggiungere un obiettivo di salute condiviso.

3) Valutazione (fondamentale per strutturare un programma motorio personalizzato)

- antropometrica a carico del team di cura;
- clinico-metabolica a carico del diabetologo e degli specialisti satelliti;
- della forma fisica a carico del laureato magistrale LM67.

4) Pianificazione e strutturazione di un programma motorio: va elaborato in base a una corretta posologia (frequenza, tipologia, durata, intensità in METs, volume/settimana) ma soprattutto in funzione del basso rischio cardiovascolare globale (MCV I-III) con l’auspicabile stretta collaborazione del team di cura con il laureato magistrale LM67 per l’adattamento alle caratteristiche bio-psico-sociali (fenotipizzazione) e alle indicazioni clinico-metaboliche.

5) Realizzazione del programma: tiene conto di circonferenza vita, BMI, frequenza cardiaca a riposo, consumo massimo di ossigeno (VO₂max), HbA1c, variabilità glicemica, complicanze mi-

cro- e macrovascolari e rischio cardiovascolare globale ⁽²¹⁾.

6) Verifica dei risultati: basata sulla valutazione del raggiungimento dei target antropometrici, clinico-metabolici e di forma fisica, va realizzata dopo almeno 12 settimane e deve mirare a un rafforzamento continuo della motivazione e all’elaborazione di un programma avanzato ed emotivamente coinvolgente.

IL PDTA PER CHI HA DMT1 O DMT2 IN TERAPIA INSULINICA INTENSIVA

Se facciamo riferimento alla popolazione pediatrica, che più spesso è normo- o sottopeso, sappiamo che l’entità della riduzione dell’HbA1c attesa con l’aderenza a un programma regolare di EF non è particolarmente elevata, attestandosi intorno allo 0.3% perché la dipendenza assoluta dall’insulina espone più facilmente a oscillazioni glicemiche più marcate⁽²³⁾. L’effetto positivo dell’EF resta comunque rilevante se consideriamo che negli adulti con DMT1 fisicamente attivi è nettamente minore la prevalenza di complicanze micro- e macroangiopatiche a fronte di un ridotto fabbisogno insulinico giornaliero totale e di un minor rischio sia di chetoacidosi sia di ipoglicemia grave^(24,25). Se poi l’esercizio anaerobico precede quello aerobico il rischio di ipoglicemia è pressoché annullato perché il progressivo regolare calo glicemico legato all’EF aerobico compensa spontaneamente l’iniziale incremento dei livelli di glucosio indotto dagli ormoni contro-insulari (in primis adrenalina, glucagone e cortisolo) in risposta allo stress fisico dell’allenamento di potenza. La persona con DMT1, quindi, anche se non può realizzare una regolazione insulinica spontanea, impara ad adattare carboidrati, farmaci e tempistica dell’EF riducendo e/o contrastando il rischio di ipoglicemia con risultati spesso brillanti.

TAPPE DEL PDTA

- 1 Screening delle complicanze (ECG, fundus, valutazione della neuropatia)
- 2 Motivazione e promozione dell’esercizio fisico (da parte del team diabetologico)
- 3 Percorso educazionale
 - A) Fisiologia e fisiopatologia dell’esercizio fisico
 - B) Caratteristiche dell’esercizio che condizionano le scelte terapeutiche
 - C) Livello e andamento glicemico pre-esercizio
- 4 Personalizzazione delle indicazioni terapeutiche
- 5 Pratica e verifica

SCREENING DELLE COMPLICANZE

(ECG, FUNDUS, VALUTAZIONE

DELLA NEUROPATIA)

Questa fase è irrinunciabile perché propedeutica all'intero percorso e ricalca appieno quanto riportato alle pagg. 180 e 181 a proposito del DMT2.

MOTIVAZIONE E PROMOZIONE

DELL'ESERCIZIO FISICO (DA PARTE

DEL TEAM DIABETOLOGICO)

Perché il programma di EF sia attuato in modo corretto e con adesione a lungo termine⁽¹⁹⁾, condizione indispensabile al conseguimento di risultati metabolici stabilmente migliori, sarebbe opportuno che il servizio di diabetologia potesse avvalersi della collaborazione di un laureato magistrale in Scienze delle Attività Motorie Preventive ed Adattate (codice LM67) esperto in ambito metabolico. Quest'ultimo, infatti, possiede competenze specifiche nel "confezionare su misura" programmi di AFA (Attività Fisica Adattata o EF clinico) in termini sia di corretta posologia^(20,26) sia di continua motivazione al cambiamento (counseling motivazionale motorio).

Tale figura professionale è soprattutto necessaria per persone di età anziana o con fragilità secondaria alla coesistenza di più patologie per contrastare l'insorgenza o il peggioramento del DM e delle complicanze cardio-vascolari ed osteo-articolari a questo associate con un esercizio fisico strutturato e rivolto al progressivo miglioramento della flessibilità e dell'equilibrio.

Prima ancora di affrontare il tema della prescrizione⁽²²⁾ e della relativa pianificazione di un programma specifico di EF, occorre intervenire sulla modifica dello stile di vita a partire dalle abitudini (*habits and conditioning*), quanto meno motivando i soggetti sedentari per lavoro (impiegati, insegnanti, operatori di personal computer e di call center) o per pigrizia innata a ridurre il cosiddetto "tempo di sedentarietà" interrompendolo ogni 30 minuti con un breve intervallo di attività fisica, anche di bassa intensità. Anche tale piccola modifica comportamentale, infatti, contribuisce a prevenire il DM e/o migliorarne il compenso riducendo così il rischio cardiovascolare associato⁽²⁷⁾.

L'introduzione di un programma di EF graduale contro resistenza con pesi e piccoli attrezzi favorirà poi il potenziamento muscolare, l'aumento della capacità aerobica e il calo ponderale, preparando così persone

PDTA per l'attività fisica nella persona con diabete

gravemente obese e sarcopeniche a svolgere regolare attività aerobica.

PERCORSO EDUCAZIONALE

Al fine di garantire la sicurezza della pratica dell'esercizio fisico e la performance nel paziente insulino-dipendente è utile implementare le conoscenze relative a fisiologia e fisiopatologia dell'esercizio fisico. Conoscere le basi fisiologiche e fisiopatologiche assieme alle indicazioni relative a modifiche di terapia e assunzione di CHO rende infatti capace il paziente di contestualizzare consapevolmente le decisioni assunte nella pratica quotidiana.

A. Implementazione delle conoscenze fisiologiche e fisiopatologiche

In condizioni fisiologiche quando si inizia un esercizio o un'attività fisica i livelli circolanti di insulina si riducono e contemporaneamente aumentano i livelli di glucagone. Tali modifiche ormonali favoriscono la glicogenolisi a livello epatico e muscolare e l'aumento di disponibilità di acidi grassi circolanti. Contemporaneamente il muscolo diventa più sensibile all'insulina, ovvero al legame dell'insulina con il suo recettore ed i canali del glucosio favoriscono un maggior ingresso di molecole di glucosio rispetto a quanto avviene in condizioni di riposo. Questa modificazione favorisce l'utilizzo di substrati a livello muscolare in funzione dell'attività in corso (Figura 2).

Nel DMT1, per l'assenza degli automatismi di regolazione dei livelli di insulina, si possono verificare due condizioni.

Eccesso di insulina. Tale condizione si verifica tipicamente nelle prime 2-3 ore dopo l'iniezione del bolo preprandiale ma, se l'esercizio non è lieve, un eccesso relativo di insulina può realizzarsi anche lontano dal pasto. Questo blocca sia la liberazione di glucosio dal glicogeno epatico e muscolare sia l'utilizzo dei grassi, provocando così un calo sostanzioso dei livelli di glucosio circolante (Figura 3).

Difetto di insulina. Tale condizione si può verificare più facilmente oltre le 4 ore dal bolo preprandiale, quando ormai si è esaurita l'azione dell'insulina e nelle tarde ore serali quando il basale della sera precedente è nella fase di "coda" funzionalmente poco efficace (Figura 4). Ciò comporta sia la liberazione di glucosio in circolo dai depositi epatici e muscolari di glicogeno per opera del glucagone e degli ormoni controregolatori sia

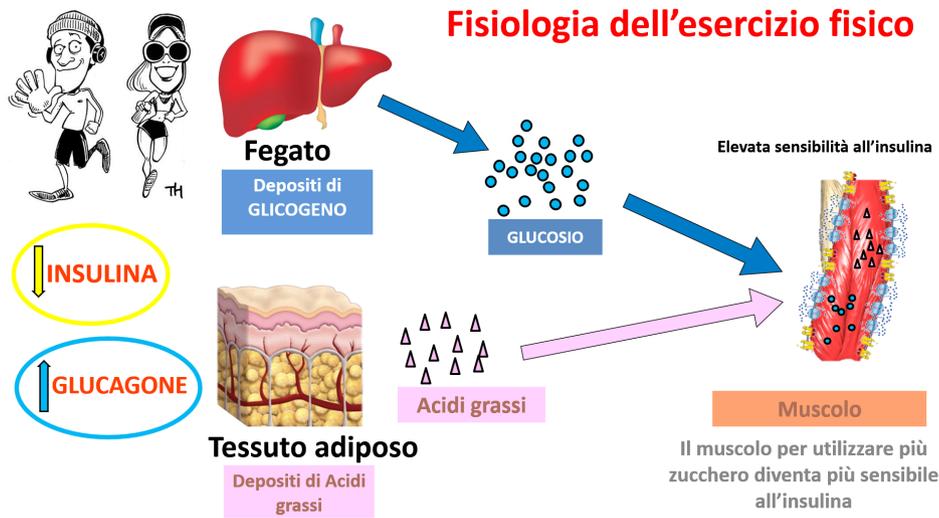


Figura 2 | Adattamento funzionale fondamentale delle insule pancreatiche e del metabolismo glicidico e lipidico all'esercizio fisico.

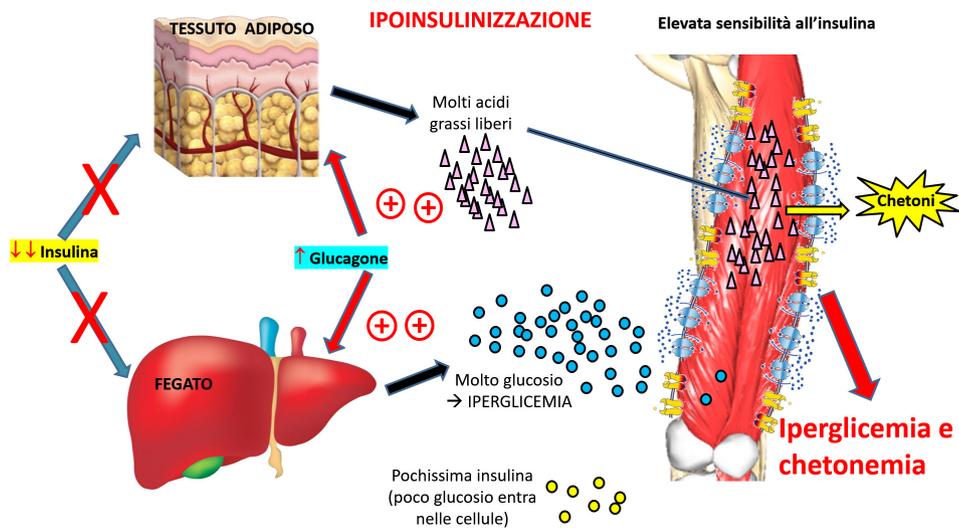


Figura 3 | Effetto deleterio dell'eccesso di insulina nel DMT1 in corso di esercizio fisico.

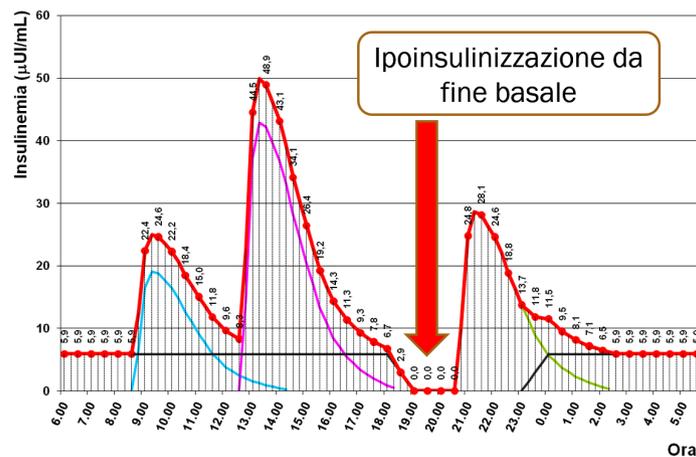


Figura 4 | Modificazioni del profilo insulinemico nel soggetto con DMT1 in rapporto alla terapia⁽²⁸⁾.

l'impossibilità dell'utilizzo muscolare di glucosio legata anche alla contemporanea competizione da parte degli acidi grassi (Figura 5).

B. Caratteristiche differenziali dell'esercizio che condizionano la gestione del DM

Tipo di esercizio ed effetti sulla glicemia

EF aerobico. Di resistenza, di lunga durata (anche oltre le 4 ore), in cui l'utilizzo completo dell'ossigeno comporta un prevedibile e graduale consumo di acidi grassi e del glucosio derivante sia dalla disponibilità diretta a livello tissutale e circolante sia dalle riserve di glicogeno muscolare ed epatico (camminata, jogging, corsa, pedalata, nuoto et similia). L'effetto metabolico più evidente è la riduzione progressiva della glicemia ed il dispendio energetico può essere molto elevato, pari cioè a migliaia di calorie.

EF anaerobico. Di potenza o contro resistenza, che comporta l'utilizzo di substrati in assenza di ossigeno (potenziamento muscolare, scatti di breve durata e grande intensità).

L'esercizio fisico anaerobico si distingue a sua volta in:

- **anaerobico alattacido**, caratterizzato da brevissima durata (10-20 secondi), come nel caso dei salti, dei lanci, del sollevamento pesi, della corsa dei 100 m et similia, dal basso dispendio energetico e dall'utilizzo del "carburante" di deposito: ATP e fosfo-creatina. Comporta notevoli

sollecitazioni al sistema cardio-vascolare ma un effetto neutro sulla glicemia anche se è possibile riscontrare picchi iperglicemici dovuti allo stress della gara o all'impegno fisico e mentale del singolo momento.

- **anaerobico lattacido** caratterizzato da una durata breve (1-5 minuti, come nel caso della corsa piana di 400-800 m, della corsa ad ostacoli o delle fasi anaerobiche degli sport di squadra) e dalla produzione di acido lattico dalla combustione incompleta del glucosio disponibile e di quello derivante dalla glicogenolisi. L'effetto metabolico tipico è l'iperglicemia da stress a fine sessione ma sono possibili anche ipoglicemie tardive post-esercizio legate al recupero spontaneo (non insulino-mediato) del glicogeno eventualmente consumato in misura massiva. Comporta discrete sollecitazioni cardio-vascolari.

Quanto appena esposto viene sintetizzato nella figura 6, ove l'andamento glicemico (glucose trends) viene rapportato all'intensità di lavoro (work rate).

Saper distinguere il tipo di esercizio da compiere e i possibili effetti glicemici è fondamentale per decidere cosa fare per mantenersi in un ambito di piena sicurezza.

Intensità dell'esercizio e consumo di glucosio

Conoscere l'intensità dell'esercizio che si sta per affrontare è fondamentale perché questa influenza il

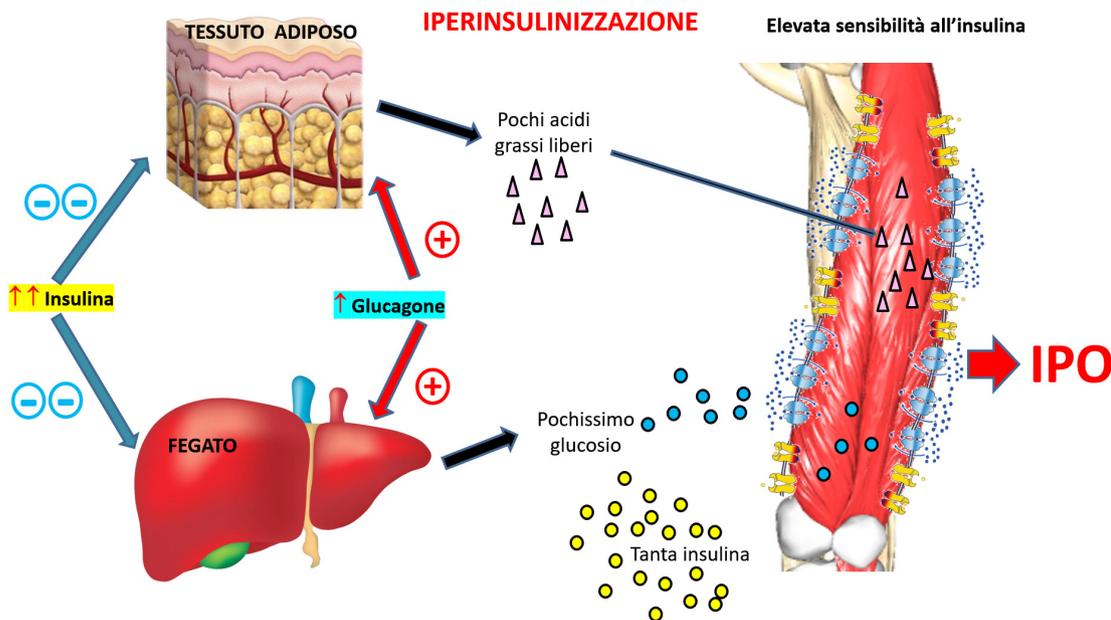


Figura 5 | Effetto deleterio della carenza di insulina nel DMT1 in corso di esercizio fisico.

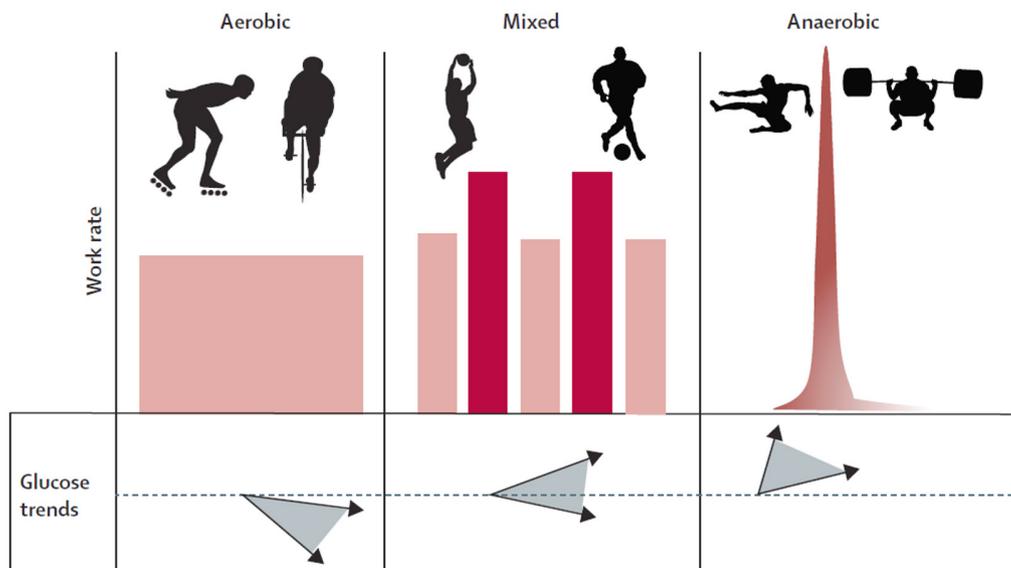


Figura 6 | Differenze nell'andamento glicemico (glucose trends) in rapporto all'intensità di lavoro (work rate) in tre tipi fondamentali di esercizio fisico: aerobico o di resistenza (Aerobic), misto (Mixed) e anaerobico o di potenza (Anaerobic)⁽²⁹⁾.

tipo e la quantità dei substrati metabolici utilizzati. Ad intensità basse di esercizio, tipiche di una blanda passeggiata, infatti, vengono utilizzati prevalentemente i grassi e quindi il rischio di ipoglicemia è molto basso, mentre l'utilizzo di glucosio aumenta a mano a mano che lo sforzo si intensifica. Chi svolge EF regolarmente, però, ha bisogno di stabilire sin dall'inizio il consumo atteso di CHO per prevedere con sufficiente approssimazione sia l'entità del calo glicemico atteso in corso di esercizio sia la quantità di glucosio necessaria ad evitare l'ipoglicemia tardiva legata al reintegro spontaneo del glicogeno consumato. Già dagli anni '80 è noto il rapporto fra intensità dell'EF e percentuale relativa di consumo dei vari

substrati energetici e calcoli sofisticati consentono di stabilire con precisione quanti CHO vengono utilizzati ad una certa percentuale di consumo di ossigeno misurata con apposita strumentazione (Figura 7). In base al solo rilievo della frequenza cardiaca (FC), però, si può stimare con sufficiente approssimazione l'intensità dell'EF utilizzando la **formula di Karvonen (non applicabile in caso di uso di b-bloccanti)**, relativa alla FC di riserva o massima (MHR), pari a $220 - \text{età} - \text{FC a riposo}$:

$$\text{FC calcolata in base alla formula di Karvonen} = \% \text{MHR} + \text{FC a riposo}$$

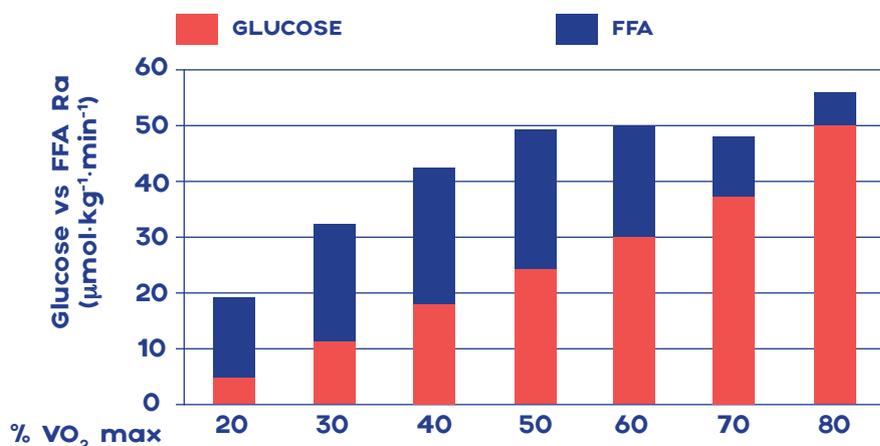


Figura 7 | Utilizzo relativo di glucosio e acidi grassi liberi (FFA) in rapporto al massimo consumo di ossigeno (adattata da Brooks et al.⁽³⁰⁾).

- il 40% delle calorie sono fornite dai CHO per una FC del 50% in base alla formula di Karvonen
- il 50% delle calorie sono fornite dai CHO per una FC del 60% in base alla formula di Karvonen
- il 60% delle calorie sono fornite dai CHO per una FC del 70% in base alla formula di Karvonen
- il 70% delle calorie sono fornite dai CHO per una FC dell'80% in base alla formula di Karvonen

Ad esempio, per una persona di 50 anni con FC a riposo 60 b/min, la formula di Karvonen genererà un valore di FC di riserva pari a $220 - 50 - 60 = 110$ b/min.

Per rimanere entro una percentuale del 70% in base alla formula di Karvonen, si calcola il 70% di 110, ossia 77. Aggiungendo a 77 la frequenza basale, ossia 60, si ottiene 137. Lavorando a 137 b/min quella persona sa di mantenersi al 70% della propria frequenza massima teorica.

Per chi ha il diabete è molto importante conoscere la percentuale del consumo energetico di un certo esercizio fornita dai CHO a una certa intensità. Lo schema in testa alla pagina quantifica il dato.

Durata dell'EF

Durante esercizio fisico protratto l'utilizzo di glucosio si riduce nel tempo: in particolare, intorno alla seconda ora aumenta l'utilizzo di grassi rispetto a quello del glucosio (Figura 8).

Per adattare al meglio l'assunzione di carboidrati occorre:

- ricordare che in corso di EF di lunga durata l'utilizzo dei CHO si riduce ed aumenta quello dei grassi
- realizzare un attento automonitoraggio glicemico con particolare attenzione ai valori ottenuti:

- mezz'ora/un'ora prima dell'esercizio,
- all'inizio dell'esercizio,
- mezz'ora dopo l'inizio dell'esercizio,
- ogni ora dopo l'inizio dell'esercizio in caso di sessioni protratte.

Grado di allenamento

L'allenamento permette di favorire l'utilizzo dei grassi durante l'esercizio, riducendo così il rischio di ipoglicemia: i soggetti allenati sono quindi più protetti nei confronti dell'ipoglicemia durante EF. Studi eseguiti negli anni '90 hanno mostrato come già dopo 10 settimane di allenamento si riduca l'utilizzo di glucosio⁽³¹⁾.

C. Glicemia pre-esercizio

Al fine di favorire un'adeguata funzionalità muscolare è necessario iniziare la sessione di esercizio aerobico con una glicemia lievemente superiore alla norma (120-180 mg/dL) per evitare il rischio di ipoglicemia (Tabella 3), mentre, nel caso di un esercizio anaerobico, che provoca più spesso un incremento che non una diminuzione dei livelli circolanti di glucosio, in genere è preferibile iniziare la sessione ad una glicemia ottimale (90-120 mg/dL).

La glicemia capillare va verificata subito prima e mezz'ora/un'ora prima dell'inizio dell'esercizio per individuare l'andamento glicemico che precede l'esercizio (stabile, in salita o in rialzo).

In merito alla figura 9, relativa al PDTA per il DMT1 e il DMT2 insulinottrattato, si rendono opportune alcune esplicazioni.

La maggior parte delle scelte riportate nello schema del PDTA del DMT1 sono sovrapponibili a quanto già discusso in rapporto al DMT2.

Nel DMT1, però, la mancanza di un meccanismo autonomo di adattamento della secrezione insulinica alle esigenze del momento impone al diabetologo e, soprattutto, al paziente da questi opportunamente educato, la conoscenza dei principi fondamentali alla base delle modifiche da attuare sia alla terapia farmacologica sia all'apporto di carboidrati.

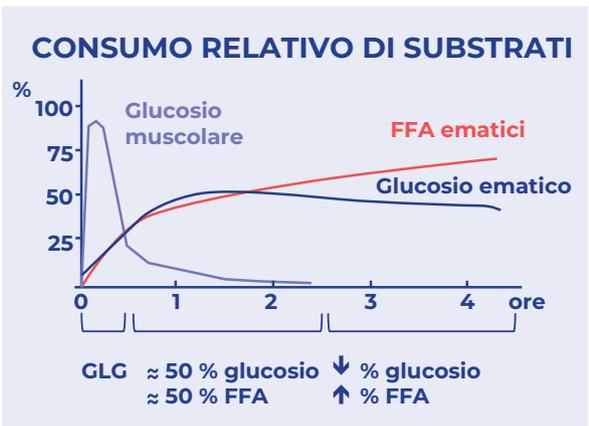


Figura 8 | Consumo relativo di glicogeno (GLG), glucosio e acidi grassi liberi (FFA) circolanti.

Tabella 3 | Rapporto fra glicemia iniziale e prestazione fisica.

GLICEMIA (MG/DL)	EFFETTO METABOLICO	SENSAZIONE	PRESTAZIONE
< 100	glucosio insufficiente a fornire energia a muscolo e cervello	stanchezza	scarsa
100-180	adeguato apporto energetico	benessere	ottimale
180-250	difficoltà del glucosio a penetrare nelle cellule	variabile	ridotta
> 250	notevole difficoltà del glucosio a penetrare nelle cellule	stanchezza anche per sforzi modesti	scadente
> 250 + chetosi	estrema difficoltà del glucosio a penetrare nelle cellule ed iperglicemia ingravescente	profonda stanchezza, cefalea, crampi muscolari	del tutto compromessa

SELEZIONE DELLE PERSONE CON DMT1

Introdurre le persone con DMT1 in un PDTA all'EF è più agevole per la naturale propensione al movimento dimostrata dai giovani, che rappresentano la gran parte della classe esaminata.

Sin dal 1988 emerge chiara anche per il DMT1 l'opportunità di una valutazione del RCV in presenza di complicanze croniche micro-angiopatiche rilevanti (retinopatia proliferante, nefropatia, neuropatia periferica o, peggio, autonoma) e/o di Sindrome Metabolica (SM)⁽³²⁻³⁵⁾. Le prime, infatti, presentano una forte associazione a fenomeni macro-angiopatici⁽³³⁾, mentre la seconda è un marker riconosciuto di RCV⁽³⁶⁾. La prevalenza della SM è fortemente aumentata anche nella popolazione giovanile⁽³⁷⁾ ponendo spesso nel medico di famiglia iniziali dubbi sulla diagnosi di DMT1 per l'abitudine acquisita da anni di associare il concetto di DMT1 alla magrezza. In assenza di indicazioni precise in merito, per garantire maggiore sicurezza ai soggetti con DMT1, nella valutazione del rischio cardiovascolare suggeriamo di prendere in esame anamnesi e fenotipo.

In quest'ottica un soggetto di età inferiore ai 30 anni, in trattamento intensivo e con durata di malattia inferiore ai 10 anni - di per sé associati a bassa incidenza di complicanze croniche⁽³⁸⁻⁴⁰⁾ - ed esente sia da sintomi e segni di cardio-vasculopatia sia da complicanze micro-angiopatiche dovrebbe continuare ad essere coinvolto o essere inserito ex novo in un'attività sportiva. Quest'ultima, infatti, rappresenta di per sé un fattore motivazionale determinante per un autocontrollo glicemico valido e responsabile e garantisce un'aderenza duratura agli schemi di adeguamento di alimentazione e insulina faticosamente acquisiti in collaborazione con il team diabetologico^(41,42).

PERSONALIZZAZIONE DELLE

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

REGOLE DI BASE NELLA GESTIONE DELLA TERAPIA E DELL'INGESTIONE DI CHO DURANTE L'ESERCIZIO NEL DMT1

Modifiche della terapia

Le strategie atte a ridurre l'ipoglicemia indotta dall'esercizio nel DMT1 sono fondamentalmente due:

- riduzione del grado d'insulinizzazione con un intervento sui boli, sul basale o su entrambi i fattori;
- apporto di carboidrati.

Si tenga presente soprattutto che nei primi 30 minuti di EF la fonte principale di carboidrati (4/5 del fabbisogno) è rappresentata dal glicogeno muscolare, successivamente dal glucosio circolante.

I principali fattori utili alle scelte decisionali sono i seguenti:

- il livello di insulinizzazione in atto
- l'intensità dell'esercizio previsto.

Livello di insulinizzazione

In caso di esercizio fisico iniziato poco dopo la somministrazione di un bolo, dati gli elevati livelli di insulinemia con inibizione della glicogenolisi, per evitare l'ipoglicemia occorre assumere CHO a rapido assorbimento in misura proporzionale alla dose insulinica somministrata secondo le raccomandazioni riportate nella tabella 4, alle quali va aggiunta l'eventuale riduzione della dose al pasto successivo.

Lo svantaggio di tale metodo è rappresentato dall'inevitabile innalzamento dei livelli glicemici iniziali legati alla riduzione della quota insulinica erogata. Per garantire invece un livello glicemico accettabile e al tempo stesso evitare il rischio di ipoglicemia, è

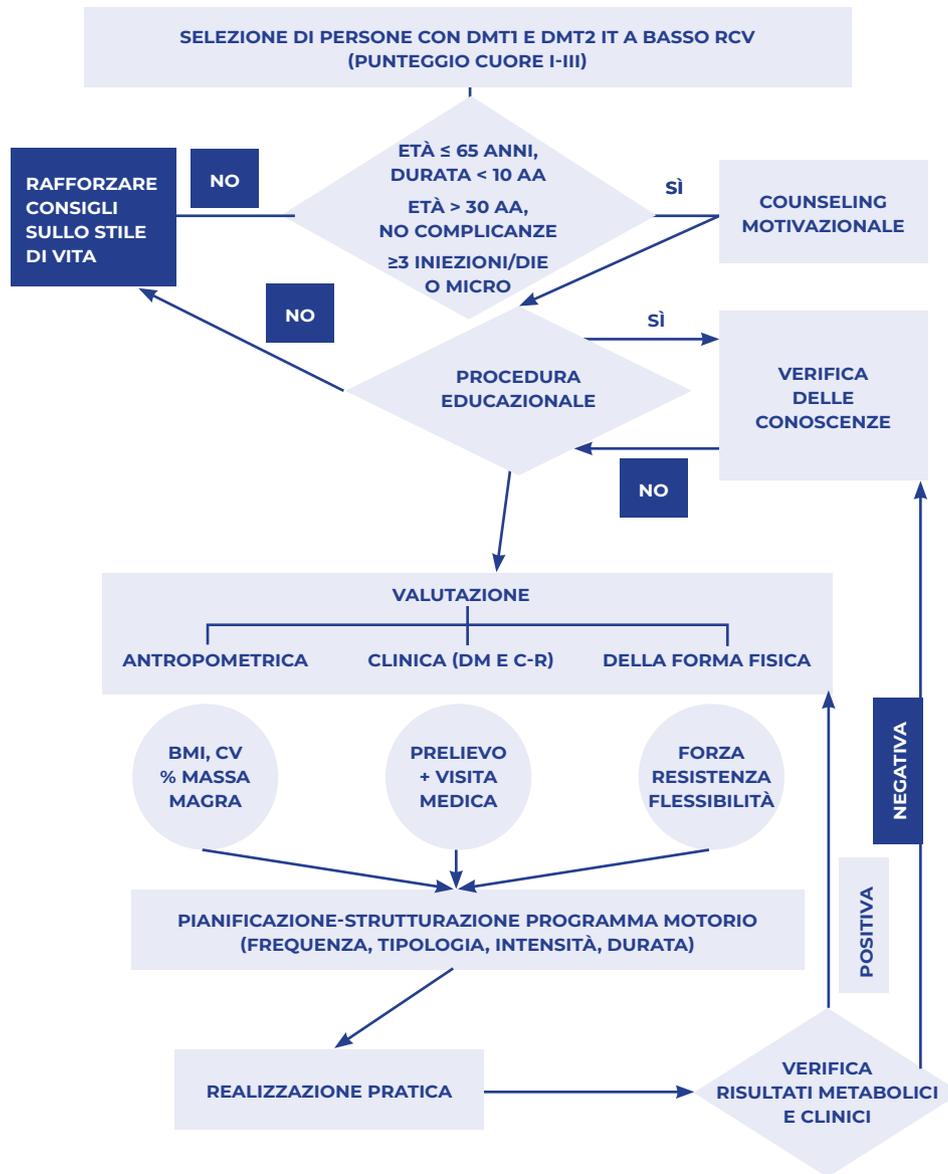


Figura 9 | PDTA del DMT1 e del DMT2 insulinottrattato (IT). RCV: Rischio cardiovascolare in base alle carte relative al progetto CUORE(21); ETS : Educazione Terapeutica Strutturata; C-R: Cardio-Respiratoria; BMI:Body Mass Index; CV: Circonferenza Vita.

Tabella 4 | Modificazioni del bolo in rapporto ad intensità e durata dell'esercizio previsto.

INTENSITÀ	DURATA	
	30'	60'
LIEVE (≈ 25% VO2MAX)	ridurre il bolo del 25%	ridurre il bolo del 50%
MODERATA (≈ 50% VO2MAX)	ridurre il bolo del 50%	ridurre il bolo del 75%
ELEVATA (≈ 75% VO2MAX)	ridurre il bolo del 75%	evitare il bolo

stato elaborato e pubblicato l'ECRES, un sistema tuttora in corso di ulteriore validazione che si prefigge di prevedere con precisione la quota di CHO da assumere per prevenire l'ipoglicemia ad un'intensità di EF e con un livello di insulinizzazione specifici di un particolare soggetto^(43,44).

Una semplificazione del metodo prevede l'avvio dell'esercizio 2h dopo aver consumato un pasto contenente la metà dei CHO abituali con un bolo di insulina anch'esso dimezzato e assumendo al momento la restante metà dei CHO senza ulteriore bolo insulinico per approfittare dell'aumentata sensibilità insulinica indotta dall'EF.

Modifiche della dose dell'insulina basale

Se l'esercizio fisico inizia lontano dai pasti e l'intensità e la durata dell'esercizio sono bassi la quota di CHO da assumere sarà minima o nulla. Qualora si utilizzi il microinfusore è possibile mimare quanto accade nel soggetto sano riducendo la velocità di erogazione secondo raccomandazioni basate sull'esperienza di molti ma su pochi dati di letteratura per cui, in relazione all'intensità dell'esercizio, 45-60 min prima dell'inizio attività occorre ridurre la velocità di infusione (Figure 10 e 11) delle seguenti percentuali:

- 25 % per un'intensità leggera,
- 50 % per un'intensità moderata,
- 75 % per un'intensità elevata.

Occorre comunque tenere presente che è sempre utile un'integrazione iniziale di CHO perché nella prima mezz'ora di un esercizio di intensità medio-elevata il rischio ipoglicemico resta elevato per l'inibizione della glicogenolisi muscolare da parte di un temporaneo aumento dei livelli circolanti di insulina di per sé in grado di ridurre la glicemia di circa 70 mg/dL⁽⁴⁵⁾.

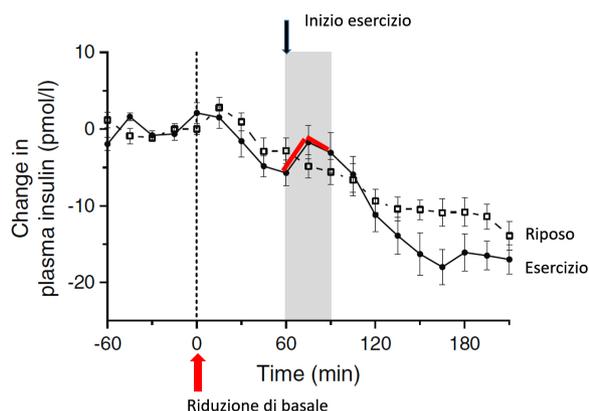


Figura 10 | Dimostrazione della necessità di ridurre la velocità di infusione dell'insulina nel microinfusore almeno un'ora prima della sessione di EF⁽⁴⁵⁾.

Se non è possibile ridurre la quota basale e si deve affrontare una sessione protratta di EF, la raccomandazione più accreditata – e supportata anche dall'ADA – è di assumere 15-30 g di CHO per ogni 30 minuti di EF con intervalli non superiori all'ora. Se invece l'insulina basale è stata ridotta adeguatamente, la quota di CHO da assumere può essere davvero minima.

RISCHIO DI IPOGLICEMIA NOTTURNA

Nelle ore successive all'esercizio la sensibilità insulinica è aumentata e inoltre, in modo spontaneo e in misura insulino-indipendente, il muscolo ripristina le scorte di glicogeno esaurite ricorrendo al glucosio esogeno. Sono disponibili tabelle o formule (a cui ricorrono alcune applicazioni per il cellulare) che consentono di stimare il consumo calorico dell'attività svolta e di calcolare la quota energetica di esso proveniente dai CHO in base all'intensità di lavoro. Poiché 1 g di CHO fornisce 4 Kcal, dividendo per 4 il contributo in CHO alla spesa calorica, è possibile calcolare i grammi di CHO consumati e quindi da reintegrare nel corso dei 2-3 pasti successivi dopo aver sottratto la quantità eventualmente assunta nella fase di attività. In virtù dell'aumentata sensibilità insulinica e alla deplezione di scorte può essere inoltre necessario ridurre l'insulina del pasto successivo e/o anche della quota basale notturna del 20-50%. La tabella 5 riporta uno schema che aiuta un paziente poco esperto ad adattare facilmente – anche se in modo approssimativo – i boli pre-prandiali; saranno probabilmente necessarie successive modifiche utili a perfezionare la metodica di approccio al compenso metabolico in rapporto alle condizioni individuali.

PRATICA E VERIFICA

La verifica dei risultati è parte integrante sia di questo, come di qualsiasi PDTA e al tempo stesso aiuta a prevenire i casi di drop-out. In generale, comunque, la letteratura è molto promettente sul ruolo dell'educazione terapeutica in ambito di stile di vita^(46,47) e noi stessi, nei molti campi scuola dedicati sia a giovani che ad adulti con DM, constatiamo che la stessa pratica di gruppo dell'EF è un fattore di motivazione e di verifica sul campo dei progressi raggiunti. Il nodo centrale della verifica non può prescindere da un'attenta programmazione, che ovviamente spetta al team diabetologico integrato dalla figura LM67, ma, perché sia realmente efficace e garantisca risultati duraturi nel tempo, si basa soprattutto su una costante valutazione dei progressi funzionali operata

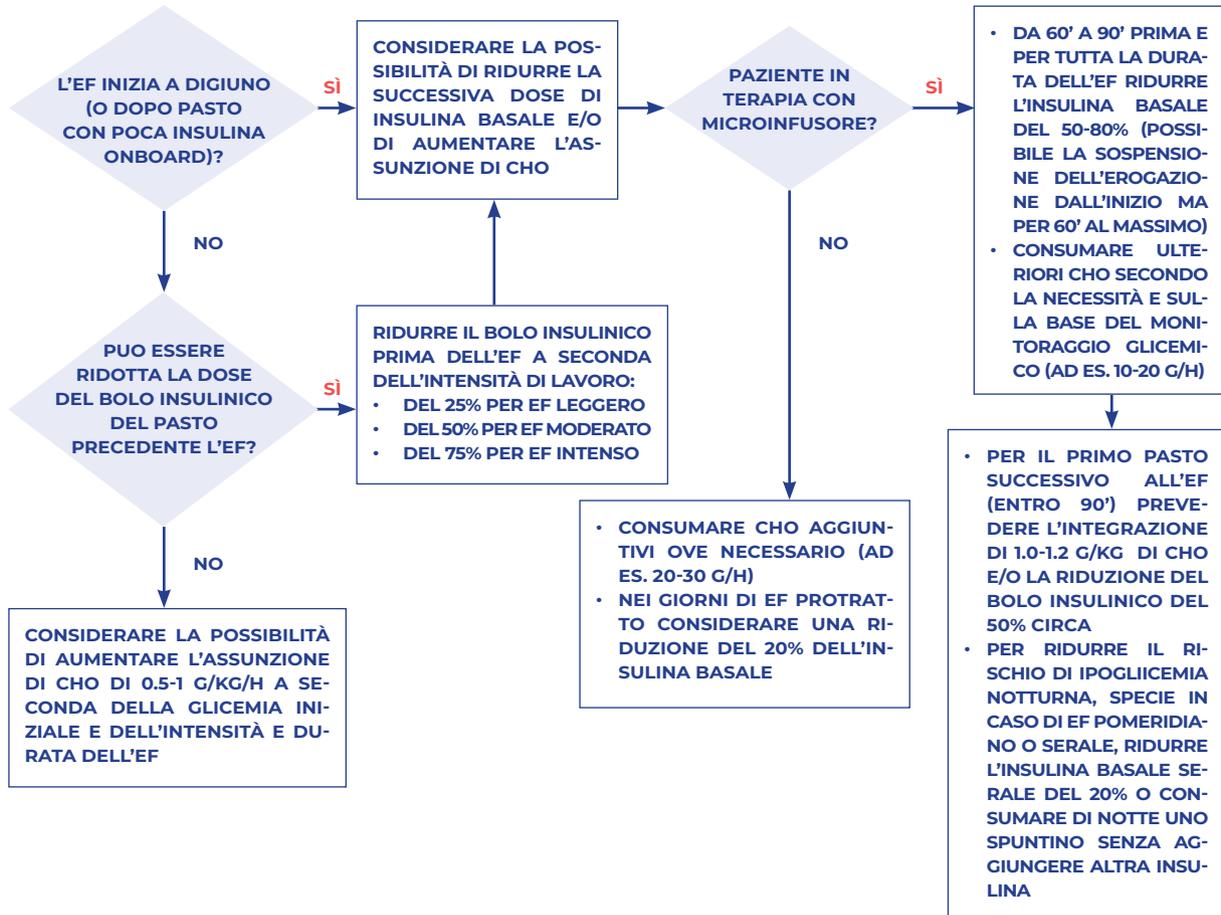


Figura 11 | Algoritmo decisionale per le modiche terapeutiche da attuare per gestire l'attività fisica nel DMT1.

non solo dall'esterno ma soprattutto da parte della stessa persona con DM secondo lo schema riportato nella tabella 6.

Percorso educativo. Premesso che un esercizio svolto a digiuno al mattino con intensità medio/bassa utilizza preferenzialmente i grassi e quindi non espone a rischio significativo di ipoglicemia, è fondamentale richiamare alla mente gli elementi essenziali di fisiologia utili a svolgere EF in sicurezza:

- grado di insulinizzazione al momento dell'EF
- scelte da operare in rapporto ai livelli glicemici iniziali.

Grado di insulinizzazione. In corso di esercizio fisico si assiste fisiologicamente a una sensibilizzazione dei muscoli all'azione dell'insulina con conseguente miglior utilizzazione di glucosio e riduzione compensatoria dei livelli di insulina circolanti.

INNOVAZIONI TECNOLOGICHE ED ESERCIZIO FISICO

Qualora infine si disponga di sistemi di monitoraggio continuo della glicemia esistono algoritmi che suggeriscono la quota di CHO da assumere in base al valore glicemico e alle frecce di tendenza. La possibilità di usufruire oggi di sistemi di monitoraggio continuo della glicemia rende infatti più sicura e pratica la gestione dell'esercizio fisico nel DMT1.

In studi recenti, quelli disponibili hanno dimostrato una buona affidabilità anche durante l'attività aerobica ed anaerobica mentre un'applicazione per smartphone della metodica di calcolo basata su ECRES promette di offrire ulteriori spunti utili all'ottimizzazione e semplificazione degli adattamenti necessari in ordine ad alimentazione ed apporto insulinico⁽⁴⁸⁾.

Recentemente, in base a uno studio condotto utilizzando un sistema integrato di gestione sensore

Tabella 5 | Sintesi delle più tipiche strategie di adattamento da adottare per gestire l'attività fisica nel DMT1.

STRATEGIA	VANTAGGI	SVANTAGGI
Riduzioni del bolo pre-esercizio (quando l'esercizio si svolge dopo 90-120 minuti del bolo)	Riduce il bisogno di CHO, riduce l'ipoglicemia durante esercizio. Effetti positivi per la gestione del peso	Richiede programmazione dell'esercizio, non utile per esercizio non programmato o lontano dai pasti comporta glicemia pre-esercizio elevata
Aggiustamento pre e durante esercizio della basale (per i pazienti in CSII)	Come sopra	Richiede programmazione dell'esercizio poiché gli aggiustamenti di basale devono essere attuati 60 minuti prima dell'esercizio
Riduzione della basale post-esercizio (possibile in MDI e i CSII)	Riduce l'ipoglicemia notturna	Può causare elevata glicemia a digiuno
Assunzioni di CHO durante esercizio	Da usare in caso di esercizio non pianificato e prolungato	Controproducente se l'esercizio è proposto per il controllo del peso non praticabile in tutti gli sport può causare disturbi gastrointestinali
Sprint pre o post-esercizio	Riduce l'ipo immediata ost-esercizio (miglior effetto se svolto prima)	Effetto limitato a esercizi breve o meno intensi, non riduce l'ipo durante esercizio
Introduzione di caffeina pre esercizio (0,6 mg/kg)	Riduce l'ipo durante e dopo esercizio, riduce il bisogno di CHO	Possibile alterazione del controllo motorio e interferenze con il riposo e sonno

sottocutaneo-microinfusore in grado di prevedere le crisi ipoglicemiche, è stato proposto un algoritmo che qui riportiamo in figura 12 liberamente riadattato come indicazione di massima sulla quantità di CHO semplici da assumere in base alle frecce di tendenza del sensore⁽⁴⁹⁾.

CONCLUSIONI

L'argomento dell'esercizio fisico nel DM è molto vasto ed è stato sempre affrontato con estrema pruden-

za anche da illustri autorità in ambito diabetologico internazionale, come testimonia il fatto che alla forte raccomandazione di svolgere attività fisica regolare si associa il consiglio di attenersi alla tipica strategia individuale dei "tentativi ed errori"⁽²⁾.

In un momento in cui è sempre più evidente la necessità di elaborare e mettere a disposizione delle persone con DM percorsi ben strutturati e realizzabili basati sulle prove, come membri di team specialistici da anni impegnati nella realizzazione di corsi pratici e campi scuola dedicati all'educazione terapeutica all'EF consapevole per i pazienti afferenti ai nostri

Tabella 6 | Schema di programmazione dell'esercizio e verifica dei risultati.

INFORMAZIONI NECESSARIE	RISPOSTE	COSA MI ASPETTO	COSA FACCIO
tipo di esercizio			
insulinizzazione			
intensità			
glicemia iniziale			
allenamento			
durata			

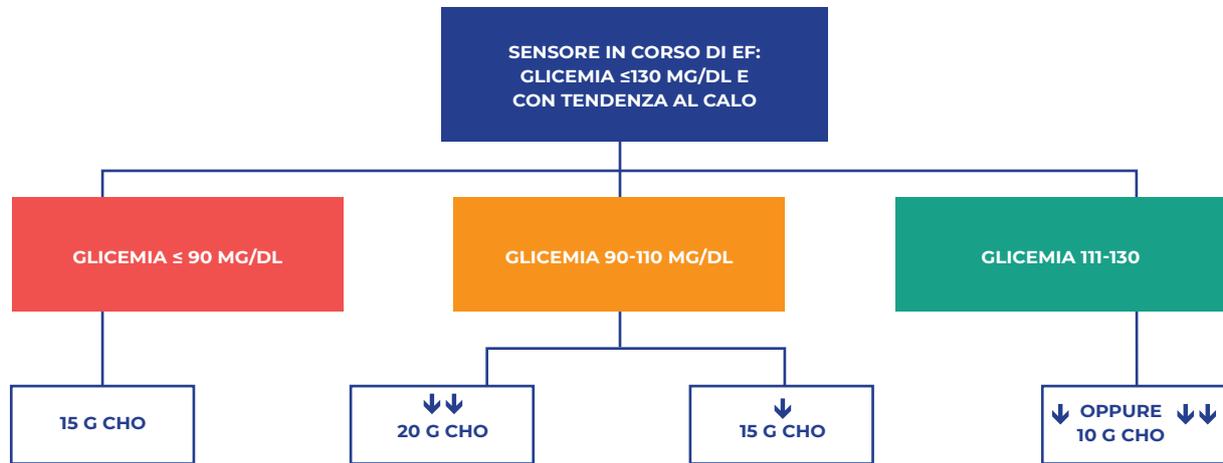


Figura 12 | Schema dei possibili adattamenti in tema di assunzione di CHO semplici in rapporto alle frecce di tendenza del glucosio sottocutaneo segnalate dal sensore.

centri diabetologici, abbiamo ritenuto che fosse ormai giunto il momento di proporre un percorso diagnostico terapeutico assistenziale dedicato e distinto per modalità di trattamento (insulina ed ipoglicemizzanti).

Nell'affrontare questa sfida siamo stati pienamente consapevoli sin dall'inizio delle difficoltà legate al tentativo di sistematizzare un argomento estremamente complesso e quasi omogeneizzare realtà influenzate da esigenze e caratteristiche fisiopatologiche individuali. Del resto il tempo è ormai maturo anche a livello politico per affrontare in modo ampio ed organico la prevenzione primaria e secondaria della malattie croniche e in primis del diabete⁽⁵⁰⁾. Speriamo pertanto che i percorsi da noi proposti, per quanto di per se stessi perfettibili e soprattutto suscettibili di adattamenti dinamici alla continua evoluzione della scienza, possano contribuire ad avvicinare un numero sempre crescente non solo di pazienti ma anche e soprattutto di colleghi all'EF in modo che le raccomandazioni teoriche sempre sottolineate a intervalli regolari dalle linee guida nazionali ed internazionali trovino adeguata realizzazione nella pratica clinica quotidiana per un miglioramento della qualità di vita e della prognosi cardiovascolare di strati sempre più vasti della nostra popolazione.

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano i componenti del GAF Daniela Antenucci, Sara Colarusso, Gaetano Leto, Gianpaolo Magro, Mario Manunta e Paolo Moghetti per il significativo contributo scientifico e di esperienza sul

campo al quale in più punti gli autori hanno fatto ricorso nella elaborazione del presente documento. Per ulteriori approfondimenti consultare: STANDARD ITALIANI PER LA CURA DEL DIABETE 2018⁽¹⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. <http://aemmedi.it/standard-di-cura/> Ultimo accesso 9/6/2018.
2. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, Horton ES, Castorino K, Tate DF. Physical Activity/ Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 39:2065-79, 2016.
3. Morrato EH, Hill JO, Wyatt HR, Ghushchyan V, Sullivan PW. Physical activity in US adults with diabetes and at risk for developing diabetes. *Diabetes care* 30:203-9, 2007.
4. Cooper AJ, Brage S, Ekelund U, Wareham NJ, Griffin SJ, Simmons RK. Association between objectively assessed sedentary time and physical activity with metabolic risk factors among people with recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetologia* 57:73-82, 2014.
5. Colak TK, Acar G, Dereli EE, Özgül B, Demirbüken I, Alkaç Ç, Polat MG. Association between the physical activity level and the quality of life of patients with type 2 diabetes mellitus, *J PhysTher Sci* 28:142-7, 2016.
6. Casals-Vazquez C, Suárez-Cadenas E, EstébanezCarvajal FM, Aguilar Trujillo MP, Jiménez Arcos MM, Vázquez Sánchez M. Relationship between quality of life, physical activity, nutrition, glycemic control and sarcopenia in older adults with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Hosp* 34:1198-204, 2017.
7. Awotidebe TO, Adedoyin RA, Oke KI, Ativie RN, Opiyo R, Ikujeiyisi EO, Ikem RT, Afolabi MA. Relationship between functional capacity and health-related quality of life of patients with type-2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr* 11:1-5, 2017.
8. Madden KM. Evidence for the benefit of exercise therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 6:233-9, 2013.

9. Zanuso S, Balducci S, Jimenez A. Physical Activity, a key factor to quality of life in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Res Rev* 25(Suppl 1):S24-S28, 2009.
10. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, De Feo P, Cavallo S, Cardelli P, Fallucca S, Alessi E, Fallucca F, Pugliese G; for the Italian Diabetes Exercise Study (IDES) Investigators. Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus – A randomized controlled trial: The Italian diabetes and Exercise Study (IDES). *Arch Intern Med* 170:1794-803, 2010.
11. Church TS, Cheng YJ, Earnest CP, Barlow CE, Gibbons LW, Priest EL, Blair SN. Exercise capacity and body composition as predictors of mortality among men with diabetes. *Diabetes Care* 27:83-8, 2014.
12. Chudyk A., Petrella RJ. Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes- a meta analysis. *Diabetes Care* 34:1228-37, 2011.
13. Sigal RJ, Kenny GP. New evidence for the value of supervised exercise training in type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 170:1790-1, 2010.
14. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, Chasan-Taber L, Albright AL, Braun B; ; American College of Sports Medicine; American Diabetes Association. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. *Diabetes Care* 33:2692-6, 2010.
15. Reid RD, Tulloch HE, Sigal RJ, Kenny GP, Fortier M, McDonnell L, Wells GA, Boulé NG, Phillips P, Coyle D. Effects of aerobic exercise, resistance exercise or both, on patient-reported health status and well-being in type 2 diabetes mellitus: a randomised trial. *Diabetologia* 53:632-40, 2010.
16. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M, Reid RD, Tulloch H, Coyle D, Phillips P, Jennings A, Jaffey J. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 147:357-69, 2007.
17. SÉN Méchal M, Johannsen NM, Swift DL, Earnest CP, Lavie CJ, Blair SN, Church TS. Association between Changes in Muscle Quality with Exercise Training and Changes in Cardiorespiratory Fitness Measures in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus: Results from the HART-D Study. *PLoS One* 10(8): e0135057. Published online 2015 Aug 7. doi: 10.1371/journal.pone.0135057, 2015.
18. Boulé NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, Sigal RJ. Metanalysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 46:1071-81, 2003.
19. Joseph A-M, Adhietty PJ, Leeuwenburgh C. Beneficial effects of exercise on age-related mitochondrial dysfunction and oxidative stress in skeletal muscle *J Physiol* 594:5105-23, 2016.
20. Umpierre D, Ribeiro PA, Schaan BD, RibeiroJP. Volume of supervised exercise training impacts glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review with meta-regression analysis. *Diabetologia* 56:242-51, 2013.
21. <http://www.cuore.iss.it/valutazione/carte.asp>. Ultimo accesso 10 giugno 2018.
22. Prochanska JO, Di Clemente CC. Transtheoretical Therapy: toward a more integrative model of change. *Am J Health Prom* 12: 11-2, 1982.
23. Corigliano G, Iazzetta N, Corigliano M, Strollo F. Blood glucose changes in diabetic children and adolescents engaged in most common sports activities. *Acta Biomed* 77(Suppl 1):26-33, 2006.
24. Jerums G, MacIsaac RJ. Diabetic nephropathy: How does exercise affect kidney disease in T1DM? *Nat Rev Endocrinol*. 11:324-5, 2015.
25. Salem MA. Is exercise a therapeutic tool for improvement of cardiovascular risk factors in adolescents with type 1 diabetes mellitus? A randomised controlled trial. *Diabetol Metab Syndr* 2:47, 2010.
26. Colberg SR, Castorino K, Jovanović L. Prescribing physical activity to prevent and manage gestational diabetes. *World J Diabetes* 4:256-62, 2013.
27. Thosar SS, Bielko SL, Mather KJ, Johnston JD, Wallace JP. Effect of prolonged sitting and breaks in sitting time on endothelial function. *Med Sci Sports Exerc* 47:843-9, 2015.
28. Francescato MP, Stel G, Stenner E, Geat M. Prolonged exercise in type 1 diabetes: performance of a customizable algorithm to estimate the carbohydrate supplements to minimize glycemic imbalances. *PLoS One* 2015 Apr 28;10(4):e0125220. doi: 10.1371/journal.pone.0125220. eCollection 2015.
29. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, Taplin CE, Adolfsson P, Lumb AN, Kowalski A, Rabasa-Lhoret R, McCrimmon RJ, Hume C, Annan F, Fournier PA, Graham C, Bode B, Galassetti P, Jones TW, Millán IS, Heise T, Peters AL, Petz A, Laffel LM. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5(5):377-390, 2017.
30. Brooks GA, Trimmer JK. Glucose kinetics during high-intensity exercise and the crossover concept. *J Appl Physiol* (1985) 80:1073-5, 1996.
31. Friedlander AL, Casazza GA, Horning MA, Huie MJ, Brooks GA. Training-induced alterations of glucose flux in men. *J Appl Physiol* (1985) 82:1360-9, 1997.
32. Brindisi MC, Bouilleta B, Vergès B, Halimi S. Cardiovascular complications in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 36:341-4, 2010.
33. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Witte DR, Stevens LK, Porta M, Fuller JH, for the EURODIAB Prospective Complications Study Group. Relationship Between Risk Factors and Mortality in Type 1 Diabetic Patients in Europe: The EURODIAB Prospective Complications Study (PCS). *Diabetes Care* 31:1360-6, 2008.
34. Gerson MC. Khoury JC, Hertzberg VS, Fischer EE, Scott RC. Prediction of coronary artery disease in a population of insulin-requiring diabetic patients: results of an 8-year follow-up study. *Am Heart J* 116:820-6, 1988.
35. Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, Leland OS, Busick EJ, Asmal AC, Rand LI, Christlieb AR, Bradley RF, Kahn CR. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile onset, insulin-independent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 59:750-5, 1987.
36. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. *Am J Med* 78:785-94, 1985.
37. Papakonstantinou E, Lambadiari V, Dimitriadis G, Zampelas A. Metabolic syndrome and cardiometabolic risk factors. *Curr Vasc Pharmacol* 11:858-79, 2013.

38. Pinhas-Hamiel O, Levek-Motola N, Kaidar K, Boyko V, Tisch E, Mazor-Aronovitch K, Graf-Barel C, Landau Z, Lerner-Geva L, Frumkin Ben-David R. Prevalence of overweight, obesity and metabolic syndrome components in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 31:76-84, 2015.
39. Panamonta N, Prathipanawatr T, Panamonta O. Factors influencing chronic diabetic complications in type 1 diabetes. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 43:1245-51, 2012.
40. Polak JF, Backlund JY, Cleary PA, Harrington AP, O'Leary DH, Lachin JM, Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. Progression of carotid artery intima-media thickness during 12 years in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study. *Diabetes* 60:607-13, 2011.
41. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group, Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, Backlund JY, Genuth S, Miller R, Orchard TJ. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med* 169:1307-16, 2009.
42. Lascar N, Kennedy A, Hancock B, Jenkins D, Andrews RC, Greenfield S, Narendran P. Attitudes and barriers to exercise in adults with type 1 diabetes (T1DM) and how best to address them: a qualitative study. *PLoS One*. 2014 Sep 19;9(9):e108019. doi: 10.1371/journal.pone.0108019. eCollection 2014.
43. Geat M, Stel G, Poser S, Driussi C, Stenner E, Francescato MP. Whole-body glucose oxidation rate during prolonged exercise in type 1 diabetic patients under usual life conditions. *Metabolism* 62(6):836-44, 2013.
44. Buoite Stella A, Assaloni R, Tonutti L, Manca E, Tortul C, Candido R, Francescato MP. Strategies used by Patients with Type 1 Diabetes to Avoid Hypoglycemia in a 24x1-Hour Marathon: Comparison with the Amounts of Carbohydrates Estimated by a Customizable Algorithm. *Can J Diabetes* 41(2):184-189, 2017.
45. McAuley SA, Horsburgh JC, Ward GM, La Gerche A, Gooley JL, Jenkins AJ, MacIsaac RJ, O'Neal DN. Insulin pump basal adjustment for exercise in type 1 diabetes: a randomised crossover study. *Diabetologia* 59(8):1636-44. 2016 doi: 10.1007/s00125-016-3981-9. Epub 2016 May 11
46. Rise MB, Pellerud A, Rygg LØ, Steinsbekk A. Making and maintaining lifestyle changes after participating in group based type 2 diabetes self-management educations: a qualitative study. *PLoS One* 8(5):e64009. 2013 doi: 10.1371/journal.pone.0064009.
47. Wheeler G, Montgomery SB, Beeson L, Bahjri K, Shulz E, Firek A, De Leon M, Cordero-MacIntyre Z. En Balance: The Effects of Spanish Diabetes Education on Physical Activity Changes and Diabetes Control. *Diabetes Educ* 38:723-32, 2012.
48. Vuattolo O, Francescato MP, Della Mea V, Accardo A. A smartphone application for preventing exercise-induced glycemic imbalances in type 1 diabetic patients. *Stud Health Technol Inform* 180:1035-9, 2012.
49. Riddell MC, Milliken J. Preventing exercise-induced hypoglycemia in type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring and a new carbohydrate intake algorithm. *Diabetes Technol Ther* 13:819-25, 2011.
50. <http://healthcitythinktank.org/Commissione-Europea-LA-SALUTE-NELLE-CITTA.pdf>