

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Medicina

Dipartimento di Scienze Biomediche

Corso di Laurea Magistrale in Scienze e Tecniche dell'Attività Motoria Preventiva e
Adattata

Tesi di Laurea

**EFFETTI DELL'ESERCIZIO FISICO CON SOVRACCARICHI E
DELL'INATTIVITA' SULLA REISTENZA INSULINICA IN ANZIANI SANI
E DIABETICI**

Relatore: Prof.ssa Moro Tatiana

Laureando: Ferro Matteo

N° di matricola: 2092722

Anno Accademico 2023/2024

Sommario

ABSTRACT	I
ABSTRACT - ENG	III
1 INTRODUZIONE	1
1.1 RESISTENZA INSULINICA.....	1
1.2 DIABETE MELLITO.....	2
1.2.1 <i>DEFINIZIONE</i>	<i>2</i>
1.2.2 <i>CLASSIFICAZIONE.....</i>	<i>2</i>
1.2.3 <i>EPIDEMIOLOGIA</i>	<i>2</i>
1.2.4 <i>FATTORI DI RISCHIO.....</i>	<i>4</i>
1.2.5 <i>LE COMPLICANZE DEL DIABETE DI TIPO 2.....</i>	<i>9</i>
1.2.6 <i>CRITERI DIAGNOSTICI DEL DIABETE.....</i>	<i>11</i>
1.2.7 <i>BENEFICI DELL'ESERCIZIO FISICO NEL PAZIENTE DIABETICO</i>	<i>12</i>
1.3 ANZIANI	14
2 SCOPO DELLA TESI	16
3 MATERIALI E METODI	17
3.1 DISEGNO SPERIMENTALE	17
3.2 PROCEDURE ANALITICHE.....	18
3.3 ANALISI STATISTICA	18
4 RISULTATI.....	20
4.1 DESCRIZIONE DEL CAMPIONE	20
4.2 EFFETTI DELL'ESERCIZIO FISICO CONTRO RESISTENZA IN SOGGETTI DIABETICI DI TIPO 2	23
4.3 EFFETTI DELL'INATTIVITÀ FISICA IN SOGGETTI DIABETICI DI TIPO 2	27
5 DISCUSSIONE.....	32
6 CONCLUSIONI	36
7 BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA	37

ABSTRACT

INTRODUZIONE

Il diabete è una malattia cronica che si verifica quando il pancreas non produce abbastanza insulina o quando l'organismo non riesce a utilizzare in modo efficace l'insulina che produce. La sua diffusione è elevata: solo nel 2021 negli Stati Uniti e nella zona caraibica si contavano 51 milioni di persone con il diabete, e le stime prospettano un aumento per i prossimi anni, portando ad un maggior rischio di sviluppare altre patologie e mortalità, oltre a costi elevati per la società.

La resistenza insulinica è una condizione che promuove lo sviluppo di diverse patologie croniche, in particolar modo del diabete di tipo 2. Nel paziente diabetico di tipo 2 l'incapacità di ridurre la concentrazione di glucosio circolante e l'incapacità di sopprimere la produzione di glucosio endogeno da parte del fegato, comportano persistenti valori glicemici elevati. Tutto ciò espone maggiormente il soggetto diabetico a sviluppare complicazioni che possono aumentare la comparsa di comorbidità e l'esposizione del soggetto ad una maggiore fragilità. L'esercizio fisico contro resistenza è la tipologia d'intervento ritenuta più efficace nell'aumentare la massa muscolare e la forza muscolare, sia in soggetti sani sia in anziani affetti da diabete: adeguati valori di massa e forza muscolare sono ritenuti fattori protettivi per contrastare le condizioni cliniche associate alla fragilità. Al contrario, la sedentarietà ed in particolar modo l'inattività fisica espongono l'organismo ad un rischio elevato di sviluppo di patologie, comorbidità e ad un maggior rischio avverso nella risoluzione delle stesse.

SCOPO DELLA TESI

Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare le modificazioni indotte sia dalla pratica di 12 settimane di esercizio fisico contro resistenza e sia da 5 giorni di allettamento in termini di: composizione corporea, forza muscolare e sensibilità al glucosio mediante l'utilizzo di traccianti e differenti parametri ematici.

MATERIALI E METODI

Sessantaquattro anziani con diagnosi di diabete di tipo 2 e con un BMI di $30,9 \pm 3,5$ kg/m² sono stati reclutati per identificare le differenze presenti rispetto ad un campione composto da anziani sani. Successivamente all'interno di questo

campione, quindici si sono sottoposti a 12 settimane di allenamento con sovraccarichi e altri diciannove hanno seguito 5 giorni di allettamento. Prima e dopo l'intervento sono stati misurati la composizione corporea mediante DEXA; la forza massima mediante BIODEX durante contrazione isocinetica che isometrica; la risposta dell'organismo al test OGTT mediante l'utilizzo di traccianti per identificare l'origine del glucosio in circolo in modo da valutare se esso sia di origine esogena o endogena, utile per studiare la capacità di utilizzo dello stesso.

RISULTATI

Dopo 12 settimane di allenamento contro resistenza la massa muscolare ($p=0,09$), forza muscolare e la capacità di utilizzo del glucosio non hanno subito variazioni significative. Mentre nella concentrazione di glucosio endogeno post esercizio fisico è emersa una tendenza al miglioramento ($p=0,06$). Per contro, è emerso che solamente 5 giorni di inattività inducono modificazioni statisticamente significative ($p<0,05$) in termini di riduzione della massa muscolare e di riduzione della forza massima dei muscoli estensori del ginocchio rapportata al peso del soggetto, in contrazione isometrica ($p=0,0001$) e isocinetica ($p=0,002$). Non sono emerse differenze statisticamente significative nelle concentrazioni di glicemia durante il test OGTT, né variazioni relativamente le concentrazioni di glucosio endogeno al termine dei 5 giorni di allettamento rispetto alla condizione iniziale.

CONCLUSIONI

Negli anziani affetti da diabete di tipo 2, risulta di fondamentale importanza svolgere attività ed esercizio fisico regolare, limitando il più possibile il tempo dedicato ad attività sedentarie o all'inattività. L'inattività può verificarsi durante un ricovero ospedaliero o in seguito a malattia, situazione che può aver luogo frequentemente in questa tipologia di soggetti, i quali hanno un maggior rischio di possedere differenti comorbidità e sono esposti maggiormente a condizioni di fragilità. 12 settimane di esercizio fisico contro resistenza non si sono dimostrate sufficienti per promuovere differenze statisticamente significative in termini di aumento della massa magra, aumento della forza muscolare e miglioramento della resistenza insulina. Al contrario solo 5 giorni di inattività riducono la quantità di massa e forza muscolare in modo significativo.

ABSTRACT - ENG

INTRODUCTION

Diabetes is a chronic disease that occurs when the pancreas does not produce enough insulin or when the body fails to use the insulin it produces effectively. Its prevalence is high: only in 2021 in the United States and the Caribbean area there were 51 million people with diabetes, and estimates predict an increase for the coming years, leading to a greater risk of developing other diseases and mortality, as well as high costs for society.

Insulin resistance is a condition that promotes the development of several chronic pathologies, in particular type 2 diabetes. In type 2 diabetic patients, the inability to reduce circulating glucose concentration and the inability to suppress endogenous glucose production by the liver leads to persistent high blood glucose values. All this exposes the diabetic subject more to develop complications that can increase the appearance of comorbidity and exposure of the subject to greater fragility. Resistance training is the type of intervention considered most effective in increasing muscle mass and muscle strength, both in healthy and elderly people suffering from diabetes: Adequate muscle mass and strength values are considered protective factors to counteract the clinical conditions associated with fragility. On the contrary, sedentary behaviour and, in particular, physical inactivity exposes the body to a high risk of developing pathologies, comorbidities and a higher risk of adverse disease resolution.

PURPOSE OF THE THESIS

The purpose of this study has been to evaluate the changes induced both by the practice of 12 weeks of resistance training and 5 days of bed rest in terms of: body composition, muscle strength and glucose sensitivity through the use of tracers and different blood parameters.

MATERIALS AND METHODS

Sixty-four elderly people diagnosed with type 2 diabetes and with a BMI of 30.9 ± 3.5 kg/m² were recruited to identify differences from a sample of healthy elderly people. Later

in this sample, fifteen underwent 12 weeks of resistance training and another nineteen followed 5 days of bed rest. Before and after intervention, the body composition was measured by DEXA; the maximum force by BIODEX during isokinetic and isometric contraction; the response of the organism to the OGTT test by using tracers to identify the origin of circulating glucose in order to assess whether it is of exogenous or endogenous origin, useful for studying the capacity of its use.

RESULTS

After 12 weeks of resistance training, muscle mass ($p=0.09$), muscle strength and glucose utilization did not change significantly. While in the concentration of endogenous glucose after exercise a tendency to improve emerged ($p=0.06$). Conversely, it was found that only 5 days of inactivity induce statistically significant changes ($p<0.05$) in terms of reduction of muscle mass and reduction of the maximum strength of the extensor muscles of the knee compared to the weight of the subject, in isometric ($p=0,0001$) and isokinetic ($p=0,002$) contraction. There were no statistically significant differences in blood glucose concentrations during the OGTT test, nor relatively changes in endogenous glucose concentrations at the end of the 5 days of bed rest compared to the initial condition.

CONCLUSIONS

In the elderly with type 2 diabetes, it is of fundamental importance to perform regular activity and exercise, limiting as much as possible the time spent on sedentary activities or inactivity. Inactivity may occur during hospitalization or following illness, which may occur frequently in this type of person, which have a greater risk of having different comorbidities and are more exposed to fragile conditions. 12 weeks of resistance training have not proven sufficient to promote statistically significant differences in terms of increased lean mass, increased muscle strength and improved insulin resistance. Conversely only 5 days of bed rest reduce the amount of muscle mass and strength significantly.

1 INTRODUZIONE

1.1 RESISTENZA INSULINICA

L'insulina è il principale ormone anabolico, il cui compito è fondamentale per lo sviluppo dei tessuti e il mantenimento dell'omeostasi del glucosio nell'organismo. L'insulina viene secreta dalle cellule β del pancreas, in risposta all'aumento di glucosio e amminoacidi circolanti. Per fare ciò l'insulina agisce sia riducendo la produzione epatica del glucosio, inibendo gluconeogenesi e glicogenolisi, sia aumentando la velocità di assorbimento nel muscolo scheletrico e nel tessuto adiposo (Sesti, 2006). La resistenza insulinica è definita come uno stato di ridotta reattività dei tessuti bersaglio ai normali livelli circolanti di insulina, i quali non riescono a mantenere la glicemia ai livelli fisiologici (Lee et al., 2022). Il processo che la resistenza insulinica causa nella condizione prediabetica parte dall'aumento dei livelli di insulina, per soddisfare il normale fabbisogno di insulina, inducendo iperinsulinemia cronica, successivamente vi è una condizione di insufficienza delle cellule β indotta da iperglicemia e infine il diabete di tipo 2 (Kahn, 2003). L'insulino resistenza, oltre a ricoprire un ruolo fondamentale nello sviluppo del diabete di tipo 2, è presente in una serie di altre condizioni cliniche racchiuse nella sindrome metabolica, le quali sono, intolleranza al glucosio, obesità, ipertensione e la dislipidemia (Sesti, 2006) (Reaven, 1988). L'insulino resistenza promuove inoltre l'insorgenza del NAFLD (nonalcoholic fatty liver diseases) e l'accumulo di lipidi negli epatociti compromettendo maggiormente l'azione insulinica nel fegato (Rui, 2014).

La risposta alterata che avviene nel fegato a causa dello stato di insulina resistenza consiste nella produzione eccessiva di glucosio epatico e parallelamente lipogenesi, con livelli circolanti maggiori sia di insulina che di acidi grassi liberi. (Santoleri & Titchenell, 2019). Inoltre, la resistenza all'insulina impedisce la soppressione efficace della glicogenolisi e della gluconeogenesi, contribuendo ulteriormente all'iperglicemia post-prandiale. (Santoleri & Titchenell, 2019) L'alterazione di questi meccanismi è stata dimostrata nello studio condotto da Mevorach et al., i quali hanno identificato una riduzione del 20% nella capacità di assorbire il glucosio circolante in seguito ad un innalzamento da 90 a 180 mg/dL di glucosio nel soggetto diabetico rispetto ad uno sano. Inoltre, se nel soggetto sano a seguito del raddoppio dei livelli plasmatici di glucosio, vi è una riduzione del 42% della produzione endogena di glucosio, nei soggetti diabetici tutto ciò non avviene, andando quindi a contribuire negativamente nell'incremento della glicemia presente in circolo (Mevorach et al., 1998).

1.2 DIABETE MELLITO

1.2.1 DEFINIZIONE

L'organizzazione Mondiale della Sanità definisce il diabete come una malattia cronica che si verifica quando il pancreas non produce abbastanza insulina o quando l'organismo non riesce a utilizzare in modo efficace l'insulina che produce. L'insulina è un ormone che regola il glucosio nel sangue. L'iperglicemia, chiamata anche aumento della glicemia o aumento dello zucchero nel sangue, è un effetto comune nel diabete non controllato e nel tempo può portare a gravi danni a molti sistemi del corpo, in particolare ai nervi e ai vasi sanguigni (*World Health Organization (WHO)*).

1.2.2 CLASSIFICAZIONE

Sono riconosciute tre principali differenti tipologie di diabete, diabete tipo 1, diabete tipo 2 e diabete gestazionale. Inoltre, vi sono altre tipologie di diabete, secondarie a difetti genetici della beta-cellula, difetti genetici dell'azione insulinica, malattie del pancreas esocrino, endocrine patie, infezioni, assunzione di farmaci o sostanze tossiche o sindromi genetiche rare associate al diabete.

Il diabete di tipo 2 è la tipologia più frequente, presente in oltre il 95% delle persone con diabete. Nello specifico influisce sul modo in cui il corpo utilizza il glucosio per produrre energia. Impedisce al corpo di utilizzare correttamente l'insulina, il che, se non trattato, può portare a livelli elevati di zucchero nel sangue. (*World Health Organization (WHO)*).

1.2.3 EPIDEMIOLOGIA

Nella decima edizione dell'Atlas del diabete pubblicato da IDF (Federazione Internazionale del Diabete), sono stati resi noti i dati di diffusione della patologia nelle differenti aree geografiche del mondo (Fig.1). Verranno presi in esame i dati relativi alla popolazione degli Stati Uniti d' America, ovvero il paese in cui vive il campione di soggetti analizzato nello studio di cui tratterò in seguito.

Nel 2021, anno di pubblicazione dei dati, negli USA e zona caraibica, 51 milioni di persone convivevano con il diabete, ma si stima che il 25% non sia consapevole di aver sviluppato la patologia. Analizzando esclusivamente la popolazione americana di età compresa tra 20 e 79 anni, IDF riporta oltre 32.2 milioni di pazienti diabetici stimando che nel 2030 la diffusione salirà a oltre 34.7 milioni.

L'aumento dell'età media generale della popolazione, è solo uno dei motivi per il quale vi è un incremento del numero di casi di diabete, infatti le principali cause di sviluppo della patologia sono individuabili in sedentarietà, alimentazione scorretta, sovrappeso e obesità (Glovaci et al., 2019).

Con il fine di quantificare l'impatto della patologia sulla popolazione, si può prendere in esame il numero di decessi attribuibili al diabete, che nel 2021 sono stati oltre 669 mila. Inoltre, è stata quantificata una spesa sanitaria nazionale complessiva superiore a 379 miliardi di dollari. Per di più, viene stimato che nel 2045 tale spesa supererà i 392.5 miliardi di dollari, con una spesa pro-capite di 12,8 mila dollari.

Diabetes around the world in 2021



Figura 1. Diffusione diabete nel mondo (IDF Federazione Internazionale Diabete)

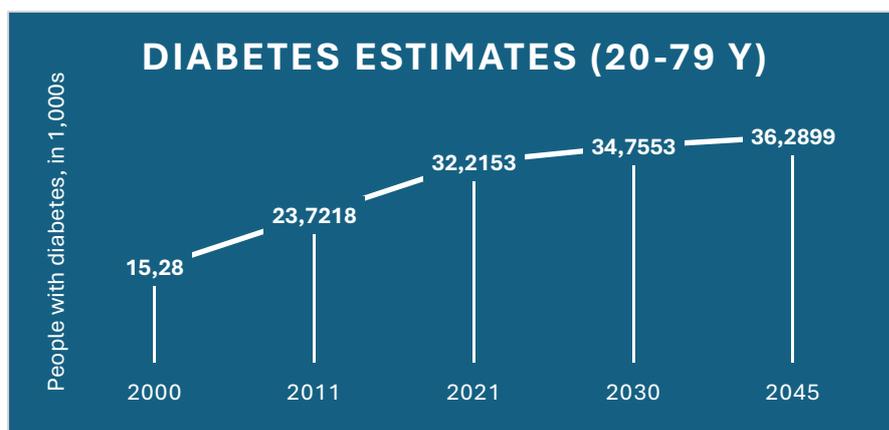


Figura 2. Diffusione del diabete tipo 2 negli stati uniti d'America

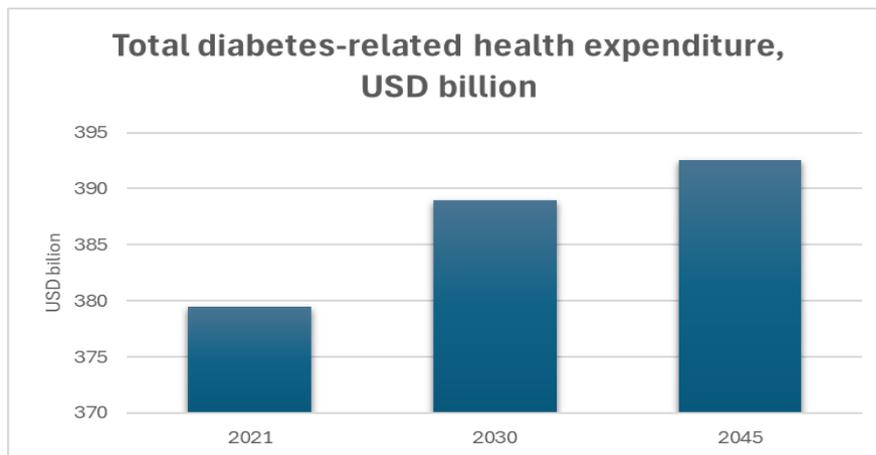


Figura 3. Stima delle spese associate al diabete di tipo 2 negli stati uniti d'America

1.2.4 FATTORI DI RISCHIO

I fattori di rischio che espongono un individuo alla possibilità di sviluppo del diabete comprendono una combinazione di fattori genetici e metabolici, quali la storia familiare, l'etnia, l'età avanzata e il precedente diabete gestazionale, i quali risultano pertanto non modificabili da parte dell'individuo stesso. Ma, vi sono altri fattori di rischio modificabili, relativi principalmente allo stile di vita, che possono essere migliorati da parte dell'individuo per abbassare la possibilità di sviluppare la patologia in seguito: obesità, livello di attività fisica, sedentarietà, dieta non sana, fumo (Glovaci et al., 2019) (Deshpande et al., 2008). La riduzione del rischio di sviluppo della patologia è fortemente correlata al miglioramento della composizione corporea a lungo termine e all'aderenza ai cambiamenti dello stile di vita. Inoltre, è stato dimostrato che il miglioramento dello stile di vita apporta dei benefici per molti anni dopo il cambiamento stesso (Uusitupa et al., 2019).

1.2.4.1 Obesità

L'obesità è generalmente riconosciuta come una patologia cronica, recidivante e multifattoriale che a causa della presenza di disordini metabolici aumenta il rischio di sviluppare comorbidità quali diabete di tipo 2, malattia cardio e cerebrovascolari e i tumori.

L'obesità è determinata dalla genetica, dalla biologia, dalla disponibilità di assistenza sanitaria, dallo stato mentale, da fattori socioculturali, socioeconomici, dallo stile di vita e da altri induttori ambientali (Lobstein et al., 2022).

L'indice per quantificare l'obesità è il BMI, indice di massa corporea, il quale però non riesce ad esaurire la completezza e sistematicità nella valutazione di una malattia così complessa (Lobstein et al., 2022).

Le cause sono individuabili nell'aumento di concentrazione di massa grassa ectopica che stimola una disfunzione del metabolismo con conseguente intossicazione pancreatica con conseguente perdita di cellule beta (Ruze et al., 2023).

Le principali connessioni che si creano tra diabete e obesità risiedono principalmente sull'alterazione dei processi di segnalazione propri dell'insulina, favorendo un graduale e persistente aumento della concentrazione della stessa in circolo, dell'infiammazione cronica a basso grado, dal processo autofagico e da un'alterazione dell'equilibrio nell'asse microbioma-intestino-cervello (Ruze et al., 2023).

1.2.4.2 Sedentarietà

L'invecchiamento e uno stile di vita sedentario sono associati al declino della funzionalità muscolare e capacità cardiorespiratoria con conseguente perdita di autonomia nelle attività quotidiane (Izquierdo et al., 2021). L'inattività fisica è associata a differenti patologie croniche, ad un rischio maggiore di mortalità prematura e a un notevole onere economico (Lee et al., 2012) (Ding et al., 2016). Le linee guida pubblicate dall'ACSM oltre all'obiettivo nella quantità settimanale di attività fisica, indicano che il tempo dedicato ad attività sedentarie dovrebbe essere ridotto il più possibile, magari sostituendole con attività fisica a lieve intensità.

Elevati periodi di sedentarietà concorrono ad aumentare il rischio di sviluppare malattie croniche e morte prematura (Biswas et al., 2015). Tale rischio aumenta in modo più marcato qualora il tempo quotidiano di sedentarietà superasse la soglia di 6-8 ore (Patterson et al., 2018). Una delle attività sedentarie più frequenti a livello globale è guardare la televisione, è stato dimostrato un aumento lineare tra il rischio di sviluppare il diabete con le ore dedicate a guardare la televisione (Grøntved & Hu, 2011). Inoltre, la visione della TV è spesso associata ad abitudini negative quali ingestione di spuntini che a loro volta incidono sulla composizione corporea del soggetto (Bowman, 2006).

Tra i potenziali meccanismi causanti l'aumento del rischio correlato alla sedentarietà, è possibile individuare l'alterato metabolismo glucidico e lipidico dei grandi gruppi muscolari, e un alterata emodinamica a causa della postura. (Patterson et al., 2018) (Tremblay et al., 2010)

La sedentarietà, al contrario dell'attività fisica, non contrasta gli effetti dell'invecchiamento a carico dell'organismo, i quali comportano un aumento delle probabilità di sviluppare condizioni di fragilità nell'età anziana, di sviluppare patologie cardiovascolari e metaboliche. (Ekelund et al., 2019) L'importanza di mantenere un'adeguata quantità di

massa muscolare, è dimostrata dall'aumento di rischio di mortalità per tutte le cause a cui è esposto con soggetto con una ridotta quantità di massa muscolare (Li et al., 2018).

Gli effetti dell'inattività richiedono di essere indagati con una particolare attenzione, poiché da alcune evidenze emerge che negli anziani vi sia anche una compromissione della capacità di recupero nella funzionalità muscolare, a seguito di un periodo di bed rest (Hvid et al., 2010) (Hvid et al., 2014) dimostrando un'alterazione conseguente l'invecchiamento nella risposta neuromuscolare (Suetta et al., 2009). Questa condizione è assente nei giovani, i quali dopo solo una settimana riescono a riacquisire i livelli di forza pre-intervento (Hvid et al., 2014). Una delle possibili cause sembrerebbe essere la ridotta capacità di proliferazione delle cellule satelliti in combinazione ad una regolazione della miostatina tipica dell'anziano. (Suetta et al., 2013)

Inoltre, è stato dimostrato che non è solo l'allettamento forzato a causare importanti riduzioni della massa muscolare in anziani sani, ma anche un calo dei passi giornalieri del 76% per 14 giorni provoca una perdita del 3.9% di massa muscolare degli arti inferiori (Breen et al., 2013). Oltre alla riduzione di massa muscolare nello stesso campione è stata registrata una riduzione della sensibilità insulinica post-prandiale del 43% (Breen et al., 2013).

Al contrario essere fisicamente attivi riduce il rischio di sviluppare il diabete di tipo 2 del 50% (Laaksonen et al., 2005).

I benefici a lungo termine ottenibili da uno stile di vita attivo sono dimostrati da uno studio condotto in Svezia, dove 41 soggetti che avevano già sviluppato il diabete hanno praticato regolarmente esercizio fisico due volte alla settimana con una durata di ogni seduta di 60 minuti. L'esercizio fisico che dovevano svolgere era caratterizzato da attività quali calisthenics, camminata, jogging, calcio e badminton. Lo studio si è concluso 5 anni dopo e si è potuto riscontrare che il 54% dei soggetti presentava una risposta al test OGTT che non soddisfaceva più i criteri diagnostici del diabete (Eriksson & Lindgärde, 1991). I risultati raggiunti dal presente studio sono stati confermati anche da altri studi, con durata simile, i quali sono svolti in altre parti del mondo con campioni più numerosi (Magkos et al., 2020).

Ulteriori studi hanno dimostrato come anche protocolli basati su una restrizione calorica e sulla pratica di esercizio fisico con una durata di 6-12 mesi; quindi, più breve rispetto a quelli sopra indicati possano ridurre i livelli glicemici a quelli pre-diagnosi. In questi studi l'esercizio fisico veniva svolto 5-6 giorni la settimana con attività aerobiche e di resistenza

(Ades et al., 2015) (Ried-Larsen et al., 2019). Un altro studio invece non ha raggiunto la significatività statistica per affermare che l'esercizio fisico associato alla terapia farmacologica sia maggiormente efficace nel ridurre l'emoglobina glicata rispetto ai soli farmaci, ma è importante considerare anche su tutti gli altri aspetti sui quali va ad agire l'esercizio. Infatti, il campione al termine dello studio della durata di 1 anno, presentava una minore massa grassa, un aumento della massa magra, un miglioramento del massimo consumo di ossigeno, importanti fattori prognostici per l'invecchiamento di successo (Johansen et al., 2017).

1.2.4.3 Dieta squilibrata

Data l'importanza che ricopre l'aspetto nutrizionale nella prevenzione del rischio di sviluppo del diabete di tipo due sono presenti in letteratura differenti studi che indagano sia sul contributo di singoli alimenti, sia sull'efficacia dei differenti modelli dietetici.

Oltre che nel miglioramento dello stile di vita e nell'aumento dei livelli di attività fisica, esiste una chiara evidenza del fatto che il diabete è prevenibile riducendo il peso corporeo. Ciò è raggiungibile, secondo le attuali raccomandazioni presenti in letteratura, ad esempio modificando la propria dieta attraverso la qualità di grassi ingeriti, l'assunzione di fibre, il maggior uso di prodotti integrali, frutta e verdura (Uusitupa et al., 2019). Un'aderenza costante ad una dieta bilanciata riduce il rischio di sviluppo di diabete tipo 2 (Penn et al., 2013).

Nella metanalisi condotta da Ley et al., dove analizzavano l'effetto di singoli alimenti nell'aumentare il rischio, è emerso che carne rossa trasformata e non trasformata, il riso bianco e le bevande zuccherate hanno una correlazione nell'aumentare lo sviluppo di diabete tipo 2 (Ley et al., 2014) (Fung et al., 2004). Mentre le verdure a foglia verde, i latticini, i cereali integrali e delle fibre alimentari (Reynolds et al., 2019) sono inversamente associati allo sviluppo del diabete. Inoltre, anche bacche e frutti ricchi di antociani come mirtilli, mele, pere, uva (Muraki et al., 2013) Assunzione di yogurt, (Salas-Salvadó et al., 2017) e legumi sono inversamente associati allo sviluppo del diabete di tipo 2 (Karamanos et al., 2014). Inoltre, vi sono evidenze che spiegano come un aumentato apporto di noci o olio extravergine di oliva alla dieta, ha comportato una riduzione significativa dell'incidenza di diabete tipo 2 in persone ad alto rischio cardiovascolare, indipendentemente dalle variazioni di peso (Salas-Salvadó et al., 2010). Infatti, i benefici di una dieta mediterranea arricchita dall'assunzione di olio extravergine d'oliva, ha ridotto il rischio di diabete tra persone con

un elevato rischio cardiovascolare anche senza che mantenessero una restrizione calorica (Salas-Salvadó et al., 2014).

Gli acidi grassi insaturi possono avere effetti benefici sulla sensibilità insulinica e diminuiscono il rischio di sviluppare il diabete (Schwab et al., 2014) (Wu et al., 2017). L'incorporazione dell'acido linoleico nei fosfolipidi altera la fluidità della membrana, dove una minore fluidità della stessa induce un aumento del rischio, inoltre l'acido linoleico nei fosfolipidi potrebbe modulare l'attività dei recettori dell'insulina (Kröger et al., 2015). Dalle conclusioni di una metanalisi si evince che i pufa e in prevalenza l'acido linoleico hanno migliorato la glicemia, la resistenza insulinica e la secrezione di insulina rispetto agli altri macronutrienti (Imamura et al., 2016).

Per quanto riguarda i modelli alimentari, sebbene dalla metanalisi condotta da Uusitupa et al., emerge che sono necessari ulteriori studi per identificare con assoluta precisione quale possa essere la dieta ottimale da adottare per ridurre il rischio di sviluppare la patologia. Attualmente viene raccomandata per la prevenzione del diabete di tipo 2 nel soggetto con prediabete, una dieta moderata in grassi, a basso apporto di grassi saturi, ricca di fibre, cereali integrali, frutta e verdura, nonché una dieta di tipo mediterraneo (Uusitupa et al., 2019). Inoltre, vi sono evidenze che dimostrano come l'adesione a modelli dietetici a base vegetale, come il DASH Dietary Approaches to Stop Hypertension mediterraneo (Salas-Salvadó et al., 2015) (Jannasch et al., 2017) o i modelli dietetici vegetariani sono associati ad un minor rischio di sviluppare diabete di tipo 2 (Tonstad et al., 2013) (Chiu et al., 2018).

1.2.4.4 Fumo

L'esposizione al fumo di sigaretta sia attivo che passivo è associato ad un aumento del rischio di sviluppo di diabete di tipo 2 rispetto ai non fumatori (Zhang et al., 2011). Inoltre, è stata quantificata la variazione e l'aumento del rischio in base alla quantità di fumo consumato; infatti, nei fumatori più accaniti vi è un rischio di 1,6 maggiore. Nei fumatori più leggeri di 1,3 e gli ex fumatori presentano un rischio di 1,2 maggiore (Willi et al., 2007) (Pan et al., 2015).

Le cause per le quali ciò potrebbe avvenire sono riconducibili alla correlazione tra il fumo di sigaretta e diversi effetti sistemici quali, lo stress ossidativo, l'infiammazione sistemica e la disfunzione endoteliale (Yanbaeva et al., 2007). Inoltre, i fumatori hanno una distribuzione del grasso più concentrato a livello centrale (Canoy et al., 2005).

Infine, il fumo di sigaretta potrebbe indurre un'infiammazione cronica nel pancreas (Wittel et al., 2006) e ledere la funzionalità delle cellule beta del pancreas (Zhang et al., 2011).

1.2.5 LE COMPLICANZE DEL DIABETE DI TIPO 2

L'esordio precoce della patologia comporta un aumento del rischio di complicanze microvascolari, eventi cardiovascolari con esito avverso e morte precoce. Inoltre, le donne con diabete di tipo 2 ad esordio precoce hanno un aumentato rischio di esiti avversi della gravidanza (Misra et al., 2023). Ad aggravare questi problemi, sembrerebbe che i modelli di cura convenzionali utilizzati con i pazienti anziani non abbiano la stessa efficacia con i pazienti giovani e negli adolescenti (The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2024).

Le complicanze legate al diabete che possono svilupparsi sono di differente tipologia, e comprendono malattie cardiovascolari, malattie renali, neuropatia, cecità e amputazioni degli arti inferiori (Schellenberg et al., 2013). Inoltre, è stata dimostrata una maggiore durata dell'ospedalizzazione e un esito peggiore qualora sviluppassero un'altra patologia (Remelli et al., 2022).

1.2.5.1 *Le malattie cardiovascolari*

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte nei pazienti con diabete di tipo 2, e comprendono la cardiopatia ischemica, l'insufficienza cardiaca, l'ictus, la coronaropatia e la arteriopatia periferica (Einarson et al., 2018) (Ma et al., 2022).

Le alterazioni fisiopatologiche che si vengono a creare nello sviluppo della patologia, ovvero resistenza insulinica, iperglicemia e spesso alterazione del metabolismo lipidico, sono la causa di un rischio maggiore e ad insorgenza anticipata, per lo sviluppo di eventi cardiovascolari (James et al., 2021) (Robins et al., 2003). Oltre a complicanze di natura sia microvascolari che macrovascolari (Stratton et al., 2000).

Inoltre, è stato dimostrato anche che l'eccessivo accumulo di lipidi può provocare insulino-resistenza cardiaca, fibrosi e disfunzione diastolica (Jia et al., 2018).

1.2.5.2 *Le malattie renali*

Le malattie renali si sviluppano in circa il 40% dei pazienti diabetici, ed è la principale causa di insufficienza renale cronica in tutto il mondo. La progressione patologica è caratterizzata da ipertrofia glomerulare, albuminuria progressiva, diluizione della velocità di filtrazione, glomerulo sclerosi infiammazione tubulo interstiziale infine fibrosi. Generalmente un paziente diabetico muore a causa di patologie cardiovascolari e infezioni prima di necessitare di un trapianto renale (Alicic et al., 2017).

Ma negli ultimi anni a causa dell'esordio più precoce del diabete e al miglioramento nelle cure e gestione delle malattie cardiovascolari, vi sono le condizioni favorevoli per lo sviluppo di insufficienza renale (Thomas et al., 2016) (Yokoyama et al., 2000).

1.2.5.3 La neuropatia periferica

La neuropatia periferica è una delle complicanze croniche più comuni nei diabetici e causa danni ai nervi e diminuzione di forza muscolare. I sintomi riportati dai pazienti sono dolore intenso, sensazione di formicolio a mani e piedi, perdita di equilibrio e instabilità, aumento di lesioni e ferite con conseguente rischio di amputazione (Ibarra et al., 2012).

1.2.5.4 Piede diabetico

Il piede diabetico è caratterizzato dalla presenza di infezioni, ulcerazioni o distruzione dei tessuti del piede, è solitamente accompagnato da neuropatia e/o arteriopatia periferica.

Il tasso di incidenza dell'ulcerazione del piede diabetico nell'arco della vita varia dal 19% al 34% con un tasso di incidenza annuale del 2% (Armstrong David G. et al., 2017).

Dopo una corretta guarigione i tassi di recidiva riguardanti le ulcere sono del 40% e del 65% entro 3 anni; pertanto, risulta estremamente importante la prevenzione delle ulcere (Bus et al., 2020).

Non tutti i pazienti diabetici sono a rischio di sviluppare tale complicanza, e in coloro che non presentano fattori di rischio l'incidenza di sviluppo è molto bassa. I fattori di rischio associati sono perdita delle sensazioni di protezione e traumi esterni, arteriopatia periferica e la deformità del piede. Inoltre, un'ulcerazione pregressa e qualsiasi livello di amputazione dell'arto inferiore fa incrementare ulteriormente il rischio di sviluppo di una nuova ulcerazione (Crawford et al., 2015) (Monteiro-Soares et al., 2012).

1.2.5.5 Amputazioni

Le amputazioni del piede diabetico sono una conseguenza dell'infezione di un'ulcera, le quali risultano tra le cause primarie di amputazioni non traumatiche degli arti inferiori. Le amputazioni causano un peggioramento della qualità di vita e un aumento delle spese sanitarie (Ezzatvar & García-Hermoso, 2023) (Zhu et al., 2023).

I fattori predisponenti l'amputazione incidono in modo differente sullo sviluppo della stessa, in particolare una precedente amputazione causa un aumento di 1,47 volte del rischio di una successiva amputazione, episodi precedenti di osteomielite aumentano il rischio di 1,94 volte, l'arteriopatia periferica è associata ad un aumento di 2,35 volte, infine la retinopatia è associata ad un aumento di 1,32 volte (Sen et al., 2019).

1.2.6 CRITERI DIAGNOSTICI DEL DIABETE

Il test diagnostico più efficace e maggiormente utilizzato per diagnosticare il diabete è il test di tolleranza al glucosio orale (OGTT), il quale prevede l'ingestione di 75 grammi di glucosio disciolti in acqua in breve tempo. Successivamente viene misurata la glicemia a intervalli regolari a 30, 60, 90 e 120 minuti dopo l'ingestione. Il test deve essere svolto a digiuno da almeno otto ore. Il test viene ritenuto positivo qualora il paziente presenti una glicemia superiore a 200 mg/dL (11,1 mmol/L)

Inoltre, in assenza di sintomatologia la diagnosi di diabete può avvenire qualora venisse misurata in due diverse occasioni una glicemia plasmatica a digiuno superiore a 126 mg/dL. O in presenza di sintomatologia, superiore a 200 mg/dL (IDF Diabetes).

Infine, si può analizzare anche HbA1c e viene diagnosticato il diabete qualora la concentrazione sia maggiore a 6,5% (>48mmol/mol). L'analisi viene utilizzata anche successivamente la diagnosi, con lo scopo di rivalutare il controllo della glicemia da parte del paziente. (American Diabetes Association, 2018). Infatti, HbA1c ovvero, l'esame dell'emoglobina glicata riflette lo stato di controllo della glicemia nei pazienti negli ultimi 2-3 mesi (Zhou et al., 2022).

Test	Diabetes Should be diagnosed if ONE OR MORE of the following criteria are met	Impaired Glucose Tolerance (IGT) Should be diagnosed if BOTH of the following criteria are met	Impaired Fasting Glucose (IFG) Should be diagnosed if THE FIRST OR BOTH of the following are met
 Fasting plasma glucose	≥7.0 mmol/L (126 mg/dL)	<7.0 mmol/L (126 mg/dL)	6.1 – 6.9 mmol/L (110 – 125 mg/dL)
or			
 Two-hour plasma glucose after 75g oral glucose load (oral glucose tolerance test (OGTT))	≥11.1 mmol/L (200 mg/dL)	≥7.8 and <11.1 mmol/L (140–200 mg/dL)	<7.8 mmol/L (140 mg/dL)
or			
 HbA1c	≥48 mmol/mol (equivalent to 6.5%)		
or			
 Random plasma glucose in the presence of symptoms of hyperglycaemia	≥11.1 mmol/L (200 mg/dL)		

Figura 4. Criteri diagnostici modificati per il diabete (IDF Diabetes Atlas 2021)

1.2.7 BENEFICI DELL'ESERCIZIO FISICO NEL PAZIENTE DIABETICO

Come visto precedentemente l'inattività fisica è un fattore di rischio per lo sviluppo del diabete di tipo 2, ma non va intesa solo come prevenzione primaria, ma anche come prevenzione terziaria. Infatti, adottare uno stile di vita attivo mirato a raggiungere i corretti quantitativi di attività ed esercizio fisico, permettono anche al paziente che ha già sviluppato il diabete, un miglior controllo della glicemia, un miglior controllo dei fattori di rischio cardiovascolari, quindi andando a prevenire lo sviluppo di patologie cardiovascolari e comorbidità.

All'interno dei muscoli scheletrici coinvolti, durante qualsiasi tipologia di attività fisica, vi è un aumento dell'assorbimento del glucosio, tramite percorsi insulino-indipendenti.

La resistenza insulina compromette la capacità di mantenere la concentrazione di glucosio nel sangue a livelli ottimali. La gestione della glicemia è influenzata dagli ormoni glicoregolatori, i quali agiscono stimolando la produzione epatica di glucosio e la mobilizzazione di acidi grassi liberi (Suh et al., 2007) (Kanaley et al., 2022).

L'attività fisica è in grado di produrre importanti effetti nel miglioramento della sensibilità insulinica che possono durare da 2 a 72 ore (Bajpeyi et al., 2009). Tutto ciò garantisce in acuto, correlata alla durata e all'intensità dell'attività fisica, una riduzione della glicemia (Houmard et al., 2004). Abbinando un protocollo di esercizio contro resistenza ed un corretto apporto calorico, il paziente diabetico riuscirà ad aumentare la massa muscolare e ridurre la concentrazione di emoglobina glicata tre volte di più rispetto ad un soggetto che ha mantenuto solo una restrizione calorica senza la pratica di esercizio (Dunstan et al., 2002).

L'obiettivo è riuscire a instaurare nel paziente una routine basata sulla pratica regolare di attività fisica, qualora ciò avvenisse il paziente riuscirà ad ottenere una migliore gestione del diabete, un miglioramento della salute, e un inferiore rischio di sviluppare altre patologie (Kanaley et al., 2022). tutto ciò avviene grazie al miglioramento della funzionalità delle cellule beta del pancreas, (Heiskanen et al., 2018), della funzionalità vascolare (Magalhães et al., 2019) (Naylor et al., 2016), la sensibilità insulinica (Kirwan et al., 2009), e nel microbiota intestinale il quale è strettamente connesso con il rilascio di marcatori infiammatori cronici e l'assorbimento dei substrati energetici (Motiani et al., 2020).

Oltre ai benefici indotti dall'esercizio a livello fisico e ormonale, la pratica dell'esercizio riesce ad aumentare il livello di autoefficacia percepita dai soggetti, i quali di conseguenza hanno una maggiore probabilità di mantenersi fisicamente attivi (Piedra et al., 2018) (McAuley et al., 2007).

I risultati della recente metanalisi condotta da Hou et al., evidenziano l'importanza di svolgere l'esercizio supervisionato per poter ottimizzare i benefici dell'esercizio stesso (Hou et al., 2023).

Le linee guida pubblicate dall'ACSM (American College of Sport Medicine) raccomandano la pratica di differenti tipologie di esercizio fisico, in modo tale da ottimizzare i benefici specifici indotti da esse.

Type of Training	Type	Intensity	Frequency	Duration	Progression
Aerobic	Walking, jogging, cycling, swimming, aquatic activities, rowing, dancing, interval training	40%-59% of VO ₂ R or HRR (moderate), RPE 11-12; or 60%-89% of VO ₂ R or HRR (vigorous), RPE 14-17	3-7 d/wk, with no more than 2 consecutive days between bouts of activity	Minimum of 150 to 300 min/wk of moderate activity or 75 to 150 min of vigorous activity, or an equivalent combination thereof	Rate of progression depends on baseline fitness, age, weight, health status, and individual goals; gradual progression of both intensity and volume is recommended
Resistance	Free weights, machines, elastic bands, or body weight as resistance; undertake 8-10 exercises involving the major muscle groups	Moderate at 50%-69% of 1-RM, or vigorous at 70%-85% of 1-RM	2-3 d/wk, but never on consecutive days	10-15 repetitions per set, 1-3 sets per type of specific exercise	As tolerated; increase resistance first, followed by a greater number of sets, and then increased training frequency
Flexibility	Static, dynamic, or PNF stretching; balance exercises; yoga and tai chi increase range of motion	Stretch to the point of tightness or slight discomfort	≥2-3 d/wk or more; usually done with when muscles and joints are warmed up	10-30 s per stretch (static or dynamic)group; 2-4 repetitions of each	As tolerated; may increase range of stretch as long as not painful
Balance	Balance exercises: lower body and core resistance exercises, yoga, and tai chi also improve balance	No set intensity	≥2-3 d/wk or more	No set duration	As tolerated; balance training should be done carefully to minimize the risk of falls

Figura 5. Raccomandazioni FITT paziente con diabete mellito tipo 2 (Kanaley et al., 2022)

1.2.7.1 Allenamento aerobico

Le linee guida pubblicate dal ACSM indicano che per ottimizzare i benefici indotti dall'attività fisica, l'obiettivo da raggiungere in termini di volume settimanale è di 150 minuti. Il quale può essere suddiviso in 3-7 sessioni settimanali, evitando però di lasciar trascorrere più di 48 ore tra un allenamento e l'altro poiché alcuni benefici potrebbero svanire (Kanaley et al., 2022).

I benefici principali che si ottengono dalla pratica regolare di esercizio fisico aerobico sono: miglioramento della sensibilità insulinica, minori escursioni iperglicemiche durante la giornata, riduzione della concentrazione di emoglobina glicata nel sangue, miglioramento della funzione mitocondriale (Borror et al., 2018) (Chudyk & Petrella, 2011) (Phielix et al., 2010).

Altri importanti benefici indotti dall'esercizio anche senza una perdita di peso sono la diminuzione dei livelli lipidi nel sangue, riduzione della pressione sanguigna, miglioramento del livello di fitness cardiorespiratoria (Kadoglou et al., 2007) (Boulé et al., 2003).

1.2.7.2 Allenamento contro resistenza

La pratica di un protocollo di allenamento contro resistenza offre importanti benefici sia nel paziente diabetico sia per il soggetto anziano. Lo studio condotto da Gordon et al., dimostra un miglioramento compreso tra il 10 e il 15% in termini di forza muscolare, massa muscolare, densità minerale ossea, profili lipidici e sensibilità all'insulina (Gordon et al., 2009).

L'intensità ottimale alla quale si dovrebbe allenare un paziente diabetico è l'intensità vigorosa, ciò permette di massimizzare i benefici in termini di gestione dei livelli insulinici e del glucosio, rispetto ad un allenamento ad intensità inferiori (Liu et al., 2019).

1.3 ANZIANI

Grazie ai miglioramenti in termine di prevenzione, diagnosi e trattamento delle patologie, l'aspettativa di vita sta incrementando in tutto il mondo. Tuttavia, è ancora alto per il soggetto anziano il rischio di sviluppare sarcopenia, fragilità e diabete, o nelle condizioni più gravi una combinazione delle precedenti contemporaneamente (Bellary et al., 2021). Alla base dell'insorgenza di queste tre condizioni cliniche vi sono meccanismi comuni quali disfunzione mitocondriale, resistenza insulinica e infiammazione cronica; La coesistenza di queste tre condizioni è un indicatore di prognosi sfavorevole nell'anziano (Sanz-Cánovas et al., 2022) (Bezerra et al., 2021). È stato dimostrato anche che, debolezza muscolare e diabete causano sia individualmente sia congiuntamente tassi più elevati di disabilità negli anziani (McGrath et al., 2018)

La sarcopenia è una sindrome geriatrica complessa (Wu & Tien, 2020) La cui definizione) è stata aggiornata nel 2018 dal gruppo di lavoro europeo per la sarcopenia negli anziani (European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP2. Secondo l'EWGSOP2, la sarcopenia è una sindrome caratterizzata da una progressiva e generalizzata perdita di massa e forza muscolare scheletrica, associata ad un aumentato rischio di eventi avversi come disabilità fisica, scarsa qualità della vita e mortalità.

Le modificazioni che avvengono nell'anziano lo espongono ad una maggiore probabilità di sviluppare una condizione di fragilità, con conseguente perdita di massa muscolare, forza, funzionalità contribuendo quindi a disabilità. (Volpi et al., 2004). La fragilità è definita come una sindrome medica con molteplici cause e fattori che contribuiscono al suo sviluppo, è caratterizzata da diminuzione di forza, resistenza e ridotta funzione fisiologica, e concorre ad aumentare la vulnerabilità di un individuo fino alla perdita di autonomia e/o morte (Morley et al., 2013) (Proietti & Cesari, 2020). L'individuo, infatti, presenta una minore

capacità di rispondere agli stress a causa della riduzione delle riserve omeostatiche, indispensabile per mantenere l'equilibrio dell'organismo (Cesari et al., 2017). Le malattie croniche, tra cui malattie cardiovascolari, polmonari, diabete, sono considerate i principali determinanti di fragilità: esse rivestono un ruolo centrale nell'avvio o nel peggioramento della condizione di fragilità (Onder et al., 2018) (Fried et al., 2001). Anche, le modifiche metaboliche che comunemente si verificano con l'invecchiamento, quali lo stress ossidativo e la perdita dell'efficienza mitocondriale, possiedono un ruolo centrale nella patogenesi delle malattie neurodegenerative associate alla fragilità. (Gómez-Gómez & Zapico, 2019). Inoltre, è stato dimostrato che malnutrizione e fragilità sono reciprocamente correlate (Lorenzo-López et al., 2017) (Jayanama et al., 2018)

A causa della condizione fisica e clinica caratterizzante l'anziano fragile descritta pocanzi, vi è un aumentato rischio di caduta, che deve essere considerata in modo bidirezionale in quanto è vero che il rischio di cadere è più presente in persone con fragilità ma, un'eventuale caduta potrebbe contribuire allo sviluppo stesso della fragilità in chi ancora è in una condizione di pre-fragilità (Lenardt et al., 2015) (Oliveira et al., 2020). Infatti, conseguentemente ad un ricovero ospedaliero di due settimane, che è un rischio presente in questa specifica popolazione a causa delle condizioni viste precedentemente, si verificano perdite significative di forza e di massa muscolare della coscia (Rommersbach et al., 2020) e, a seguito di un periodo di allettamento, si verifica una diminuzione della sintesi proteica muscolare e un aumento della degradazione a carico delle proteine muscolari. La causa dell'atrofia muscolare è individuabile anche nella perdita di actina e miosina, ovvero le principali proteine del sarcomero. (Borina et al., 2010). A causa di ciò, a seguito del periodo di sedentarietà, si registra una profonda riduzione della massa muscolare scheletrica, fino al 9%. Tali perdite sono paragonabili alle modificazioni indotte da 10 anni di invecchiamento (Pinto et al., 2023) (Iii et al., 2000).

2 SCOPO DELLA TESI

La resistenza insulinica è una condizione che promuove lo sviluppo di diverse patologie croniche, in particolar modo nel diabete di tipo 2. Nel paziente diabetico di tipo 2, l'incapacità di ridurre la concentrazione di glucosio circolante e l'incapacità di sopprimere la produzione di glucosio endogeno da parte del fegato, comporta persistenti valori glicemici elevati, tutto ciò espone maggiormente il soggetto diabetico a sviluppare complicazioni che possono aumentare la comparsa di comorbidità e di esporre il soggetto ad una maggiore fragilità.

L'esercizio fisico contro resistenza è la tipologia d'intervento ritenuta più efficace nell'aumentare la massa muscolare e la forza muscolare, sia in soggetti sani sia in anziani affetti da diabete, infatti, adeguati valori di massa e forza muscolare, sono ritenuti fattori protettivi per contrastare le condizioni cliniche associate alla fragilità. Al contrario la sedentarietà e in particolar modo l'inattività fisica espongono l'organismo ad un rischio elevato di sviluppo di patologie, comorbidità e ad un rischio avverso maggiore delle stesse.

Pertanto, in primo luogo, lo scopo di questo studio è quello di valutare se anche in un campione formato da soggetti con diabete di tipo 2, siano sufficienti 12 settimane di allenamento contro resistenza, per modificare la composizione corporea promuovendo lo sviluppo di massa muscolare e aumentare i valori di forza massima degli arti inferiori; tale periodo di intervento era già stato dimostrato sufficiente in un campione formato da soggetti anziani sani. Inoltre, nel presente studio sono stati utilizzati dei traccianti nel carbonio delle molecole di glucosio, contenute nella soluzione assunta durante il test OGTT, in modo tale da poter valutare gli effetti dell'insulina resistenza nell'organismo in risposta all'assunzione di glucosio, quantificando sia la concentrazione totale di glucosio presente in circolo sia identificando se esso fosse di origine esogena o endogena.

Nel presente studio, inoltre, si sono valutati gli effetti indotti dall'inattività fisica, in seguito a un periodo di 5 giorni di allettamento forzato, in un campione di anziani diabetici. Si sono perciò esaminate le modificazioni nella composizione corporea in particolar modo nella massa muscolare, nei livelli di forza e nella risposta da parte dell'organismo al test OGTT valutando le modificazioni della glicemia con lo stesso sistema del campione che ha svolto l'esercizio fisico.

3 MATERIALI E METODI

3.1 DISEGNO SPERIMENTALE

Il progetto di tesi si è avvalso dei dati provenienti da due studi differenti, che hanno però utilizzato la medesima strumentazione e modalità di somministrazione dei test di interesse.

L'ipotesi centrale è stata testata in adulti anziani indipendenti che vivevano in comunità, con tolleranza normale al glucosio o T2DM non insulino-dipendente. Poiché i soggetti sani servivano da controllo per i soggetti con T2DM, che si prevedeva fossero sovrappeso o obesi, l'inclusione è stata limitata a soggetti con un BMI di 25-35 kg/m². I soggetti con obesità patologica, fragili o allenati con esercizio fisico sono stati esclusi, poiché queste condizioni potevano influire significativamente sul metabolismo, confondendo i risultati. I soggetti pre-diabetici sono stati esclusi perché si prevedeva che il loro grado di compromissione fosse intermedio tra normale e T2DM, riducendo la potenza. I soggetti sono stati reclutati dal Registro Volontari del Pepper Center dell'University of Texas Medical Branch di Galveston (Texas, USA) e tramite pubblicità nei media locali.

Dopo aver spiegato attentamente le procedure e i rischi, è stato ottenuto il consenso informato da tutti i soggetti. L'idoneità è stata valutata con storia clinica, esame fisico, velocità dell'andatura e una serie di esami di laboratorio e l'emoglobina A1c. In questa prima visita è stata inoltre effettuata un'analisi della composizione corporea mediante DEXA ed il test di tolleranza al glucosio (OGTT) addizionata con tracciante (si veda la sezione delle procedure analitiche).

La forza degli arti inferiori è stata misurata mediante Biodex (Biodex Medical), ed è stata valutata sia la forza isometrica che isocinetica di estensori e flessori del ginocchio.

Superata la visita di screening, i soggetti del primo studio si sono sottoposti a 12 settimane di allenamento con sovraccarichi. I partecipanti hanno effettuato 3 sessioni di familiarizzazione con la routine di esercizi prima di iniziare il programma RET progressivo di 12 settimane. Durante l'ultima sessione di allenamento, la forza è stata nuovamente misurata mediante dinamometria isocinetica. Tre giorni dopo l'ultima sessione di esercizio, i partecipanti hanno ripetuto il test OGTT e le misurazioni della composizione corporea.

I soggetti del secondo studio invece, si sono sottoposti a 5 giorni di allettamento forzato (Bed Rest). I test di composizione corporea, forza e OGTT sono stati eseguiti il giorno successivo all'interruzione del bed rest.

3.2 PROCEDURE ANALITICHE

Il test di tolleranza al glucosio è stato addizionato con del tracciante per poter monitorare la produzione di glucosio endogeno durante il test.

Ai pazienti con diabete è stato chiesto di non assumere farmaci ipoglicemizzanti per 1 settimana prima di ciascun giorno sperimentale. In tutte le occasioni, i partecipanti sono stati studiati dopo un digiuno notturno (12 ore), avendo evitato attività fisica intensa e alcol il giorno precedente.

Il giorno dell'esperimento, è stato eseguito un OGTT di 2 ore con 75 g di glucosio. I partecipanti sono stati posti in posizione supina e sono state inserite cannule nelle vene cubitali per la raccolta del sangue. Al tempo 0 minuti, i partecipanti hanno ingerito 75 g di glucosio (71,5 g di glucosio anidro aggiunti a 3,5 g di [U-13C6]glucosio) sciolto in 300 ml di acqua in 5 minuti. I campioni di sangue sono stati prelevati ai tempi: -15, -5, 0, 5, 15, 30, 60, 90 e 120 minuti rispetto all'ingestione di glucosio.

Le concentrazioni di glucosio plasmatico sono state misurate al letto del paziente utilizzando il metodo della glucosio ossidasi (analizzatore Yellow Springs Instrument Model 2300 STAT plus, YSI). L'arricchimento plasmatico di [U-13C6]glucosio è stato determinato mediante gas cromatografia accoppiata alla spettrometria di massa, utilizzando il metodo che prevede l'internal standard.

Il glucosio è stato estratto mediante metanolo e successivamente derivatizzato con penta-acetate (Acetic anhydride:Pyridine, 2:1).

Per ottenere la concentrazione di glucosio esogeno, i valori di arricchimento (tracer/tracce) del glucosio sono stati moltiplicati per la concentrazione totale di glucosio ottenuta mediante YSI (mg/dL) e quindi divisi per la concentrazione di tracciante ingerito durante il test (2%). La concentrazione di glucosio prodotta endogenamente è stata quindi ottenuta sottraendo dalla concentrazione ematica totale (YSI) quella esogena, ed espressa in mg/dL.

3.3 ANALISI STATISTICA

L'analisi dei dati è stata eseguita utilizzando il software GraphPad Prism version 8.0 (GraphPad Software, San Diego, California USA).

Per testare eventuali differenze basali tra i due gruppi è stato utilizzato il test t-student per gruppi indipendenti.

Il test t-student per gruppi appaiati è stato utilizzato per testare gli effetti dei due interventi (separatamente esercizio e bed rest) nelle variabili considerate. Mentre un two-way ANOVA per misure ripetute è stato utilizzato per studiare lo stesso effetto su dati dell'OGTT. Il modello utilizzato è stato una matrice 2x2 in che rifletteva i fattori tempo x intervento. Ogni volta che si è riscontrato un effetto significativo per uno od entrambi i fattori si è applicato il post-hoc test di Bonferroni per identificarne le specifiche.

Le differenze sono state considerate significative a $p < 0,05$. I dati sono presentati come $\text{media} \pm \text{DS}$.

4 RISULTATI

4.1 DESCRIZIONE DEL CAMPIONE

Ponendo in esame i risultati del test OGTT, a cui è stato sottoposto il campione prima dei differenti protocolli d'intervento, si evidenzia una differenza statisticamente significativa nella concentrazione di glucosio nel campione diabetico, rispetto al campione non diabetico (**Figura 6**). Inoltre, grazie alla somministrazione di glucosio tracciato è possibile individuare il glucosio esogeno presente in circolo e calcolare la quantità di glucosio endogeno presente.

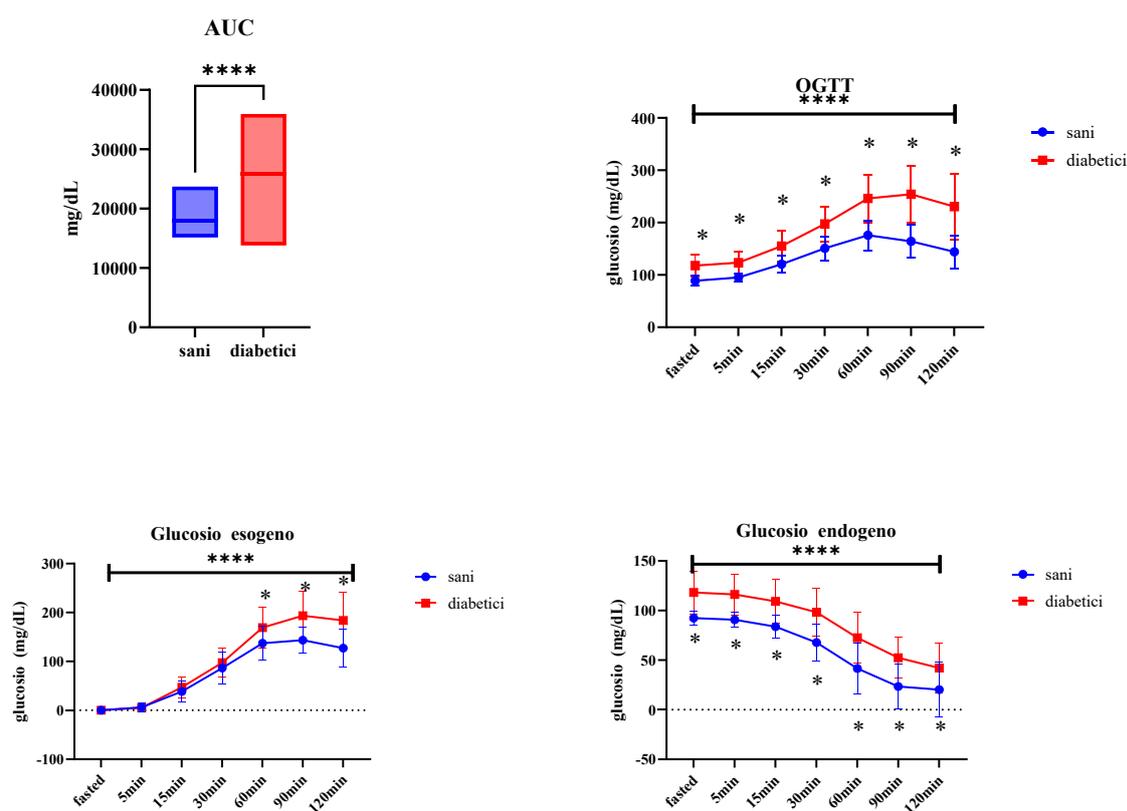


Figura 6. Risultati test OGTT in soggetti anziani diabetici e sani a livello basale

Il campione diabetico, presenta quantità maggiori di glucosio endogeno significativamente rilevanti durante tutta la durata della prova, e presenta una più alta concentrazione statisticamente significativa di glucosio esogeno negli intervalli di 60, 90 e 120 minuti. Tale differenza nella quantità di glucosio presente in circolo si evince anche dagli esami sanguigni a cui è stato sottoposto il campione: i soggetti con diabete di tipo 2 presentano una maggiore

concertazione di glucosio di 17.2 ± 5.5 mg/dl e di emoglobina glicata superiore di $0.9 \pm 0.3\%$, la quale rispecchia l'andamento della glicemia negli ultimi 90 giorni. (**Tabella 1**).

	SANI (N=13)	DIABETICI(N=50)
AGAP	7.9±2.0	9.4±3.0
BUN (mg/Dl)	14.2±3.0	18.5±5.8*
GLUCOSE (mg/Dl)	97.9±10.3	115.1±19.2*
CREATININE (mg/Dl)	0.8±0.2	0.9±0.2
E GFR CALCULATION (mL/min/1,73m ²)	83.5±13.3	79.1±18.3
CHOL (mg/Dl)	176.9±30.1	160.4±44.3
TRIG (mg/Dl)	117.4±83.3	123.1±61.6
HDL CHOL (mg/Dl)	48.0±11.7	50.7±12.7
HDLC RATIO	3.9±1.1	3.2±0.8*
LDL CHOL (mg/Dl)	108.8±25.9	82.7±37.8*
VLDL (mg/Dl)	23.4±16.8	23.5±12.5
T PROTEIN (g/Dl)	6.6±0.4	6.8±0.5
TOTAL BILI (mg/Dl)	0.7±0.2	0.6±0.3
ALBUMIN(g/Dl)	3.9±0.2	4.1±0.4
HGB A1C %	5.7±0.5	6.6±0.9*
ALK PHOS (U/L)	67.2±16.1	69.3±20.4
ALT(SGPT) (U/L)	26.9±16.6	31.5±14.6
AST(SGOT) (U/L)	27.5±11.0	27.0±11.7

Tabella 1. I dati sono media±DS. * denota una differenza tra i valori basali dei due gruppi.

Il campione composto da persone diabetiche presenta un BMI maggiore di 1.8 ± 0.8 kg/m² rispetto al campione sano, e grazie all'analisi della composizione corporea svolta mediante DEXA, si nota un contenuto maggiore sia di massa grassa sia di massa magra. Ma, dall'analisi della percentuale di massa magra rapportata al peso corporeo, non si riscontrano evidenze significative. (**Figura 7**).

Differenze campione sano vs diabetico tipo 2

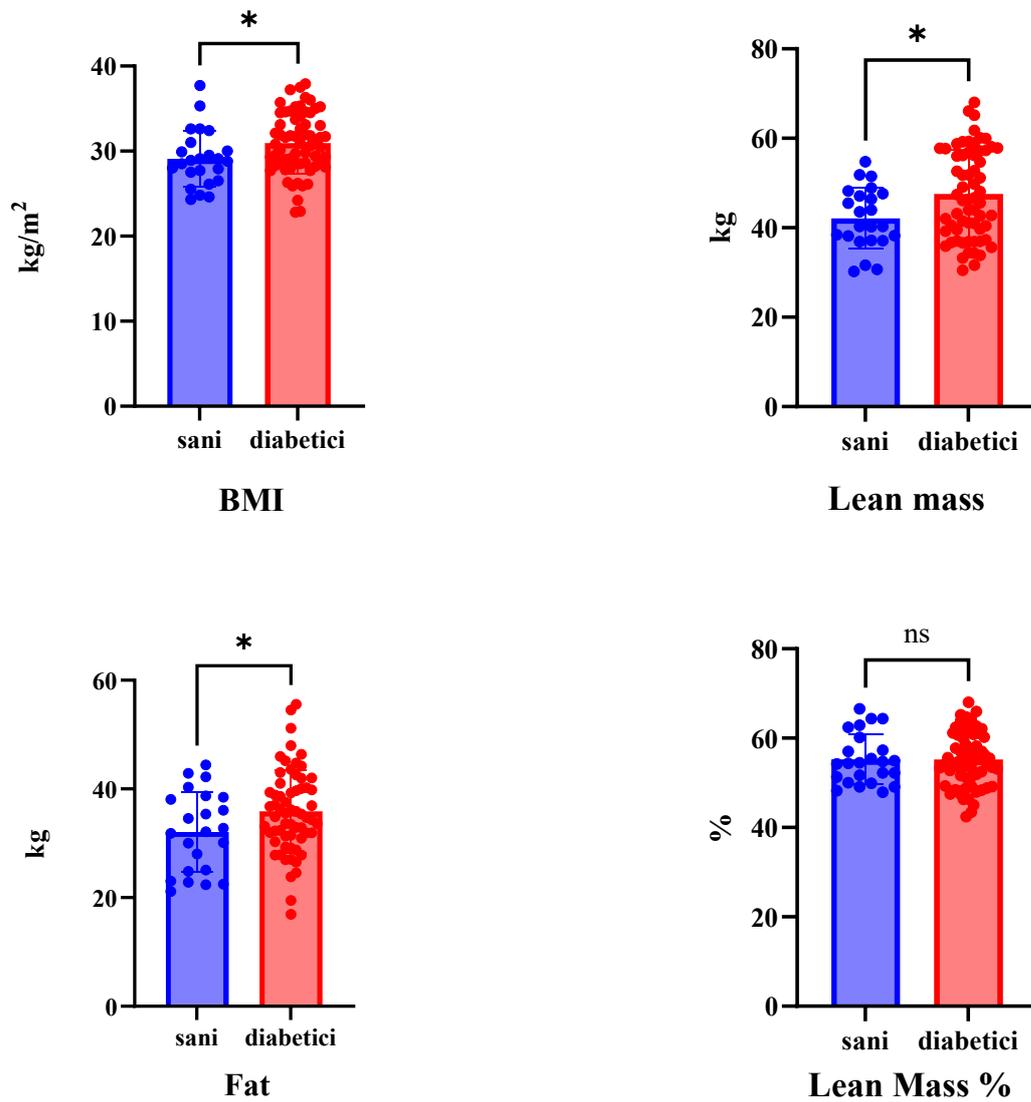


Figura 7. Differenze nella composizione corporea tra soggetti anziani diabetici e sani a livello basale

Analizzando la forza muscolare espressa dai soggetti che compongono i diversi campioni, espressa sia in termini assoluti sia rapportata al peso corporeo dei soggetti, non vengono riscontrate evidenze statisticamente significative. **(Figura 8)**

Forza campione sano vs diabetico tipo 2

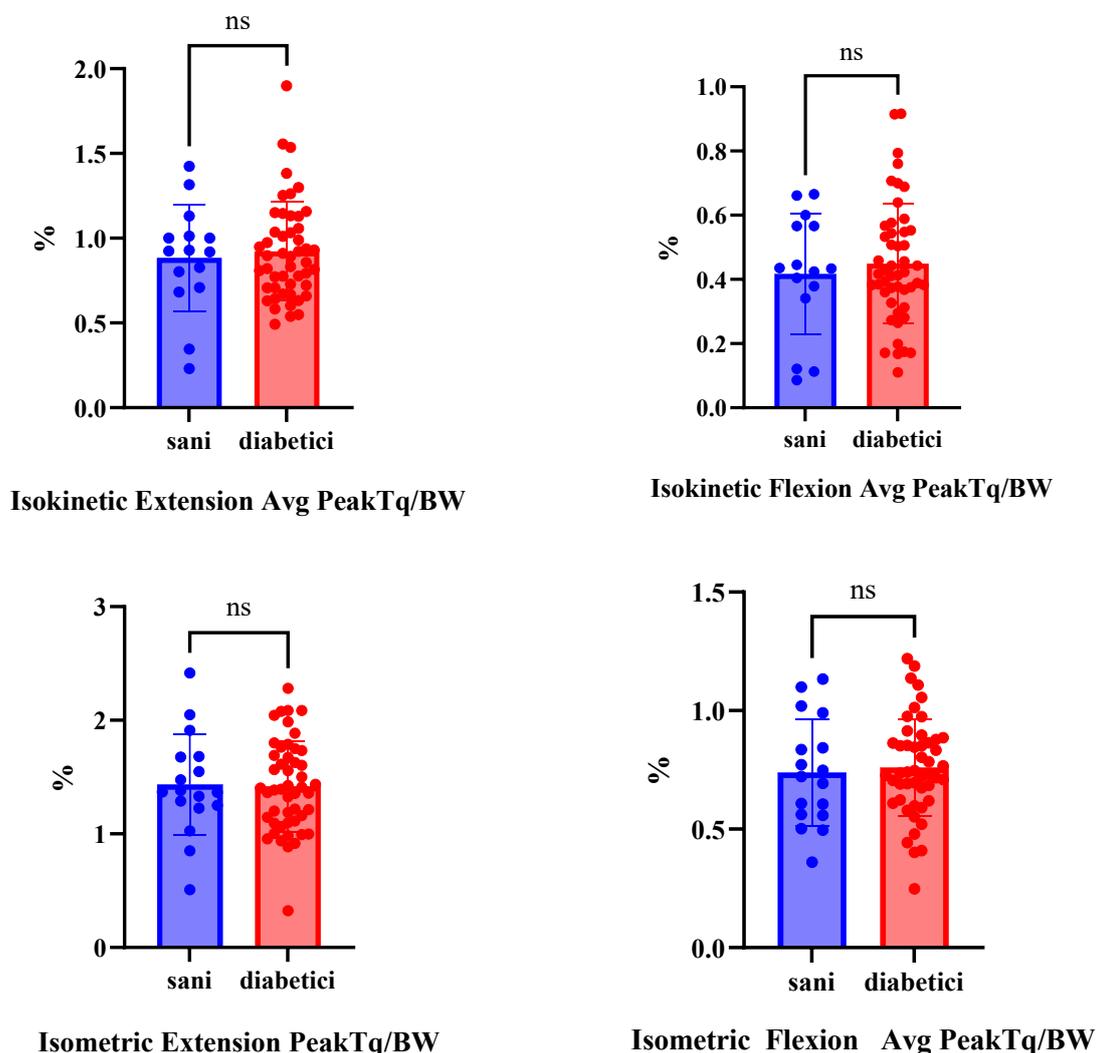


Figura 8. Differenze nei diversi test di forza per gli arti inferiori tra soggetti anziani diabetici e sani a livello basale

4.2 EFFETTI DELL'ESERCIZIO FISICO CONTRO RESISTENZA IN SOGGETTI DIABETICI DI TIPO 2

Al termine del percorso di 12 settimane di esercizio fisico contro resistenza, nel campione diabetico non sono state registrate differenze significative nella concentrazione di glucosio presente durante il test OGTT, nella concentrazione relativa a quello esogeno mentre per la parte endogena si è vista una tendenza al miglioramento ($p=0.06$). (Figura 9). È stato registrato un aumento del glucosio misurato durante gli esami del sangue finali, il quale al termine del percorso di esercizio risultava significativamente maggiore. (Tabella 2).

OGTT PRE e POST esercizio fisico

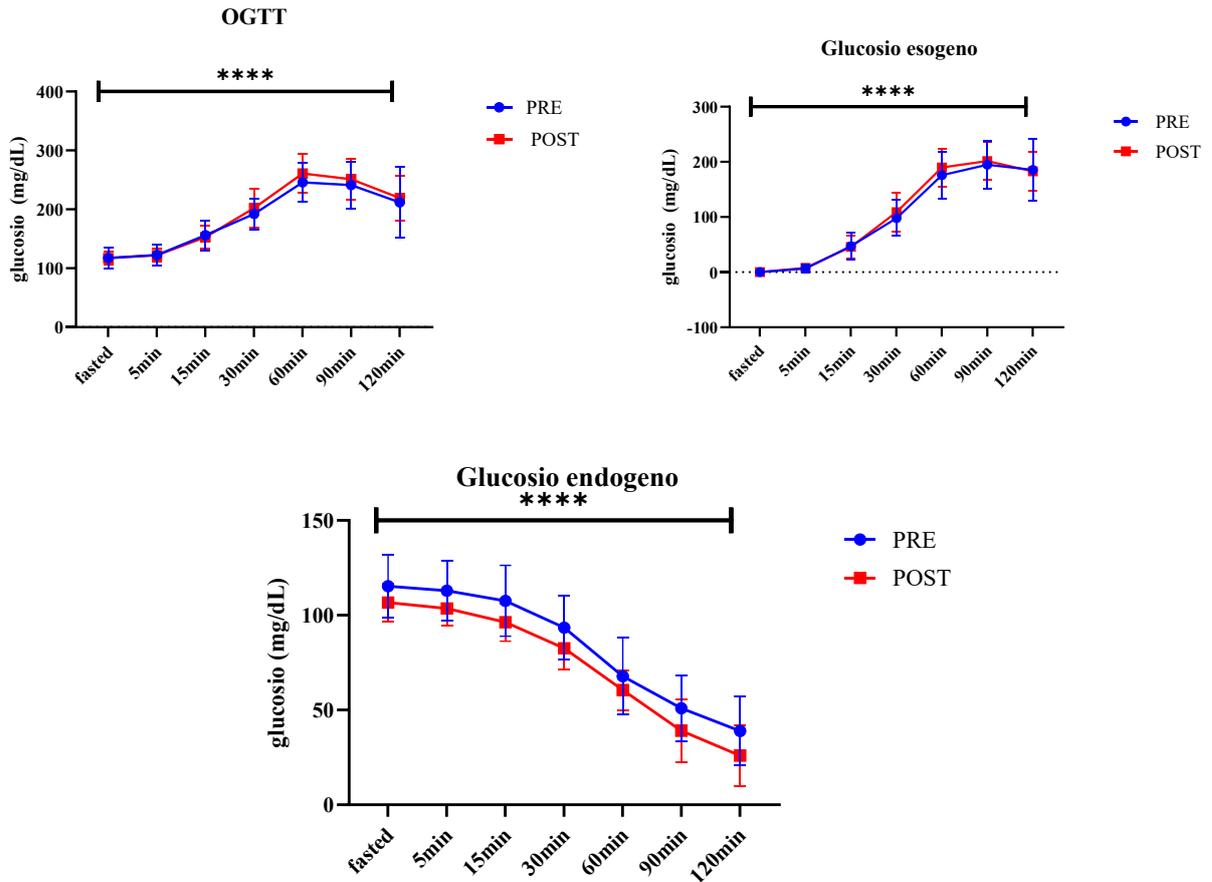


Figura 9. Risultati dell'esame OGTT prima e dopo l'esercizio fisico contro resistenza

Il BMI non ha subito differenze significative, ciò viene confermato anche da un'analisi più approfondita della composizione corporea, la quale non presenta differenze nella quantità di massa grassa e neanche dalla quantità di massa magra, l'ultima però presenta una tendenza al miglioramento ($p=0,09$). (Figura 10).

Composizione corporea PRE e POST esercizio fisico

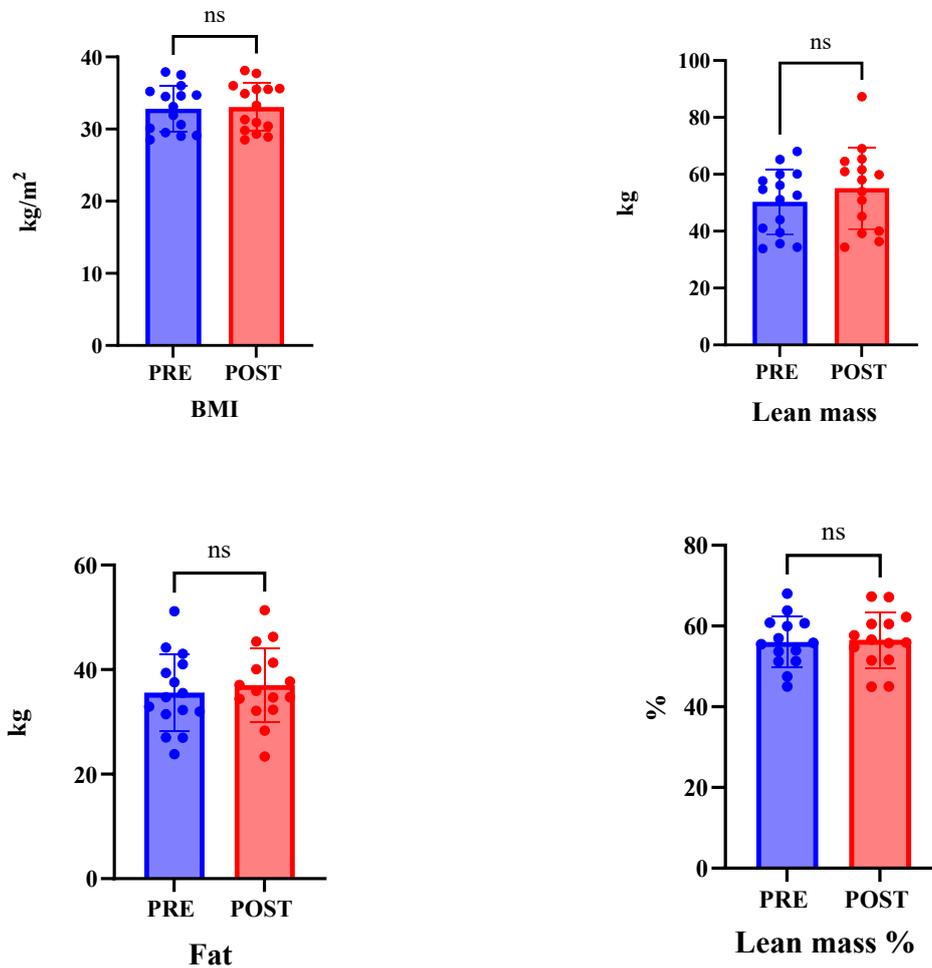


Figura 10. Composizione corporea prima e dopo l'esercizio fisico contro resistenza

Anche nell'analisi della forza massima rapportata al peso corporeo, misurata al termine dell'allenamento di forza, si nota una tendenza generale al miglioramento nei diversi test rispetto ai valori basali, ma non vi sono stati aumenti statisticamente significativi. (**Figura 11**).

Forza PRE vs POST esercizio fisico

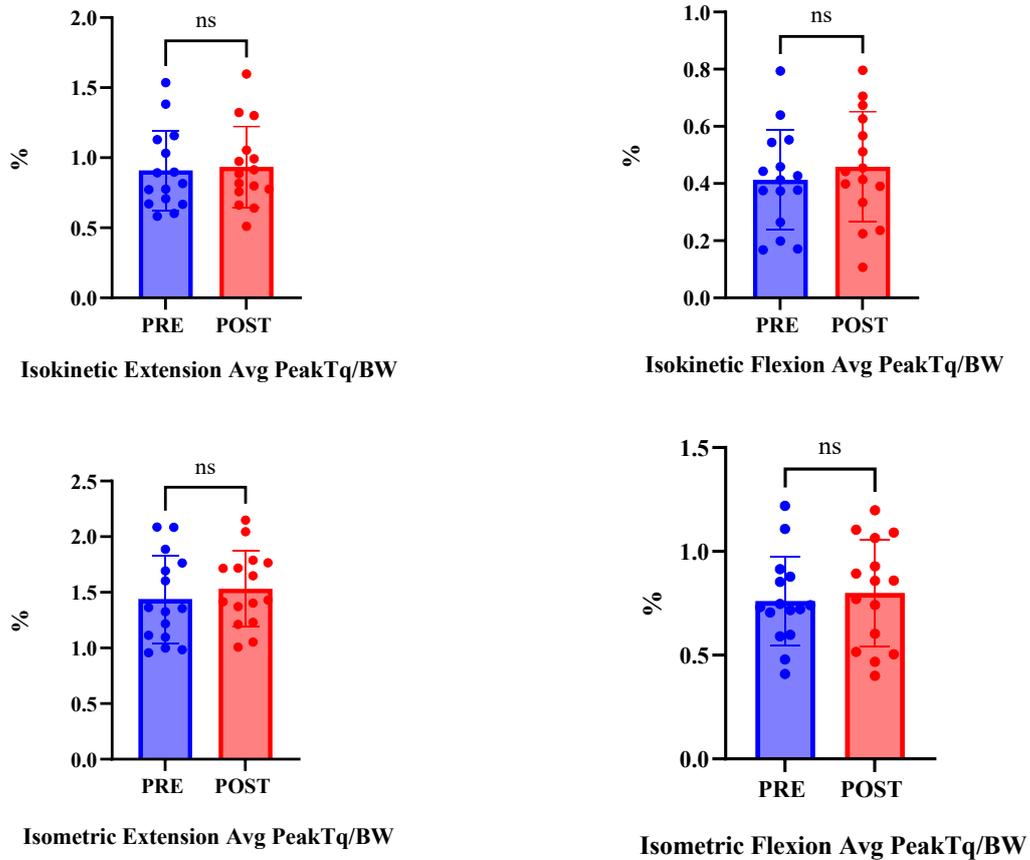


Figura 11. Misure della forza degli arti inferiori prima e dopo l'esercizio fisico contro resistenza

Prendendo in esame le differenze dei valori ematici presenti al termine dell'intervento sopracitato, rispetto allo stato basale del campione, emergono miglioramenti significativi in diversi indici sia che essi rappresentino la funzionalità renale sia epatica. Infatti, seguendo l'ordine in cui sono riportati all'interno della Tabella 2, si notano miglioramenti in eGFR, BUN, creatinine, t-protein, albumine, ALK phos. (Tabella 2).

	Esercizio(N=15)		Bed Rest (N=19)	
	Pre	Post	Pre	Post
AGAP	11.1±3.3	9.4±3.3	7.5±2.7#	8.7±2.8*
BUN (mg/Dl)	20.7±5.3	18.0±4.2*	17.8±7.2	17.0±5.0
GLUCOSE (mg/Dl)	104.8±18.5	129.3±26.8*	118.0±18.4#	118.6±19.2
CREATININE (mg/Dl)	0.9±0.2	0.9±0.2*	0.9±0.2	0.9±0.2
E GFR CALCULATION (mL/min/1,73m2)	79.0±22.2	84.0±23.1*	74.4±17.1	73.1±23.2
TOTAL BILI (mg/Dl)	0.6±0.4	0.7±0.3	0.6±0.2	0.6±0.1
T PROTEIN (g/Dl)	7.1±0.4	6.7±0.4*	6.6±0.4#	6.7±0.4
ALBUMIN(g/Dl)	4.3±0.4	4.0±0.4*	4.0±0.4#	4.0±0.3
ALK PHOS (U/L)	65.3±15.3	61.0±15.3*	68.2±21.0	69.2±19.0
ALT(SGPT) (U/L)	35.9±15.3	34.3±14.7	23.0±6.3#	28.2±10.6*
AST(SGOT) (U/L)	28.5±16.0	27.5±15.1	26.6±7.9	31.7±10.4*

Tabella 2. I dati sono media±DS. *denota una differenza statisticamente significativa rispetto ai valori pre all'interno dello stesso gruppo (esercizio o bed rest); # denota una differenza tra i valori basali dei due gruppi.

4.3 EFFETTI DELL'INATTIVITÀ FISICA IN SOGGETTI DIABETICI DI TIPO 2

Il campione che ha svolto cinque giorni di allettamento completo non ha riportato differenze significative nella risposta dell'organismo al test OGTT rispetto al test basale; infatti, non si evidenziano differenze né sulla quantità di glucosio esogeno né di quello endogeno in circolo rapportato alla condizione basale, anche se quest'ultimo presenta una riduzione (p=0.06). (Figura 12).

OGTT PRE vs POST bed rest

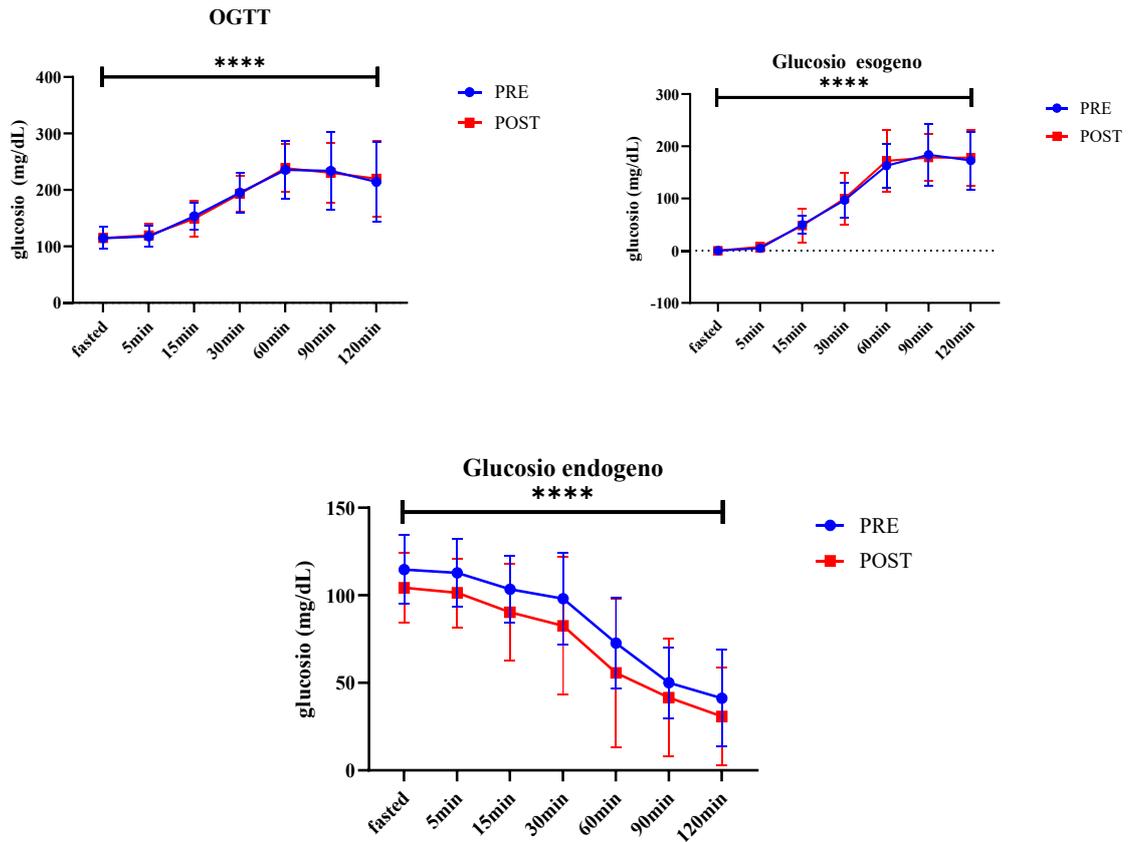


Figura 12. Risultati dell'esame OGTT prima e dopo l'allettamento

Al termine del periodo di allettamento, il campione presentava un BMI significativamente inferiore, con una riduzione di massa magra e di massa grassa, ma non vi sono state differenze nella percentuale di massa magra, rapportandola al peso corporeo del soggetto. (Figura 13).

Composizione corporea PRE e POST bed rest

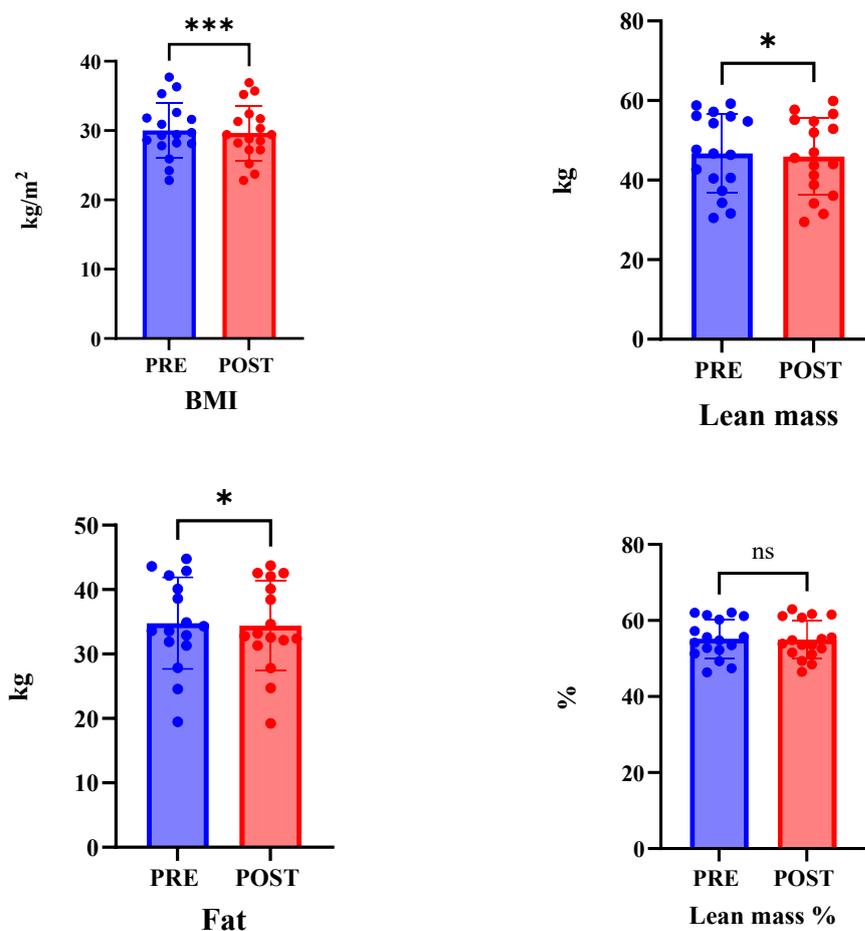


Figura 13. Composizione corporea del campione prima e dopo il bed rest

Analizzando i risultati dei test di forza massima svolti al termine del bed rest, sono stati misurati valori di forza massima dell'estensione del ginocchio significativamente inferiori; tale riduzione è presente sia nella contrazione isometrica sia in quella isocinetica, ed è apprezzabile sia in termini di valore assoluto sia rapportato al peso corporeo. (Figura 14) Non sono state registrate differenze significative nei valori di forza massima di flessione del ginocchio né durante una contrazione massimale isocinetica né in quella isometrica. (Figura 14). È possibile notare una riduzione statisticamente significativa della potenza media durante la contrazione isocinetica di flessione del ginocchio. (Figura 15)

Forza PRE vs POST bed rest

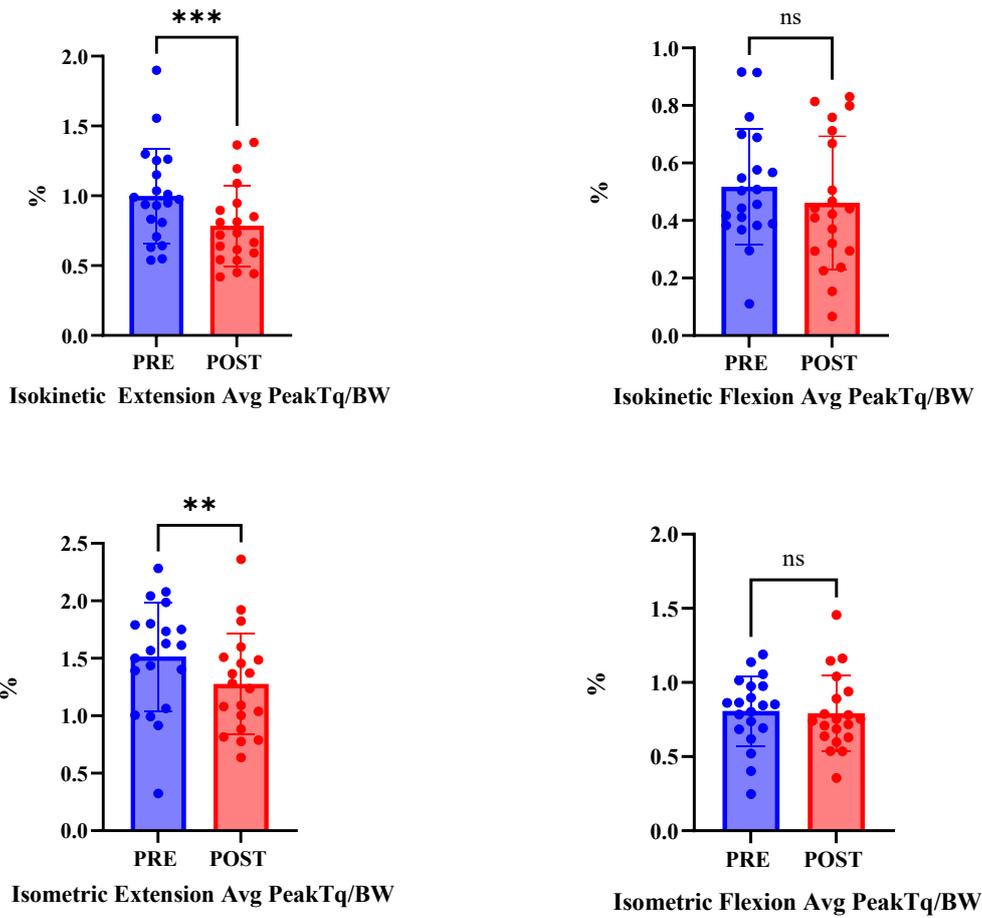


Figura 14. Misure della forza degli arti inferiori prima e dopo il bed rest

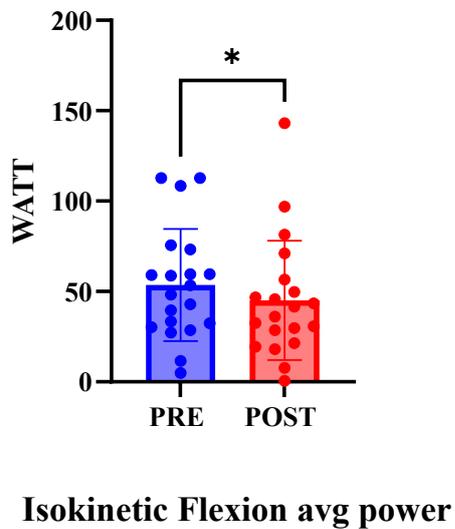


Figura 15. Analisi della potenza media di flessione del ginocchio prima e dopo l'inattività

Dall'analisi degli esami ematici svolti prima e dopo il periodo di inattività, emerge un aumento significativo dell'acidificazione del sangue misurata con AGAP e un aumento delle transaminasi sia ALT (SGPT) che AST (SGOT). (**Tabella 2**).

5 DISCUSSIONE

La resistenza insulinica è una condizione nota del diabete di tipo due ed è evidenziabile nel nostro campione analizzando i dati ricavati durante il test OGTT grazie all'uso dei traccianti. Dai dati, infatti, è possibile notare come la glicemia sia a livello basale sia durante il test, si mantenga costantemente maggiore rispetto al campione sano. Inoltre, si nota la difficoltà per il campione diabetico di riassorbire il glucosio esogeno negli intervalli di tempo dai 60 ai 120 minuti dopo l'ingestione. Ancor più evidente è la difficoltà da parte del campione diabetico di sopprimere la produzione di glucosio endogeno, il quale rispetto al campione sano è presente in modo significativamente maggiore in tutti gli intervalli di tempo analizzati. I valori registrati negli esami ematici riportano un valore aumentato nella glicemia a digiuno e presentano un valore di emoglobina glicata maggiore rispetto al campione sano, la media del campione diabetico è $6.6 \pm 0.9\%$, che è inferiore alla soglia indicata da ADS (Australian Diabetes Society) che fissa tale soglia al 7%, ciò indica una buona gestione farmacologica del paziente, ma che andrebbe ridotta per ridurre maggiormente il rischio di complicanze macrovascolari e microvascolari (Wang & Hng, 2021) (International Expert Committee, 2009).

Il campione diabetico presentava una condizione di obesità di primo grado, con un BMI considerevolmente maggiore rispetto al campione sano. Tale condizione è causata da una massa grassa maggiore e in parte anche dalla quantità più alta di massa muscolare in termini assoluti, situazione che però non era significativamente maggiore quando la massa muscolare veniva rapportata al peso corporeo. Analizzando i livelli di forza massima degli arti inferiori esercitati dai due campioni non sono emerse differenze significative né in termini assoluti né in termini di forza rapportata al peso corporeo del soggetto. Pertanto il campione diabetico disponendo della medesima forza massima che presenta il campione sano, ma dovendo spostare una massa corporea maggiore, riscontrerà maggiori difficoltà sia nelle attività della vita quotidiana sia durante l'attività fisica, sfavorendo quindi la pratica di attività fisica e conseguentemente una maggior sedentarietà. Inoltre, nonostante il campione diabetico possedesse una quantità di massa magra significativamente maggiore, non erano presenti livelli maggiori di forza. Il motivo di ciò potrebbe essere individuato nell'effetto ancor più marcato delle molteplici alterazioni che comunemente si verificano con l'invecchiamento, a causa delle condizioni di insulino resistenza, del diabete, dell'obesità e dell'infiammazione ad esse associate, predominanti nel campione diabetico. È stato visto infatti che l'invecchiamento è caratterizzato a livello vascolare da una compromissione della compliance arteriosa centrale (Tanaka et al., 2000), della funzionalità

della parete endoteliale e riduzione della densità capillare (Groen et al., 2014) (Distefano & Goodpaster, 2018). A livello neuromuscolare si verifica una compromissione del controllo neuromuscolare con una minor frequenza di attivazione dei motoneuroni (Connelly et al., 1999), un declino della spinta neurale volontaria (Clark & Taylor, 2011), una riduzione della velocità di conduzione nervosa (Metter et al., 1998), un aumento della quantità di tessuto nervoso non contrattile (Goodpaster et al., 2008), disaccoppiamento eccitazione-contrazione (Delbono, 2011) e denervazione delle fibre muscolari veloci e una successiva reinnervazione da parte dei motoneuroni di fibre lente con conversione delle fibre e raggruppamento delle stesse (Distefano & Goodpaster, 2018) (Lexell et al., 1986).

Il campione diabetico seppur presentando una concentrazione minore di LDL nel sangue rispetto al campione sano, motivo riconducibile probabilmente alla terapia farmacologica assunta, non riusciva a rispettare la quantità massima di LDL raccomandata da alcune importanti associazioni internazionali quali EASD (Associazione Europea per lo Studio del Diabete), ESC (Società Europea di Cardiologia), AACE (Associazione Americana di Endocrinologia Clinica) e ACE (American College of Endocrinology) le quali fissano l'obiettivo a <70 mg/dL per i pazienti con rischio elevato (Kelsey et al., 2022). Ciò espone il soggetto al rischio di sviluppare patologie cardiovascolari, con un esito avverso potenzialmente peggiore, data la sua marcata condizione di fragilità. Inoltre, è stato dimostrato come l'accumulo intracellulare di metaboliti lipidici comprometta la trasduzione del segnale dell'insulina, in particolar modo a causa delle ceramidi plasmatiche derivate dalle LDL, innescando condizioni infiammatorie subcliniche che sviluppano insulino resistenza nell'organismo (Boon et al., 2013). Livelli elevati di acidi grassi circolanti stimolano la gluconeogenesi nel fegato, che a sua volta causa l'innalzamento del livello glicemico (Savage et al., 2007).

Infine, il campione diabetico presentava un valore di BUN, descrittivo della quantità di azoto ureico presente nel sangue, significativamente maggiore nel campione diabetico. Calcolando il rapporto BUN/Creatinina che Chen et al. descrivono come un indice associato alla fragilità, emerge un valore maggiore di 2 punti rispetto a 18,6. Tale valore è stato fissato come cut off rispetto al rischio di fragilità, in quanto valori superiori sono associati a minor forza misurata con handgrip e maggior tempo necessario per alzarsi dalla sedia (Chen et al., 2023).

Il protocollo d'intervento basato sulla pratica di 12 settimane di esercizio fisico contro resistenza si è rivelato sicuro, vista l'assenza di eventi avversi, ma non sono stati riscontrati

miglioramenti in termini di aumento della forza e della massa muscolare nel campione. Nonostante l'esercizio fisico contro resistenza sia ritenuto l'intervento più efficace per migliorare i due aspetti sopra indicati negli anziani (Moro et al., 2018) (Kumar et al., 2012), la popolazione anziana presenta un'alta variabilità nella risposta all'esercizio nel miglioramento di massa muscolare e forza. Tale variabilità è stata dimostrata nello studio condotto da Moro et al., nel quale sono state evidenziate differenze nell'aumento di massa muscolare tra gli anziani che presentavano un'alta capillarizzazione e coloro che invece presentavano una bassa capillarizzazione (Moro et al., 2019). Per di più il campione preso in esame nello studio appena citato analizzava un campione di anziani sani, mentre nel presente studio il campione era caratterizzato da anziani diabetici, i quali potrebbero presentare una condizione fisica e clinica che richiede un tempo maggiore alle 12 settimane per raggiungere risultati statisticamente significativi. Ciò potrebbe essere confermato dal fatto che alcuni indici presi in esame in questo studio come, ad esempio, la massa muscolare, presentavano comunque una tendenza al miglioramento in sole 3 settimane.

Le alterazioni caratterizzanti l'insulino resistenza richiedono diversi anni per potersi sviluppare, periodo nel quale vi è una massiccia presenza dei fattori di rischio ad essa associata; pertanto, la modifica di uno solo dei fattori di rischio di tale condizione richiede diversi mesi per poterla contrastare. Nello studio preso in esame, la produzione endogena di glucosio post-prandiale misurata durante il test OGTT, dopo 12 settimane di esercizio presenta una tendenza al miglioramento. Invece nello studio condotto da Honka et al., nel quale il campione era formato da donne anziane nella maggior parte sane, dopo 4 mesi di esercizio contro resistenza si è misurata una riduzione nella produzione di glucosio endogeno (Honka et al., 2016). Un altro studio utilizzando metodiche diverse, ha dimostrato l'efficacia dell'esercizio fisico nel ridurre la produzione di glucosio endogeno post-prandiale, le differenze di questo studio sono la durata di 15 settimane, la frequenza di allenamento di 4-5 volte alla settimana e la tipologia di intensità poiché sono stati impegnati in allenamenti aerobici al 70% del VO_2max (Gregory et al., 2019).

La risposta verificatisi nel campione al termine dei 5 giorni di allettamento forzato, conferma la pericolosità della sedentarietà e dell'inattività, soprattutto in anziani, i quali per di più richiedono maggior tempo per aumentare la massa muscolare e tornare ai livelli basali (Hvid et al., 2010) (Hvid et al., 2014). Dopo solo 5 giorni di inattività la massa muscolare è diminuita in modo significativo, con una riduzione media di 0.8 kg di tessuto muscolare. È stata registrata anche una riduzione statistica della massa grassa, con una riduzione media di

0,4 kg di tessuto adiposo, il motivo potrebbe essere riscontrato nel minor apporto calorico introdotto durante il riposo forzato rispetto al consumo abituale del soggetto.

Oltre a quanto sopra, l'inattività ha causato una riduzione della forza dei muscoli estensori del ginocchio sia durante una contrazione massimale isocinetica, sia isometrica. Invece per quanto concerne la forza massima dei muscoli flessori del ginocchio non sono state riscontrate riduzioni statisticamente significative né nelle contrazioni isocinetiche né in quelle isometriche, il motivo può essere individuato nel movimento isometrico di flessione del ginocchio che i soggetti compivano durante l'allettamento per cambiare posizione nel letto. Tale motivazione potrebbe essere supportata anche dalla riduzione significativa registrata nella potenza media durante una contrazione massimale isocinetica.

Non sono state evidenziate significatività nelle modifiche indotte dall'inattività nella risposta insulinica al test OGTT e i motivi di ciò potrebbero essere individuati sia nella ridotta durata del periodo di inattività, sia nella similitudine di tale protocollo rispetto alle condizioni abituali di attività fisica svolta dal campione.

6 CONCLUSIONI

In conclusione, visto l'innalzamento dell'aspettativa media di vita, le modificazioni indotte dall'invecchiamento, la maggiore diffusione dell'obesità nella popolazione globale e l'aumento della diffusione di patologie croniche non trasmissibili, risulta di fondamentale importanza studiare le possibili modalità per contrastare la comparsa degli effetti avversi causati dalle condizioni precedentemente indicate. In particolar modo, è importante valutare gli effetti dell'esercizio fisico contro resistenza, data la maggior efficacia dimostrata nell'aumentare la massa muscolare e la forza muscolare, che sono indici prognostici in diverse condizioni, tra cui fragilità e sarcopenia.

Se solamente 12 settimane di esercizio fisico contro resistenza non si sono rivelate un tempo abbastanza lungo per ottenere un miglioramento statisticamente significativo della composizione corporea, dei valori di forza massima degli arti inferiori e della resistenza insulinica in un campione di anziani diabetici di tipo 2, al contrario solamente cinque giorni di allettamento forzato hanno ridotto la massa muscolare e la forza massima dei muscoli estensori del ginocchio. I risultati dello studio non devono essere valutati come l'inefficacia dell'allenamento contro resistenza ma bensì sulla pericolosità per questa popolazione di periodi di inattività, che potrebbero verificarsi comunemente in seguito a ospedalizzazione.

Data l'importanza di analizzare mediante traccianti la risposta dell'insulina resistenza di anziani diabetici rispetto a variabili come esercizio o inattività, studi futuri dovrebbero analizzare se un periodo maggiore di esercizio fisico contro resistenza sia in grado di migliorare la resistenza insulinica, la forza e la massa muscolare in anziani con diabete di tipo 2. Inoltre, bisognerebbe valutare se la pratica di esercizio fisico associato ad un regime dietetico appositamente individualizzato riesca a migliorare maggiormente tali parametri.

7 BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- Ades, P. A., Savage, P. D., Marney, A. M., Harvey, J., & Evans, K. A. (2015). Remission of recently diagnosed type 2 diabetes mellitus with weight loss and exercise. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, 35(3), 193–197.
<https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000106>
- American Diabetes Association. (2018). 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*, 42(Supplement_1), S61–S70.
<https://doi.org/10.2337/dc19-S006>
- Armstrong David G., Boulton Andrew J.M., & Bus Sicco A. (2017). Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *New England Journal of Medicine*, 376(24), 2367–2375.
<https://doi.org/10.1056/NEJMra1615439>
- Bajpeyi, S., Tanner, C. J., Slentz, C. A., Duscha, B. D., McCartney, J. S., Hickner, R. C., Kraus, W. E., & Houmard, J. A. (2009). Effect of exercise intensity and volume on persistence of insulin sensitivity during training cessation. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 106(4), 1079–1085. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.91262.2008>
- Bellary, S., Kyrou, I., Brown, J. E., & Bailey, C. J. (2021). Type 2 diabetes mellitus in older adults: Clinical considerations and management. *Nature Reviews. Endocrinology*, 17(9), 534–548. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00512-2>
- Bezerra, C. B., Pinho, C. de B. R. P., Saintrain, M. V. de L., Sodré, A. K. de M. B., Silva, C. A. B. da, & Doucet, J. (2021). Characteristics of the clinical treatment of Brazilian and French older adults with diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 181, 109088.
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109088>
- Biswas, A., Oh, P. I., Faulkner, G. E., Bajaj, R. R., Silver, M. A., Mitchell, M. S., & Alter, D. A. (2015). Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 162(2), 123–132. <https://doi.org/10.7326/M14-1651>
- Boon, J., Hoy, A. J., Stark, R., Brown, R. D., Meex, R. C., Henstridge, D. C., Schenk, S., Meikle, P. J., Horowitz, J. F., Kingwell, B. A., Bruce, C. R., & Watt, M. J. (2013). Ceramides Contained in LDL Are Elevated in Type 2 Diabetes and Promote Inflammation and Skeletal Muscle Insulin Resistance. *Diabetes*, 62(2), 401–410.
<https://doi.org/10.2337/db12-0686>

- Borina, E., Pellegrino, M. A., D'Antona, G., & Bottinelli, R. (2010). Myosin and actin content of human skeletal muscle fibers following 35 days bed rest. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 20(1), 65–73. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2009.01029.x>
- Borror, A., Zieff, G., Battaglini, C., & Stoner, L. (2018). The Effects of Postprandial Exercise on Glucose Control in Individuals with Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 48(6), 1479–1491. <https://doi.org/10.1007/s40279-018-0864-x>
- Boulé, N. G., Kenny, G. P., Haddad, E., Wells, G. A., & Sigal, R. J. (2003). Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 46(8), 1071–1081. <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1160-2>
- Bowman, S. A. (2006). Television-viewing characteristics of adults: Correlations to eating practices and overweight and health status. *Preventing Chronic Disease*, 3(2), A38.
- Breen, L., Stokes, K. A., Churchward-Venne, T. A., Moore, D. R., Baker, S. K., Smith, K., Atherton, P. J., & Phillips, S. M. (2013). Two Weeks of Reduced Activity Decreases Leg Lean Mass and Induces “Anabolic Resistance” of Myofibrillar Protein Synthesis in Healthy Elderly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(6), 2604–2612. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1502>
- Bus, S. A., Lavery, L. A., Monteiro-Soares, M., Rasmussen, A., Raspovic, A., Sacco, I. C. N., van Netten, J. J., & International Working Group on the Diabetic Foot. (2020). Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 36 Suppl 1, e3269. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3269>
- Canoy, D., Wareham, N., Luben, R., Welch, A., Bingham, S., Day, N., & Khaw, K.-T. (2005). Cigarette smoking and fat distribution in 21,828 British men and women: A population-based study. *Obesity Research*, 13(8), 1466–1475. <https://doi.org/10.1038/oby.2005.177>
- Cesari, M., Calvani, R., & Marzetti, E. (2017). Frailty in Older Persons. *Clinics in Geriatric Medicine*, 33(3), 293–303. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2017.02.002>
- Chen, X.-X., Chen, Z.-X., Zhou, W.-J., Wang, Y., Su, J., & Zhou, Q. (2023). Blood urea nitrogen to creatinine ratio is associated with physical frailty in older-aged Chinese: A cross-sectional study. *Aging Clinical and Experimental Research*, 35(3), 581–589. <https://doi.org/10.1007/s40520-022-02332-4>

- Chiu, T. H. T., Pan, W.-H., Lin, M.-N., & Lin, C.-L. (2018). Vegetarian diet, change in dietary patterns, and diabetes risk: A prospective study. *Nutrition & Diabetes*, *8*(1), 12. <https://doi.org/10.1038/s41387-018-0022-4>
- Chudyk, A., & Petrella, R. J. (2011). Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care*, *34*(5), 1228–1237. <https://doi.org/10.2337/dc10-1881>
- Clark, B. C., & Taylor, J. L. (2011). Age-related changes in motor cortical properties and voluntary activation of skeletal muscle. *Current Aging Science*, *4*(3), 192–199. <https://doi.org/10.2174/1874609811104030192>
- Connelly, D. M., Rice, C. L., Roos, M. R., & Vandervoort, A. A. (1999). Motor unit firing rates and contractile properties in tibialis anterior of young and old men. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, *87*(2), 843–852. <https://doi.org/10.1152/jappl.1999.87.2.843>
- Crawford, F., Cezard, G., Chappell, F. M., Murray, G. D., Price, J. F., Sheikh, A., Simpson, C. R., Stansby, G. P., & Young, M. J. (2015). A systematic review and individual patient data meta-analysis of prognostic factors for foot ulceration in people with diabetes: The international research collaboration for the prediction of diabetic foot ulcerations (PODUS). *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, *19*(57), 1–210. <https://doi.org/10.3310/hta19570>
- Delbono, O. (2011). Expression and regulation of excitation-contraction coupling proteins in aging skeletal muscle. *Current Aging Science*, *4*(3), 248–259. <https://doi.org/10.2174/1874609811104030248>
- Deshpande, A. D., Harris-Hayes, M., & Schootman, M. (2008). Epidemiology of Diabetes and Diabetes-Related Complications. *Physical Therapy*, *88*(11), 1254–1264. <https://doi.org/10.2522/ptj.20080020>
- Ding, D., Lawson, K. D., Kolbe-Alexander, T. L., Finkelstein, E. A., Katzmarzyk, P. T., van Mechelen, W., Pratt, M., & Lancet Physical Activity Series 2 Executive Committee. (2016). The economic burden of physical inactivity: A global analysis of major non-communicable diseases. *Lancet (London, England)*, *388*(10051), 1311–1324. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30383-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30383-X)

- Distefano, G., & Goodpaster, B. H. (2018). Effects of Exercise and Aging on Skeletal Muscle. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(3), a029785. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a029785>
- Dunstan, D. W., Daly, R. M., Owen, N., Jolley, D., De Courten, M., Shaw, J., & Zimmet, P. (2002). High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 25(10), 1729–1736. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.10.1729>
- Einarson, T. R., Acs, A., Ludwig, C., & Panton, U. H. (2018). Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: A systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovascular Diabetology*, 17(1), 83. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6>
- Ekelund, U., Tarp, J., Steene-Johannessen, J., Hansen, B. H., Jefferis, B., Fagerland, M. W., Whincup, P., Diaz, K. M., Hooker, S. P., Chernofsky, A., Larson, M. G., Spartano, N., Vasan, R. S., Dohrn, I.-M., Hagströmer, M., Edwardson, C., Yates, T., Shiroma, E., Anderssen, S. A., & Lee, I.-M. (2019). Dose-response associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: Systematic review and harmonised meta-analysis. *BMJ*, 366, 14570. <https://doi.org/10.1136/bmj.14570>
- Eriksson, K. F., & Lindgärde, F. (1991). Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia*, 34(12), 891–898. <https://doi.org/10.1007/BF00400196>
- Ezzatvar, Y., & García-Hermoso, A. (2023). Global estimates of diabetes-related amputations incidence in 2010-2020: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 195, 110194. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.110194>
- Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., Seeman, T., Tracy, R., Kop, W. J., Burke, G., & McBurnie, M. A. (2001). Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *The Journals of Gerontology: Series A*, 56(3), M146–M157. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.M146>
- Fung, T. T., Schulze, M., Manson, J. E., Willett, W. C., & Hu, F. B. (2004). Dietary patterns, meat intake, and the risk of type 2 diabetes in women. *Archives of Internal Medicine*, 164(20), 2235–2240. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.20.2235>

- Glovaci, D., Fan, W., & Wong, N. D. (2019). Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Current Cardiology Reports*, 21(4), 21. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1107-y>
- Gómez-Gómez, M. E., & Zapico, S. C. (2019). Frailty, Cognitive Decline, Neurodegenerative Diseases and Nutrition Interventions. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(11), 2842. <https://doi.org/10.3390/ijms20112842>
- Goodpaster, B. H., Chomentowski, P., Ward, B. K., Rossi, A., Glynn, N. W., Delmonico, M. J., Kritchevsky, S. B., Pahor, M., & Newman, A. B. (2008). Effects of physical activity on strength and skeletal muscle fat infiltration in older adults: A randomized controlled trial. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 105(5), 1498–1503. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.90425.2008>
- Gordon, B. A., Benson, A. C., Bird, S. R., & Fraser, S. F. (2009). Resistance training improves metabolic health in type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 83(2), 157–175. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.11.024>
- Gregory, J. M., Muldowney, J. A., Engelhardt, B. G., Tyree, R., Marks-Shulman, P., Silver, H. J., Donahue, E. P., Edgerton, D. S., & Winnick, J. J. (2019). Aerobic exercise training improves hepatic and muscle insulin sensitivity, but reduces splanchnic glucose uptake in obese humans with type 2 diabetes. *Nutrition & Diabetes*, 9(1), 25. <https://doi.org/10.1038/s41387-019-0090-0>
- Groen, B. B. L., Hamer, H. M., Snijders, T., van Kranenburg, J., Frijns, D., Vink, H., & van Loon, L. J. C. (2014). Skeletal muscle capillary density and microvascular function are compromised with aging and type 2 diabetes. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 116(8), 998–1005. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00919.2013>
- Grøntved, A., & Hu, F. B. (2011). Television Viewing and Risk of Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease, and All-Cause Mortality A Meta-analysis. *JAMA*, 305(23), 2448–2455. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.812>
- Heiskanen, M. A., Motiani, K. K., Mari, A., Saunavaara, V., Eskelinen, J.-J., Virtanen, K. A., Koivumäki, M., Löyttyniemi, E., Nuutila, P., Kalliokoski, K. K., & Hannukainen, J. C. (2018). Exercise training decreases pancreatic fat content and improves beta cell function regardless of baseline glucose tolerance: A randomised controlled trial. *Diabetologia*, 61(8), 1817–1828. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4627-x>

- Honka, M.-J., Bucci, M., Andersson, J., Huovinen, V., Guzzardi, M. A., Sandboge, S., Savisto, N., Salonen, M. K., Badeau, R. M., Parkkola, R., Kullberg, J., Iozzo, P., Eriksson, J. G., & Nuutila, P. (2016). Resistance training enhances insulin suppression of endogenous glucose production in elderly women. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, *120*(6), 633–639. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00950.2015>
- Hou, L., Wang, Q., Pan, B., Li, R., Li, Y., He, J., Qin, T., Cao, L., Zhang, N., Cao, C., Ge, L., & Yang, K. (2023). Exercise modalities for type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, *39*(1), e3591. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3591>
- Houmard, J. A., Tanner, C. J., Slentz, C. A., Duscha, B. D., McCartney, J. S., & Kraus, W. E. (2004). Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, *96*(1), 101–106. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00707.2003>
- Hvid, L., Aagaard, P., Justesen, L., Bayer, M. L., Andersen, J. L., Ørtenblad, N., Kjaer, M., & Suetta, C. (2010). Effects of aging on muscle mechanical function and muscle fiber morphology during short-term immobilization and subsequent retraining. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, *109*(6), 1628–1634. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00637.2010>
- Hvid, L. G., Suetta, C., Nielsen, J. H., Jensen, M. M., Frandsen, U., Ørtenblad, N., Kjaer, M., & Aagaard, P. (2014). Aging impairs the recovery in mechanical muscle function following 4 days of disuse. *Experimental Gerontology*, *52*, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2014.01.012>
- Ibarra, C. T. R., Rocha, J. de J. L., Hernández, R. O., Nieves, R. E. R., & Leyva, R. J. (2012). [Prevalence of peripheral neuropathy among primary care type 2 diabetic patients]. *Revista Medica De Chile*, *140*(9), 1126–1131. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872012000900004>
- Iii, L. J. M., Khosla, S., Crowson, C. S., O'Connor, M. K., O'Fallon, W. M., & Riggs, B. L. (2000). Epidemiology of Sarcopenia. *Journal of the American Geriatrics Society*, *48*(6), 625–630. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2000.tb04719.x>
- Imamura, F., Micha, R., Wu, J. H. Y., Otto, M. C. de O., Otite, F. O., Abioye, A. I., & Mozaffarian, D. (2016). Effects of Saturated Fat, Polyunsaturated Fat, Monounsaturated Fat, and Carbohydrate on Glucose-Insulin Homeostasis: A Systematic Review and Meta-

analysis of Randomised Controlled Feeding Trials. *PLOS Medicine*, 13(7), e1002087.

<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002087>

International Expert Committee. (2009). International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 32(7), 1327–1334.

<https://doi.org/10.2337/dc09-9033>

Izquierdo, M., Merchant, R. A., Morley, J. E., Anker, S. D., Aprahamian, I., Arai, H., Aubertin-Leheudre, M., Bernabei, R., Cadore, E. L., Cesari, M., Chen, L.-K., de Souto Barreto, P., Duque, G., Ferrucci, L., Fielding, R. A., García-Hermoso, A., Gutiérrez-Robledo, L. M., Harridge, S. D. R., Kirk, B., ... Fiatarone Singh, M. (2021). International Exercise Recommendations in Older Adults (ICFSR): Expert Consensus Guidelines. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 25(7), 824–853. <https://doi.org/10.1007/s12603-021-1665-8>

James, D. E., Stöckli, J., & Birnbaum, M. J. (2021). The aetiology and molecular landscape of insulin resistance. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 22(11), 751–771.

<https://doi.org/10.1038/s41580-021-00390-6>

Jannasch, F., Kröger, J., & Schulze, M. B. (2017). Dietary Patterns and Type 2 Diabetes: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *The Journal of Nutrition*, 147(6), 1174–1182. <https://doi.org/10.3945/jn.116.242552>

Jayanama, K., Theou, O., Blodgett, J. M., Cahill, L., & Rockwood, K. (2018). Frailty, nutrition-related parameters, and mortality across the adult age spectrum. *BMC Medicine*, 16(1), 188. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1176-6>

Jia, G., Whaley-Connell, A., & Sowers, J. R. (2018). Diabetic cardiomyopathy: A hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease. *Diabetologia*, 61(1), 21–28. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4390-4>

Johansen, M. Y., MacDonald, C. S., Hansen, K. B., Karstoft, K., Christensen, R., Pedersen, M., Hansen, L. S., Zacho, M., Wedell-Neergaard, A.-S., Nielsen, S. T., Iepsen, U. W., Langberg, H., Vaag, A. A., Pedersen, B. K., & Ried-Larsen, M. (2017). Effect of an Intensive Lifestyle Intervention on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA*, 318(7), 637–646. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.10169>

Kadoglou, N. P. E., Iliadis, F., Angelopoulou, N., Perrea, D., Ampatzidis, G., Liapis, C. D., & Alevizos, M. (2007). The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *European Journal of Cardiovascular Prevention and*

Rehabilitation: Official Journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology, 14(6), 837–843. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e3282efaf50>

Kahn, S. E. (2003). The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia*, 46(1), 3–19. <https://doi.org/10.1007/s00125-002-1009-0>

Kanaley, J. A., Colberg, S. R., Corcoran, M. H., Malin, S. K., Rodriguez, N. R., Crespo, C. J., Kirwan, J. P., & Zierath, J. R. (2022). Exercise/Physical Activity in Individuals with Type 2 Diabetes: A Consensus Statement from the American College of Sports Medicine. *Medicine and science in sports and exercise*, 54(2), 353–368. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002800>

Karamanos, B., Thanopoulou, A., Anastasiou, E., Assaad-Khalil, S., Albache, N., Bachaoui, M., Slama, C. B., El Ghomari, H., Jotic, A., Lalic, N., Lapolla, A., Saab, C., Marre, M., Vassallo, J., Savona-Ventura, C., & MGSD-GDM Study Group. (2014). Relation of the Mediterranean diet with the incidence of gestational diabetes. *European Journal of Clinical Nutrition*, 68(1), 8–13. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2013.177>

Kelsey, M. D., Nelson, A. J., Green, J. B., Granger, C. B., Peterson, E. D., McGuire, D. K., & Pagidipati, N. J. (2022). Guidelines for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes: JACC Guideline Comparison. *Journal of the American College of Cardiology*, 79(18), 1849–1857. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.046>

Kirwan, J. P., Solomon, T. P. J., Wojta, D. M., Staten, M. A., & Holloszy, J. O. (2009). Effects of 7 days of exercise training on insulin sensitivity and responsiveness in type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 297(1), E151–156. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00210.2009>

Kröger, J., Jacobs, S., Jansen, E. H. J. M., Fritsche, A., Boeing, H., & Schulze, M. B. (2015). Erythrocyte membrane fatty acid fluidity and risk of type 2 diabetes in the EPIC-Potsdam study. *Diabetologia*, 58(2), 282–289. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3421-7>

Kumar, V., Atherton, P. J., Selby, A., Rankin, D., Williams, J., Smith, K., Hiscock, N., & Rennie, M. J. (2012). Muscle protein synthetic responses to exercise: Effects of age, volume, and intensity. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 67(11), 1170–1177. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls141>

- Laaksonen, D. E., Lindström, J., Lakka, T. A., Eriksson, J. G., Niskanen, L., Wikström, K., Aunola, S., Keinänen-Kiukaanniemi, S., Laakso, M., Valle, T. T., Ilanne-Parikka, P., Louheranta, A., Hämäläinen, H., Rastas, M., Salminen, V., Cepaitis, Z., Hakumäki, M., Kaikkonen, H., Härkönen, P., ... Finnish diabetes prevention study. (2005). Physical activity in the prevention of type 2 diabetes: The Finnish diabetes prevention study. *Diabetes*, 54(1), 158–165. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.1.158>
- Lee, I.-M., Shiroma, E. J., Lobelo, F., Puska, P., Blair, S. N., Katzmarzyk, P. T., & Lancet Physical Activity Series Working Group. (2012). Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: An analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet (London, England)*, 380(9838), 219–229. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61031-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61031-9)
- Lee, S.-H., Park, S.-Y., & Choi, C. S. (2022). Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes & Metabolism Journal*, 46(1), 15–37. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0280>
- Lenardt, M. H., Carneiro, N. H. K., Binotto, M. A., Setoguchi, L. S., & Cechinel, C. (2015a). Relação entre fragilidade física e características sociodemográficas e clínicas de idosos. *Escola Anna Nery*, 19, 585–592. <https://doi.org/10.5935/1414-8145.20150078>
- Lenardt, M. H., Carneiro, N. H. K., Binotto, M. A., Setoguchi, L. S., & Cechinel, C. (2015b). The relationship between physical frailty and sociodemographic and clinical characteristics of elderly. *Escola Anna Nery - Revista de Enfermagem*, 19(4). <https://doi.org/10.5935/1414-8145.20150078>
- Lexell, J., Downham, D., & Sjöström, M. (1986). Distribution of different fibre types in human skeletal muscles. Fibre type arrangement in m. Vastus lateralis from three groups of healthy men between 15 and 83 years. *Journal of the Neurological Sciences*, 72(2–3), 211–222. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(86\)90009-2](https://doi.org/10.1016/0022-510x(86)90009-2)
- Ley, S. H., Hamdy, O., Mohan, V., & Hu, F. B. (2014). Prevention and management of type 2 diabetes: Dietary components and nutritional strategies. *Lancet (London, England)*, 383(9933), 1999–2007. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60613-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60613-9)
- Li, R., Xia, J., Zhang, X., Gathirua-Mwangi, W. G., Guo, J., Li, Y., McKenzie, S., & Song, Y. (2018). Associations of Muscle Mass and Strength with All-Cause Mortality among US Older Adults. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 50(3), 458. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001448>

- Liu, Y., Ye, W., Chen, Q., Zhang, Y., Kuo, C.-H., & Korivi, M. (2019). Resistance Exercise Intensity is Correlated with Attenuation of HbA1c and Insulin in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(1), 140. <https://doi.org/10.3390/ijerph16010140>
- Lobstein, T., Brinsden, H., & Neveux, M. (2022). *World Obesity Atlas 2022*. https://policycommons.net/artifacts/2266990/world_obesity_atlas_2022_web/3026660/?utm_medium=email&utm_source=transaction
- Lorenzo-López, L., Maseda, A., de Labra, C., Regueiro-Folgueira, L., Rodríguez-Villamil, J. L., & Millán-Calenti, J. C. (2017). Nutritional determinants of frailty in older adults: A systematic review. *BMC Geriatrics*, 17(1), 108. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0496-2>
- Ma, C.-X., Ma, X.-N., Guan, C.-H., Li, Y.-D., Mauricio, D., & Fu, S.-B. (2022). Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: Progress toward personalized management. *Cardiovascular Diabetology*, 21, 74. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01516-6>
- Magalhães, J. P., Melo, X., Correia, I. R., Ribeiro, R. T., Raposo, J., Dores, H., Bicho, M., & Sardinha, L. B. (2019). Effects of combined training with different intensities on vascular health in patients with type 2 diabetes: A 1-year randomized controlled trial. *Cardiovascular Diabetology*, 18(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0840-2>
- Magkos, F., Hjorth, M. F., & Astrup, A. (2020). Diet and exercise in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 16(10), 545–555. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0381-5>
- McAuley, E., Morris, K. S., Motl, R. W., Hu, L., Konopack, J. F., & Elavsky, S. (2007). Long-term follow-up of physical activity behavior in older adults. *Health Psychology: Official Journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*, 26(3), 375–380. <https://doi.org/10.1037/0278-6133.26.3.375>
- McGrath, R. P., Vincent, B. M., Snih, S. A., Markides, K. S., Dieter, B. P., Bailey, R. R., & Peterson, M. D. (2018). The Association Between Handgrip Strength and Diabetes on Activities of Daily Living Disability in Older Mexican Americans. *Journal of aging and health*, 30(8), 1305–1318. <https://doi.org/10.1177/0898264317715544>

- Metter, E. J., Conwit, R., Metter, B., Pacheco, T., & Tobin, J. (1998). The relationship of peripheral motor nerve conduction velocity to age-associated loss of grip strength. *Aging (Milan, Italy)*, *10*(6), 471–478. <https://doi.org/10.1007/BF03340161>
- Mevorach, M., Giacca, A., Aharon, Y., Hawkins, M., Shamon, H., & Rossetti, L. (1998, agosto 15). *Regulation of endogenous glucose production by glucose per se is impaired in type 2 diabetes mellitus*. American Society for Clinical Investigation. <https://doi.org/10.1172/JCI2720>
- Misra, S., Ke, C., Srinivasan, S., Goyal, A., Nyriyenda, M. J., Florez, J. C., Khunti, K., Magliano, D. J., & Luk, A. (2023). Current insights and emerging trends in early-onset type 2 diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, *11*(10), 768–782. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00225-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00225-5)
- Monteiro-Soares, M., Boyko, E. J., Ribeiro, J., Ribeiro, I., & Dinis-Ribeiro, M. (2012). Predictive factors for diabetic foot ulceration: A systematic review. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, *28*(7), 574–600. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2319>
- Morley, J. E., Vellas, B., van Kan, G. A., Anker, S. D., Bauer, J. M., Bernabei, R., Cesari, M., Chumlea, W. C., Doehner, W., Evans, J., Fried, L. P., Guralnik, J. M., Katz, P. R., Malmstrom, T. K., McCarter, R. J., Gutierrez Robledo, L. M., Rockwood, K., von Haehling, S., Vandewoude, M. F., & Walston, J. (2013). Frailty consensus: A call to action. *Journal of the American Medical Directors Association*, *14*(6), 392–397. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.03.022>
- Moro, T., Brightwell, C. R., Deer, R. R., Graber, T. G., Galvan, E., Fry, C. S., Volpi, E., & Rasmussen, B. B. (2018). Muscle Protein Anabolic Resistance to Essential Amino Acids Does Not Occur in Healthy Older Adults Before or After Resistance Exercise Training. *The Journal of Nutrition*, *148*(6), 900–909. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy064>
- Moro, T., Brightwell, C. R., Phalen, D. E., McKenna, C. F., Lane, S. J., Porter, C., Volpi, E., Rasmussen, B. B., & Fry, C. S. (2019). Low skeletal muscle capillarization limits muscle adaptation to resistance exercise training in older adults. *Experimental Gerontology*, *127*, 110723. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.110723>
- Motiani, K. K., Collado, M. C., Eskelinen, J.-J., Virtanen, K. A., Löyttyniemi, E., Salminen, S., Nuutila, P., Kalliokoski, K. K., & Hannukainen, J. C. (2020). Exercise Training Modulates Gut Microbiota Profile and Improves Endotoxemia. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *52*(1), 94–104. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002112>

- Muraki, I., Imamura, F., Manson, J. E., Hu, F. B., Willett, W. C., van Dam, R. M., & Sun, Q. (2013). Fruit consumption and risk of type 2 diabetes: Results from three prospective longitudinal cohort studies. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *347*, f5001. <https://doi.org/10.1136/bmj.f5001>
- Naylor, L. H., Davis, E. A., Kalic, R. J., Paramalingam, N., Abraham, M. B., Jones, T. W., & Green, D. J. (2016). Exercise training improves vascular function in adolescents with type 2 diabetes. *Physiological Reports*, *4*(4), e12713. <https://doi.org/10.14814/phy2.12713>
- Oliveira, F. M. R. L. de, Barbosa, K. T. F., Rodrigues, M. M. P., & Fernandes, M. das G. M. (2020). Frailty syndrome in the elderly: Conceptual analysis according to Walker and Avant. *Revista Brasileira De Enfermagem*, *73 Suppl 3*, e20190601. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2019-0601>
- Onder, G., Vetrano, D. L., Marengoni, A., Bell, J. S., Johnell, K., Palmer, K., & Optimising Pharmacotherapy through Pharmacoepidemiology Network (OPPEN). (2018). Accounting for frailty when treating chronic diseases. *European Journal of Internal Medicine*, *56*, 49–52. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.02.021>
- Pan, A., Wang, Y., Talaei, M., Hu, F. B., & Wu, T. (2015). Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, *3*(12), 958–967. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00316-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00316-2)
- Patterson, R., McNamara, E., Tainio, M., de Sá, T. H., Smith, A. D., Sharp, S. J., Edwards, P., Woodcock, J., Brage, S., & Wijndaele, K. (2018). Sedentary behaviour and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and incident type 2 diabetes: A systematic review and dose response meta-analysis. *European Journal of Epidemiology*, *33*(9), 811–829. <https://doi.org/10.1007/s10654-018-0380-1>
- Penn, L., White, M., Lindström, J., den Boer, A. T., Blaak, E., Eriksson, J. G., Feskens, E., Ilanne-Parikka, P., Keinänen-Kiukaanniemi, S. M., Walker, M., Mathers, J. C., Uusitupa, M., & Tuomilehto, J. (2013). Importance of weight loss maintenance and risk prediction in the prevention of type 2 diabetes: Analysis of European Diabetes Prevention Study RCT. *PloS One*, *8*(2), e57143. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057143>
- Phielix, E., Meex, R., Moonen-Kornips, E., Hesselink, M. K. C., & Schrauwen, P. (2010). Exercise training increases mitochondrial content and ex vivo mitochondrial function

- similarly in patients with type 2 diabetes and in control individuals. *Diabetologia*, 53(8), 1714–1721. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1764-2>
- Piedra, L. M., Andrade, F. C. D., Hernandez, R., Trejo, L., Prohaska, T. R., & Sarkisian, C. A. (2018). Let's walk! Age reattribution and physical activity among older Hispanic/Latino adults: Results from the ¡Caminemos! Randomized trial. *BMC Public Health*, 18, 964. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5850-6>
- Pinto, A. J., Bergouignan, A., Dempsey, P. C., Roschel, H., Owen, N., Gualano, B., & Dunstan, D. W. (2023). Physiology of sedentary behavior. *Physiological Reviews*, 103(4), 2561–2622. <https://doi.org/10.1152/physrev.00022.2022>
- Proietti, M., & Cesari, M. (2020). Frailty: What Is It? *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1216, 1–7. https://doi.org/10.1007/978-3-030-33330-0_1
- Reaven, G. M. (1988). Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes*, 37(12), 1595–1607. <https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1595>
- Remelli, F., Ceresini, M. G., Trevisan, C., Noale, M., & Volpato, S. (2022). Prevalence and impact of polypharmacy in older patients with type 2 diabetes. *Aging Clinical and Experimental Research*, 34(9), 1969–1983. <https://doi.org/10.1007/s40520-022-02165-1>
- Reynolds, A., Mann, J., Cummings, J., Winter, N., Mete, E., & Te Morenga, L. (2019). Carbohydrate quality and human health: A series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet (London, England)*, 393(10170), 434–445. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31809-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31809-9)
- Ried-Larsen, M., Johansen, M. Y., MacDonald, C. S., Hansen, K. B., Christensen, R., Wedell-Neergaard, A.-S., Pilmark, N. S., Langberg, H., Vaag, A. A., Pedersen, B. K., & Karstoft, K. (2019). Type 2 diabetes remission 1 year after an intensive lifestyle intervention: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 21(10), 2257–2266. <https://doi.org/10.1111/dom.13802>
- Robins, S. J., Rubins, H. B., Faas, F. H., Schaefer, E. J., Elam, M. B., Anderson, J. W., Collins, D., & Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). (2003). Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL cholesterol: The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Diabetes Care*, 26(5), 1513–1517. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.5.1513>

- Rommersbach, N., Wirth, R., Lueg, G., Klimek, C., Schnatmann, M., Liermann, D., Janssen, G., Müller, M. J., & Pourhassan, M. (2020). The impact of disease-related immobilization on thigh muscle mass and strength in older hospitalized patients. *BMC Geriatrics*, *20*(1), 500. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01873-5>
- Rui, L. (2014). Energy metabolism in the liver. *Comprehensive Physiology*, *4*(1), 177–197. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130024>
- Ruze, R., Liu, T., Zou, X., Song, J., Chen, Y., Xu, R., Yin, X., & Xu, Q. (2023). Obesity and type 2 diabetes mellitus: Connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Frontiers in Endocrinology*, *14*, 1161521. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1161521>
- Salas-Salvadó, J., Bulló, M., Babio, N., Martínez-González, M. Á., Ibarrola-Jurado, N., Basora, J., Estruch, R., Covas, M. I., Corella, D., Arós, F., Ruiz-Gutiérrez, V., Ros, E., & for the PREDIMED Study Investigators. (2010). Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes With the Mediterranean Diet: Results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care*, *34*(1), 14–19. <https://doi.org/10.2337/dc10-1288>
- Salas-Salvadó, J., Bulló, M., Estruch, R., Ros, E., Covas, M.-I., Ibarrola-Jurado, N., Corella, D., Arós, F., Gómez-Gracia, E., Ruiz-Gutiérrez, V., Romaguera, D., Lapetra, J., Lamuela-Raventós, R. M., Serra-Majem, L., Pintó, X., Basora, J., Muñoz, M. A., Sorlí, J. V., & Martínez-González, M. A. (2014a). Prevention of Diabetes With Mediterranean Diets. *Annals of Internal Medicine*, *160*(1), 1–10. <https://doi.org/10.7326/M13-1725>
- Salas-Salvadó, J., Bulló, M., Estruch, R., Ros, E., Covas, M.-I., Ibarrola-Jurado, N., Corella, D., Arós, F., Gómez-Gracia, E., Ruiz-Gutiérrez, V., Romaguera, D., Lapetra, J., Lamuela-Raventós, R. M., Serra-Majem, L., Pintó, X., Basora, J., Muñoz, M. A., Sorlí, J. V., & Martínez-González, M. A. (2014b). Prevention of diabetes with Mediterranean diets: A subgroup analysis of a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, *160*(1), 1–10. <https://doi.org/10.7326/M13-1725>
- Salas-Salvadó, J., Guasch-Ferré, M., Díaz-López, A., & Babio, N. (2017). Yogurt and Diabetes: Overview of Recent Observational Studies. *The Journal of Nutrition*, *147*(7), 1452S-1461S. <https://doi.org/10.3945/jn.117.248229>
- Salas-Salvadó, J., Guasch-Ferré, M., Lee, C.-H., Estruch, R., Clish, C. B., & Ros, E. (2015). Protective Effects of the Mediterranean Diet on Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome. *The Journal of Nutrition*, *146*(4), 920S-927S. <https://doi.org/10.3945/jn.115.218487>

- Santolero, D., & Titchenell, P. M. (2019). Resolving the Paradox of Hepatic Insulin Resistance. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 7(2), 447–456.
<https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.10.016>
- Sanz-Cánovas, J., López-Sampalo, A., Cobos-Palacios, L., Ricci, M., Hernández-Negrín, H., Mancebo-Sevilla, J. J., Álvarez-Recio, E., López-Carmona, M. D., Pérez-Belmonte, L. M., Gómez-Huelgas, R., & Bernal-López, M. R. (2022). Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Elderly Patients with Frailty and/or Sarcopenia. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(14), 8677.
<https://doi.org/10.3390/ijerph19148677>
- Savage, D. B., Petersen, K. F., & Shulman, G. I. (2007). Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiological Reviews*, 87(2), 507–520.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2006>
- Schellenberg, E. S., Dryden, D. M., Vandermeer, B., Ha, C., & Korownyk, C. (2013). Lifestyle Interventions for Patients With and at Risk for Type 2 Diabetes. *Annals of Internal Medicine*, 159(8), 543–551. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-8-201310150-00007>
- Schwab, U., Lauritzen, L., Tholstrup, T., Haldorsson, T. I., Riserus, U., Uusitupa, M., & Becker, W. (2014). Effect of the amount and type of dietary fat on cardiometabolic risk factors and risk of developing type 2 diabetes, cardiovascular diseases, and cancer: A systematic review. *Food & Nutrition Research*, 58, 10.3402/fnr.v58.25145.
<https://doi.org/10.3402/fnr.v58.25145>
- Sen, P., Demirdal, T., & Emir, B. (2019). Meta-analysis of risk factors for amputation in diabetic foot infections. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 35(7), e3165.
<https://doi.org/10.1002/dmrr.3165>
- Sesti, G. (2006). Pathophysiology of insulin resistance. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 20(4), 665–679. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2006.09.007>
- Stratton, I. M., Adler, A. I., Neil, H. A., Matthews, D. R., Manley, S. E., Cull, C. A., Hadden, D., Turner, R. C., & Holman, R. R. (2000). Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 321(7258), 405–412.
<https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405>

- Suetta, C., Frandsen, U., Mackey, A. L., Jensen, L., Hvid, L. G., Bayer, M. L., Petersson, S. J., Schröder, H. D., Andersen, J. L., Aagaard, P., Schjerling, P., & Kjaer, M. (2013). Ageing is associated with diminished muscle re-growth and myogenic precursor cell expansion early after immobility-induced atrophy in human skeletal muscle. *The Journal of Physiology*, *591*(15), 3789–3804. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.257121>
- Suetta, C., Hvid, L. G., Justesen, L., Christensen, U., Neergaard, K., Simonsen, L., Ortenblad, N., Magnusson, S. P., Kjaer, M., & Aagaard, P. (2009). Effects of aging on human skeletal muscle after immobilization and retraining. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, *107*(4), 1172–1180. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00290.2009>
- Suh, S.-H., Paik, I.-Y., & Jacobs, K. (2007). Regulation of blood glucose homeostasis during prolonged exercise. *Molecules and Cells*, *23*(3), 272–279.
- Tanaka, H., Dinunno, F. A., Monahan, K. D., Clevenger, C. M., DeSouza, C. A., & Seals, D. R. (2000). Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation*, *102*(11), 1270–1275. <https://doi.org/10.1161/01.cir.102.11.1270>
- The Lancet Diabetes & Endocrinology. (2024). Undiagnosed type 2 diabetes: An invisible risk factor. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, *12*(4), 215. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00072-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00072-X)
- Thomas, M. C., Cooper, M. E., & Zimmet, P. (2016). Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, *12*(2), 73–81. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.173>
- Tonstad, S., Stewart, K., Oda, K., Batech, M., Herring, R. P., & Fraser, G. E. (2013). Vegetarian diets and incidence of diabetes in the Adventist Health Study-2. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases: NMCD*, *23*(4), 292–299. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2011.07.004>
- Tremblay, M. S., Colley, R. C., Saunders, T. J., Healy, G. N., & Owen, N. (2010). Physiological and health implications of a sedentary lifestyle. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition Et Metabolisme*, *35*(6), 725–740. <https://doi.org/10.1139/H10-079>
- Uusitupa, M., Khan, T. A., Vigiouliou, E., Kahleova, H., Rivellesse, A. A., Hermansen, K., Pfeiffer, A., Thanopoulou, A., Salas-Salvadó, J., Schwab, U., & Sievenpiper, J. L. (2019).

- Prevention of Type 2 Diabetes by Lifestyle Changes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 11(11), 2611. <https://doi.org/10.3390/nu11112611>
- Volpi, E., Nazemi, R., & Fujita, S. (2004). Muscle tissue changes with aging. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 7(4), 405–410.
- Wang, M., & Hng, T.-M. (2021). HbA1c: More than just a number. *Australian Journal of General Practice*, 50(9), 628–632. <https://doi.org/10.31128/AJGP-03-21-5866>
- Willi, C., Bodenmann, P., Ghali, W. A., Faris, P. D., & Cornuz, J. (2007). Active smoking and the risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 298(22), 2654–2664. <https://doi.org/10.1001/jama.298.22.2654>
- Wittel, U. A., Pandey, K. K., Andrianifahanana, M., Johansson, S. L., Cullen, D. M., Akhter, M. P., Brand, R. E., Prokopczyk, B., & Batra, S. K. (2006). Chronic pancreatic inflammation induced by environmental tobacco smoke inhalation in rats. *The American Journal of Gastroenterology*, 101(1), 148–159. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00405.x>
- Wu, C.-N., & Tien, K.-J. (2020). The Impact of Antidiabetic Agents on Sarcopenia in Type 2 Diabetes: A Literature Review. *Journal of Diabetes Research*, 2020, 9368583. <https://doi.org/10.1155/2020/9368583>
- Wu, J. H. Y., Marklund, M., Imamura, F., Tintle, N., Ardisson Korat, A. V., de Goede, J., Zhou, X., Yang, W.-S., de Oliveira Otto, M. C., Kröger, J., Qureshi, W., Virtanen, J. K., Bassett, J. K., Frazier-Wood, A. C., Lankinen, M., Murphy, R. A., Rajaobelina, K., Del Gobbo, L. C., Forouhi, N. G., ... Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Fatty Acids and Outcomes Research Consortium (FORCE). (2017). Omega-6 fatty acid biomarkers and incident type 2 diabetes: Pooled analysis of individual-level data for 39 740 adults from 20 prospective cohort studies. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 5(12), 965–974. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30307-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30307-8)
- Yanbaeva, D. G., Dentener, M. A., Creutzberg, E. C., Wesseling, G., & Wouters, E. F. M. (2007). Systemic effects of smoking. *Chest*, 131(5), 1557–1566. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2179>
- Yokoyama, H., Okudaira, M., Otani, T., Sato, A., Miura, J., Takaike, H., Yamada, H., Muto, K., Uchigata, Y., Ohashi, Y., & Iwamoto, Y. (2000). Higher incidence of diabetic nephropathy in type 2 than in type 1 diabetes in early-onset diabetes in Japan. *Kidney International*, 58(1), 302–311. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00166.x>

Zhang, L., Curhan, G. C., Hu, F. B., Rimm, E. B., & Forman, J. P. (2011). Association between passive and active smoking and incident type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*, *34*(4), 892–897. <https://doi.org/10.2337/dc10-2087>

Zhou, S., Dong, R., Wang, J., Zhang, L., Yu, B., Shao, X., Bai, P., Zhang, R., Ma, Y., & Yu, P. (2022). Red Blood Cell Lifespan < 74 Days Can Clinically Reduce Hb1Ac Levels in Type 2 Diabetes. *Journal of Personalized Medicine*, *12*(10), 1738. <https://doi.org/10.3390/jpm12101738>

Zhu, J., Hu, Z., Luo, Y., Liu, Y., Luo, W., Du, X., Luo, Z., Hu, J., & Peng, S. (2023). Diabetic peripheral neuropathy: Pathogenetic mechanisms and treatment. *Frontiers in Endocrinology*, *14*, 1265372. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1265372>