

a cura di Carla Greco¹ e Luca D'Onofrio² per il gruppo YoSID

¹Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia; ²Unità di Diabetologia, AOU Policlinico Umberto I di Roma e Sapienza Università di Roma

Intolleranza allo sforzo nel diabete di tipo 2: diagnosi, rilevanza clinica, fisiopatologia e sviluppi futuri di un sintomo “trascurato” ♦

Effort intolerance in type 2 diabetes: diagnosis, clinical relevance, pathophysiology, and future developments of an overlooked symptom

Lorenzo Nesti^{1,2,3}, Lorenza Santoni^{1,2}, Luca Sacchetta², Martina Chiriaco², Noemi Cimbalo², Simone Gallo², Giulia Nesti², Nicola Riccardo Pugliese⁴, Domenico Tricò², Andrea Natali^{1,2}

¹Laboratorio Cardiopolmonare, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa; ²Laboratorio di Metabolismo, Nutrizione e Aterosclerosi, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa; ³UO Cardiologia, Ospedale Unico della Versilia, Lido di Camaiore; ⁴Laboratorio di Scopenso Cardiaco, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia2501e>

ABSTRACT

Effort intolerance is common among patients with type 2 diabetes, wherein it predicts the development of heart failure. Difficult to assess subjectively, it can be confirmed and quantified with cardiopulmonary exercise testing (CPET), in which oxygen consumption (VO₂) and a multi-organ study of exercise physiology can identify the determinants of effort intolerance and estimate the risk of progression to overt heart failure. Diabetes is independently associated with an early reduction in VO₂, which is further worsened by obesity and diabetes-related complications, with a complex and still unclear pathophysiology. Despite its diagnostic and prognostic value, current guidelines do not recognize effort intolerance as a condition to be identified and treated in patients with diabetes, thus leaving a diagnostic and preventive gap. Identifying patients with reduced VO₂ and a higher cardiovascular risk is crucial in current diabetology, where the latest medications have been shown to slow the progression toward heart failure. In this article, we will explore the CPET methodology and the main indices of exercise capacity, focusing on the practical utility of this method in patients with type 2 diabetes for cardiovascular prevention, particularly heart failure. Additionally, we will provide updates on current and future research applications to prevent heart failure in patients with diabetes.

KEYWORDS

Type 2 diabetes, cardiopulmonary exercise test, effort intolerance, heart failure, exercise physiology.

INTRODUZIONE

L'intolleranza allo sforzo (in inglese Effort Intolerance, EI), definita come l'incapacità di compiere un esercizio fisico all'intensità prevista in base a età, sesso e struttura fisica (1), rappresenta un importante indicatore di compromissione dello stato di salute globale, di sviluppo di malattie cardiovascolari e di mortalità per tutte le cause (2). L'EI è il sintomo cardine dello scompenso cardiaco in quanto strettamente legato alla sua fisiopatologia e di cui rimane il pilastro della diagnosi e della gravità di malattia (classe NYHA) (Tab. 1), oltre che di progressione verso stadi più avanzati (3, 4).

Tabella 1 ♦ **Classificazione funzionale New York Heart Association (NYHA) dello scompenso cardiaco. NYHA functional classification of HF. Vengono riconosciuti quattro stadi progressivi basati sulla tolleranza allo sforzo ad intensità di esercizio/attività progressivamente minori. Viene identificata la classe funzionale in base all'intensità di sforzo che non viene tollerata, ovvero che determina sintomi (solitamente difficoltà respiratoria) e che costringe il paziente ad interrompere lo sforzo.**

I	Nessuna limitazione all'attività fisica. L'esercizio regolare non causa sintomi.
II	Limitazione lieve all'attività fisica. Asintomatico a riposo, ma le attività quotidiane causano sintomi.
III	Marcata limitazione dell'attività fisica. Asintomatico a riposo, intensità anche minori delle attività quotidiane causano sintomi.
IV	Incapace di eseguire qualunque sforzo/attività senza sintomi oppure sintomi anche a riposo.

I pazienti con diabete, anche in assenza di scompenso cardiaco, lamentano spesso una ridotta capacità di esercizio (5) che predice il successivo sviluppo di scompenso (6). È interessante sottolineare che la presenza di diabete tra i pazienti con scompenso cardiaco è associata a sintomi più marcati, ridotta risposta alle terapie, e peggiore prognosi (7). Questi dati, quindi, supportano l'idea che il diabete (sia il tipo 2, sia il tipo 1) possa anticipare la storia naturale dello scompenso cardiaco, come infatti osservato dai grandi registri epidemiologici (8), tramite un'azione diretta e indipendente sui meccanismi fisiopatologici di base della capacità di fare sforzi. In parole povere, l'EI è l'anticamera dello scompenso cardiaco. Nonostante ciò, la presenza di EI in pazienti con diabete ma senza scompenso cardiaco non trova spazio nelle attuali linee guida della gestione del diabete, né di prevenzione cardiovascolare, e rimane di fatto una condizione patologica "dimenticata" e poco caratterizzata. È importante essere a conoscenza dell'esistenza dell'EI come entità nosologica a sé stante, sapere quali esami richiedere per diagnosticarla e quantificarla, e quali conseguenze ha per l'individuo con diabete. L'obiettivo principale è quello di individuare i pazienti che sono maggiormente a rischio di sviluppare scompenso cardiaco e quindi agire in tempo con i farmaci che hanno dimostrata capacità di prevenzione (inibitori del sodium-glucose cotransporter 2 -SGLT2i, agonisti del recettore del glucagon-like peptide 1 -GLP1-R agonisti).

L'EI può essere difficile da valutare e quantificare, in quanto sensazione soggettiva. Spesso i pazienti, inconsapevolmente, riducono le attività quotidiane per evitare i sintomi – specialmente le persone anziane e sedentarie. Per ovviare a questo problema, sono stati sviluppati alcuni questionari come il Veterans Specific Activity Questionnaire (VSAQ), Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) e il Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) (9) che forniscono una valutazione semi-quantitativa dell'EI (10). Tuttavia, essendo un sintomo che compare durante sforzo, appare evidente che il metodo migliore per valutarlo rimane l'osservazione del paziente durante uno sforzo. Il test cardiopolmonare (CPET), dotato di elevata precisione e riproducibilità, permette di quantificare la capacità di esercizio fornendo dati multiparametrici che permettono di individuare le cause di una eventuale riduzione della capacità cardiopolmonare per distinguere il contributo di cuore, polmoni e muscolo scheletrico (1). Attualmente il diabete non complicato non è una indicazione ad eseguire il CPET e la sua applicazione allo studio dell'EI nel diabete è limitata ad ambiti di ricerca e per motivi di disponibilità e di costi.

In questo articolo approfondiremo la metodica del CPET ed i principali indici di capacità di esercizio, concentrandoci sull'utilità di questa metodica nel paziente con Diabete Mellito di Tipo 2 (DMT2) in un'ottica pratica di prevenzione cardiovascolare e in particolare dello scompenso cardiaco – che rimane una delle principali cause di disabilità e morte in questa popolazione. Forniremo inoltre delle ipotesi fisiopatologiche che possano spiegare le cause della ridotta capacità di esercizio nei pazienti con DMT2, offrendo infine degli aggiornamenti sulle applicazioni di ricerca clinica attuali e future, oltre che consigli pratici per la gestione di pazienti a rischio di sviluppare scompenso cardiaco.

IL TEST DA SFORZO CARDIOPOLMONARE

Aggiungendo la misurazione della ventilazione e dello scambio gassoso a un classico test cardiovascolare da sforzo su cicloergometro, il CPET è un protocollo non invasivo che fornisce una valutazione multiorgano degli adattamenti ad

uno sforzo progressivo – idealmente massimale (1). La misura del consumo di ossigeno (VO_2) e di produzione di anidride carbonica (VCO_2) tramite una maschera che copre naso e bocca (Fig. 1) permette di indagare i processi metabolici/energetici di tutto l'organismo. Durante l'esercizio la maggior parte dell'ossigeno consumato viene utilizzato dai muscoli attivi, ove viene utilizzato per massimizzare la produzione di energia dall'ossidazione di lipidi e carboidrati, liberando anidride carbonica. Di conseguenza la maggior parte dell'ossigeno consumato dall'intero organismo durante sforzo riflette soprattutto la funzione muscolare, ma anche dagli apparati che permettono l'assunzione di ossigeno dall'atmosfera (apparato respiratorio) e il suo trasporto ai muscoli (apparato circolatorio). La quantità di ossigeno trasportata dal sangue dipende da tre componenti: il volume di sangue circolante (portata cardiaca, Q), la concentrazione di emoglobina e l'estrazione muscolare periferica. Considerando l'emoglobina stabile durante il test, l'estrazione periferica viene misurata tramite la differenza artero-venosa di ossigeno ($AVO_2\text{diff}$) oppure stimata matematicamente sapendo O_2 e Q tramite l'equazione di Fick:

$$VO_2 [L/min] = Q \cdot AVO_2\text{diff}$$

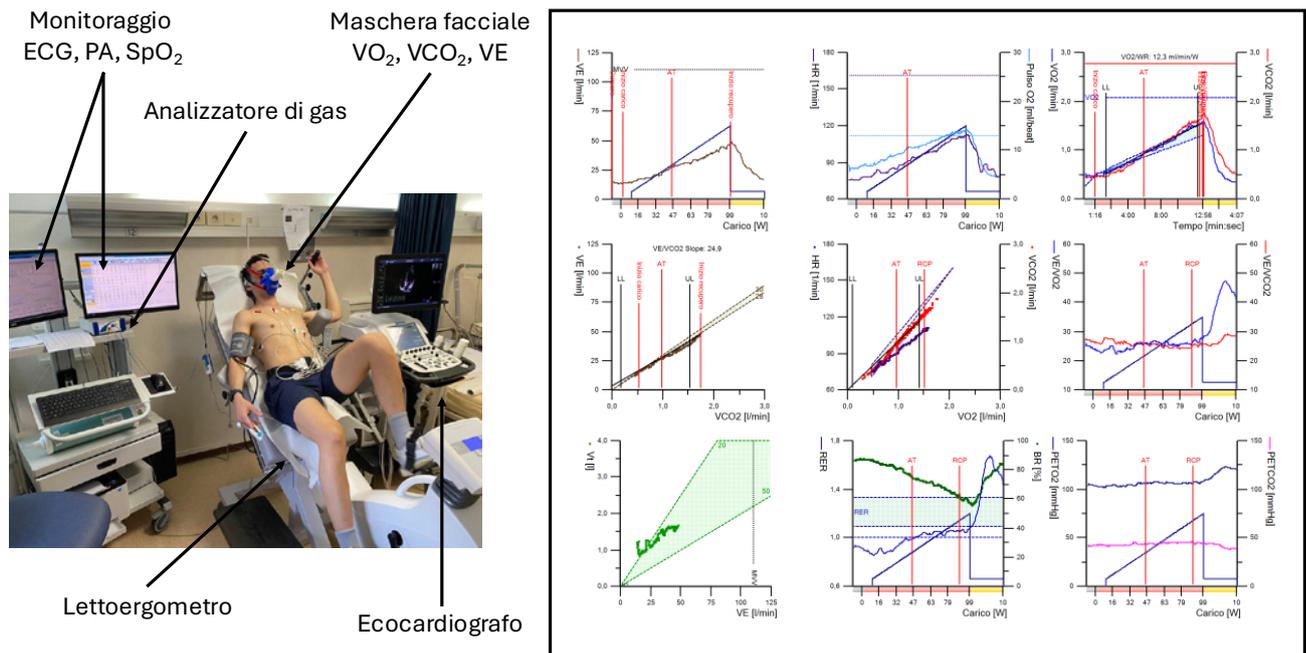
Grazie a queste misurazioni e a calcoli da essi derivati, è possibile distinguere il contributo dell'apparato respiratorio, dell'apparato cardiovascolare e del sistema muscolare alla capacità fisica globale. In particolare, l'aggiunta del monitoraggio ecocardiografico durante sforzo può fornire non solo la misura diretta della portata cardiaca, ma anche ulteriori informazioni sugli aspetti della funzione sistole-diastolica durante l'esercizio e il loro contributo all'EI – ad esempio ipertensione polmonare da sforzo o peggioramento di valvulopatia (11). Per questo motivo le principali indicazioni ad eseguire un CPET sono la valutazione diagnostica e prognostica dello scompenso cardiaco (soprattutto per valutare le indicazioni a trapianto), l'intolleranza allo sforzo da causa ignota, e le malattie polmonari, oltre alla prescrizione dell'esercizio fisico, la valutazione funzionale preoperatoria, la riabilitazione cardiaca (1).

Il CPET viene eseguito su cicloergometro oppure, per permettere la contemporanea ecocardiografia da sforzo, in posizione semi-supina su un lettoergometro, con monitoraggio continuo elettrocardiografico a 12 derivazioni, saturazione arteriosa non invasiva e pressione arteriosa (BP) sul lato destro del paziente, mentre sul lato sinistro l'operatore può eseguire l'ecocardiografia durante sforzo per valutare la funzione cardiaca (Fig. 1). La ventilazione polmonare (E), CO_2 e O_2 (i puntini sopra la V indicano una velocità, ad esempio millilitri al minuto) vengono misurati respiro per respiro utilizzando un filtro con dispositivo dedicato e sono utilizzati per calcolare il quoziente respiratorio (Respiratory Exchange Ratio, RER) e altre variabili derivate. Il test è standardizzato secondo le raccomandazioni internazionali utilizzando un protocollo a rampa con un aumento continuo del carico di lavoro per raggiungere il VO_2 massimo previsto (VO_{2max}) in 10-12 minuti. L'apparecchiatura necessita di calibrazione dei gas e dei volumi prima dell'esame ed ha poche controindicazioni, tra cui l'incapacità a pedalare per problemi ortopedici, grave insufficienza respiratoria e valvulopatie di entità severa in cui lo sforzo è controindicato (ad esempio: la stenosi valvolare aortica severa sintomatica).

L'interpretazione del test esige una visione comprensiva della risposta integrata rispetto ai valori di riferimento e alle note alterazioni specifiche di determinate condizioni, basata sul “grafico a nove pannelli” proposto da Wassermann (1). Un esempio del grafico di Wassermann relativo a un paziente con DMT2 è riportato nella figura 1 che riporta i principali risultati forniti durante un CPET. La tabella 2 sintetizza le principali variabili fornite dal CPET e il loro significato clinico. Il principale indice ottenuto dal CPET è il VO_2 di picco (VO_{2peak}), indice di capacità totale dell'organismo di generare energia al picco dell'esercizio (l'intensità di esercizio più alta raggiunta durante CPET) e quindi importante indicatore di salute globale. Normalmente ci si aspetta che un individuo sano raggiunga al picco del test almeno l'85% del VO_{2max} atteso; valori inferiori sono già compatibili con la diagnosi di EI, la cui causa sarà da ricercare in decondizionamento fisico oppure in specifiche patologie cardiopolmonari. Infatti, numerosi indici cardiopolmonari aiutano a identificare le cause di eventuali riduzioni del VO_2 , come la pendenza di incremento del VO_2 ($VO_2\text{slope}$) che è indice di efficienza dell'apparato cardiovascolare, il polso di ossigeno che è un indice di gittata sistolica cardiaca, oppure l'estrazione periferica che è indice di funzionalità muscolare. La rapidità con cui la ventilazione polmonare (VE) aumenta in relazione alla produzione di anidride carbonica (VCO_2) durante l'esercizio progressivo, conosciuta come equivalente ventilatorio per la CO_2 o, più impropriamente “efficienza ventilatoria”, è l'indice più utilizzato per valutare la funzione

polmonare misurata durante il CPET. La pendenza della relazione tra ventilazione e produzione di CO₂ (pendenza VE/VCO₂) è lineare su un ampio intervallo durante l'esercizio e risulta aumentata in diverse malattie polmonari e cardiache, evidenziando una risposta (iper)ventilatoria inappropriata alla VCO₂. È importante notare che una pendenza VE/VCO₂ aumentata è associata a una prognosi sfavorevole (4), così come VO_{2peak} ha un solido valore prognostico negativo, con una forte associazione con la mortalità per tutte le cause sia nella popolazione generale (15) sia nei pazienti con DMT2 (16, 17).

Figura 1 ♦ Esempio di un test cardiopolmonare. Sulla sinistra foto del nostro Laboratorio Cardiopolmonare all'Università di Pisa, in cui sono indicati i vari componenti fisici necessari per il test. Sulla destra è rappresentato il pannello a 9 quadranti di Wasserman per l'interpretazione dei risultati di un paziente con diabete mellito di tipo 2 ed intolleranza all'esercizio. Il soggetto che appare in fotografia ha dato il proprio consenso scritto alla pubblicazione della fotografia



RILEVANZA CLINICA DELL'INTOLLERANZA ALLO SFORZO

Nonostante i sostanziali progressi nella gestione clinica sia del diabete che delle malattie cardiovascolari, lo scompenso cardiaco rimane tra le principali cause della ridotta aspettativa di vita osservata nei soggetti con DMT2 (8, 12). Indipendentemente dal fenotipo dello scompenso cardiaco, definito in base al valore della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) – ridotta (HF_rEF: LVEF <50%) o preservata (HF_pEF: LVEF >50%) – la presenza di DMT2 è correlata a una prognosi peggiore e a tassi aumentati di mortalità per tutte le cause (11,6 vs 7,3%/anno) e per cause cardiovascolari (9,4 vs 5,8%/anno), ospedalizzazione per tutte le cause (47,3 vs 32,7%/anno) e ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (13,9 vs 7,8%/anno). L'aspetto più sorprendente è che il DMT2 comporta un rischio di sviluppare scompenso mediamente 10 anni prima rispetto alla popolazione generale (8). Tale rischio appare indipendente dai tradizionali fattori di rischio cardiovascolare e si verifica prevalentemente in assenza di coronaropatia (13). Di conseguenza, è stata ipotizzata, ma mai effettivamente dimostrata, una predisposizione specifica associata al diabete, sotto forma di disfunzione miocardica primitiva definita “cardiomiopatia diabetica”.

La misurazione della capacità di esercizio tramite CPET mantiene un valore diagnostico e prognostico inestimabile sia in condizioni di salute che di malattia indipendentemente dai tradizionali fattori di rischio (1). È importante notare che una riduzione del VO_{2peak} nei pazienti con DMT2 senza malattia cardiovascolare e che non soddisfano i criteri di

diagnosi di scompenso cardiaco è un potente predittore dello sviluppo di scompenso: essa si manifesta subdolamente prima dell'insorgenza di sintomi di allarme e predice accuratamente la progressione verso lo scompenso cardiaco manifesto in maniera dose-risposta (6). Tuttavia, pochissimi studi hanno tentato di quantificare la prevalenza e il grado di EI in pazienti con DMT2 senza scompenso cardiaco. Tra i pazienti con DMT2 senza complicanze, afferenti presso il nostro Laboratorio Cardiopolmonare all'Università di Pisa, fino al 50% mostrava una riduzione del VO_{2peak} (18). Diversi studi hanno confermato in modo coerente una riduzione della performance cardiopolmonare nei pazienti con DMT2 senza malattia cardiaca conclamata, con VO_{2peak} ridotto del 20-30%, sia negli adulti che negli adolescenti (5, 18-20). Al contrario, valori normali di VO_{2peak} sono stati osservati in soggetti giovani con DMT2 ben controllato, con breve durata di malattia (meno di cinque anni) e senza complicanze o comorbilità cliniche (21). Tuttavia, un difetto di consumo di ossigeno è stato osservato già in pazienti a rischio di diabete (familiari di pazienti con DMT2 con normale tolleranza glucidica) (22). Queste osservazioni suggeriscono che una riduzione asintomatica dell'utilizzo di ossigeno per la produzione di energia si riveli relativamente presto nel corso naturale della malattia, ben prima della comparsa di una EI manifesta (19). Il primo effetto del diabete potrebbe essere evidenziato da una lieve riduzione dell'efficienza di estrazione di ossigeno dall'atmosfera e/o di trasporto alle cellule e/o di ossidazione mitocondriale, ma per il momento non è chiaro dove risieda il difetto maggiore (5). Infatti, il contributo del DMT2 di per sé sulla riduzione dell'assorbimento di ossigeno rimane difficile da dimostrare a causa della frequente coesistenza di comorbilità - come l'obesità - e complicanze che compromettono ulteriormente la funzione cardiopolmonare. D'altra parte, la relazione osservata tra VO_{2peak} ridotto e scarso controllo metabolico (23-25) e la presenza di complicanze microvascolari (26) punta verso un ruolo fisiopatologico dell'iperglicemia cronica. Una riduzione della differenza artero-venosa (estrazione periferica dell'ossigeno) (18), così come diverse combinazioni di difetti cardiovascolari, muscolari e ventilatori, sono stati riportati, ma il loro contributo all'EI non è mai stato quantificato (5).

In conclusione, il diabete si associa ad una precoce e significativa riduzione dell'utilizzo di ossigeno per la produzione di energia con associata riduzione della capacità di esercizio, forse in relazione all'iperglicemia cronica ma con fisiopatologia ancora poco chiara. Il ridotto VO_2 predice precisamente la progressione a scompenso cardiaco anche in assenza di sintomi riferiti, individuando i pazienti più a rischio.

FISIOPATOLOGIA

Perché i pazienti con DMT2 sviluppano spesso una riduzione del VO_2 ? Il VO_2 durante esercizio è il risultato della delicata interazione tra organi e sistemi che collaborano all'assorbimento del gas dall'aria (apparato respiratorio), alla sua distribuzione agli organi (apparato circolatorio) e alla sua estrazione dal sangue per essere utilizzato per la produzione di energia e generare movimento (sistema muscolare). Questi organi sono finemente coordinati da stimoli endocrini (in primis: catecolamine) e dal sistema nervoso per garantire un aggiustamento ottimale del trasporto di ossigeno fino ai muscoli in attività per ottimizzare la produzione di energia in base alle richieste (27). La riduzione del VO_{2peak} può essere conseguenza di alterazioni in ognuno di questi organi e apparati; il CPET permette di distinguere le cause di eventuali anomalie, suggerendo una causa cardiovascolare, respiratoria o muscolare. Qualsiasi difetto nella ventilazione polmonare e/o nello scambio gassoso, nella gittata cardiaca, nella distribuzione del flusso sanguigno a livello muscolare e nella sua diffusione ai tessuti può ridurre il VO_2 , incluse le capacità di accumulare e ossidare nutrienti all'interno del muscolo. Nel DMT2, oltre ai disordini specifici del metabolismo del glucosio e dei lipidi, è stata riportata una vasta gamma di compromissioni a livello di organi e tessuti, molte delle quali possono contribuire a ridurre significativamente l'assorbimento di ossigeno a livello sistemico. Cinque determinanti fisiopatologici possono spiegare le alterazioni cardiopolmonari osservate, ovvero:

1. **Respiratori** (ventilazione ridotta e/o diffusione gassosa compromessa). Nel DMT2 è stata descritta da alcuni studi una compromissione della funzione polmonare, e un effetto negativo diretto del DMT2 è stato riconosciuto e definito "polmone diabetico" (28). È stata descritta un'associazione non lineare tra i parametri spirometrici e l'emo-

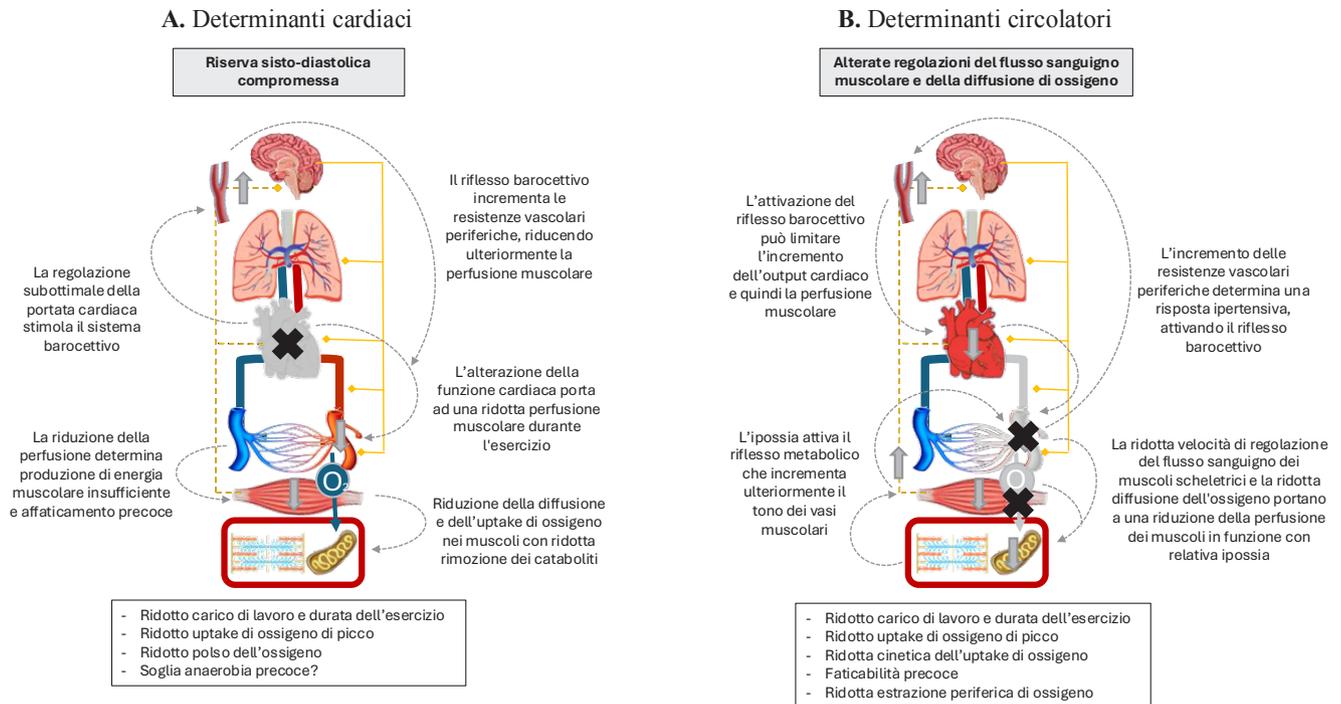
globina glicata nei pazienti con DMT2 e scarso controllo glicemico, mentre non è stata dimostrata alcuna relazione diretta nel diabete ben controllato, anche in caso di malattia di lunga durata (29). Un contributo della neuropatia autonoma polmonare potrebbe in parte spiegare le alterazioni nella ventilazione e nei gas respiratori descritte. Una pendenza VE/VCO_2 aumentata è stata riscontrata nel DMT2 non complicato e in misura più pronunciata nel DMT2 con disfunzione autonoma (30). Tuttavia, alterazioni primariamente polmonari porterebbero a sintomi respiratori più marcati, che solitamente non sono una complicanza tipica del DMT2 e che quindi da sole non spiegherebbero l'EI tipica del DMT2.

2. **Cardiaci** (ridotta funzione sisto-diastolica e riserva contrattile e/o cronotropa, Fig. 2, pannello A). L'accoppiamento tra la respirazione polmonare e la respirazione cellulare è ottenuto attraverso il sangue, che trasporta ossigeno dai polmoni ai tessuti tramite l'emoglobina. Poiché non esiste alcuna riserva di ossigeno all'interno del corpo, un aumento della richiesta di ossigeno deve essere soddisfatto da un incremento del flusso sanguigno e, quindi, dalla gittata cardiaca (Q). È naturale quindi che la Q sia una funzione (quasi) lineare del VO_2 durante l'esercizio progressivo con un'intercetta positiva. L'incremento della Q è ottenuto da una combinazione di un aumento iniziale del volume di eiezione (millilitri di sangue messi in circolo per battito cardiaco), che si stabilizza approssimativamente al 50% del VO_{2max} per limiti dimensionali del cuore, e un aumento continuo della frequenza cardiaca (FC). Il CPET fornisce una stima indiretta del volume di eiezione grazie al parametro del polso d'ossigeno. Come derivato dall'equazione di Fick, il polso d'ossigeno, calcolato come VO_2 diviso per la frequenza cardiaca (VO_2/HR , vedi anche Tab. 2), riflette la capacità di estrazione di ossigeno per battito cardiaco. I pochi studi che analizzano questa variabile concordano in una lieve riduzione del polso d'ossigeno al picco nei pazienti con diabete (21, 31), anche in assenza di malattia cardiaca o disfunzione autonoma, suggerendo quindi una limitazione cardiaca primaria all'esercizio fisico. Misure più precise della gittata cardiaca – come l'ecocardiografia – hanno confermato una lieve disfunzione sistolica subclinica che, tuttavia, non appare sufficiente a ridurre la gittata cardiaca (18, 19). L'altra componente fisiologica del Q è la FC, il cui delicato controllo durante l'esercizio coinvolge anticipazione psicogena, bilanciamento simpatico-vagale cardiaco, catecolamine sistemiche, barorecettori e chemorecettori. L'incompetenza cronotropa è l'incapacità di aumentare sufficientemente la FC in relazione all'intensità dell'esercizio. In quanto tale, è un noto determinante principale dell'EI sia nella popolazione generale (32) che nei pazienti con DMT2 (33). L'incompetenza cronotropa è altamente frequente nello scompenso con frazione di eiezione preservata (HFpEF) (33, 34), ed è associata a una ridotta qualità di vita e mortalità cardiovascolare (72). Nel DMT2 senza scompenso questa condizione ha una prevalenza fino al 40%, mentre è intorno al 10% nella popolazione generale (35). È verosimile che una cardiopatia autonoma subclinica possa spiegare l'alterata risposta cronotropa nel DMT2 che tuttavia è difficile da dimostrare. L'allenamento fisico può migliorare sia la risposta cronotropa che il VO_2 nel diabete, con una forte associazione tra le due variabili (36), suggerendo che il decondizionamento fisico possa giocare un ruolo importante. In conclusione, difetti cardiaci sono frequenti nel DMT2 e potrebbero contribuire a ridurre il VO_2 , anche se da soli non giustificherebbero l'entità dell'EI in pazienti senza malattia cardiaca.
3. **Circolatori** (perfusione e ossigenazione muscolare subottimali per difetti strutturali e funzionali, Fig. 2, pannello B). Abbiamo detto come VO_2 e Q siano linearmente correlate durante esercizio progressivo. Tuttavia, dal riposo all'esercizio massimale, la Q può aumentare fino a quattro volte, mentre il VO_2 aumenta oltre dieci volte. Questa discrepanza è dovuta all'aumento concomitante dell'estrazione periferica di ossigeno da parte dei muscoli. Premesso che l'estrazione di ossigeno sia massimale nel muscolo attivo, l'unico modo per soddisfare l'aumento della domanda è incrementare la perfusione muscolare. Durante l'esercizio fisico, ciò viene raggiunto attraverso un aumento della Q accoppiato a una vasodilatazione del letto vascolare muscolare e a una redistribuzione del sangue da tessuti meno attivi (come la pelle e i territori splancnici). È necessaria una attenta redistribuzione del flusso, poiché anche una minima riduzione della pressione parziale di ossigeno nelle cellule muscolari determina una ridotta produzione di forza (37). La vasodilatazione dipende dal rilascio di mediatori locali, dalla funzione

Tabella 2 ◆ **Principali indici forniti dal test cardiopolmonare, valori di normalità e loro significato clinico**

Variabile	Descrizione	Valore normale	Organo/apparato	Utilità clinica
Consumo di ossigeno di picco (VO_{2peak})	Massimo valore di VO_2 raggiunto durante l'esercizio. Sono utilizzate diverse formule per prevedere il valore normale in base a diversi fattori, quali l'età, il sesso, il peso, l'altezza e l'attività fisica, il valore che se ne deriva può essere espresso in valore assoluto o come percentuale rispetto all'atteso. Riflette il livello di fitness, la capacità cardiovascolare e la salute generale.	>20 mL/min/kg $>85\%$ del predetto VO_{2max}	Respiratorio Cardiovascolare Muscolo scheletrico	Valore cardine della gravità e della prognosi di numerose patologie, tra cui quelle cardiovascolari e respiratorie, oltre che indicatore di salute globale, rischio di sviluppare malattie cardiovascolari e di mortalità per tutte le cause. È tra le principali variabili che guidano le tempistiche di trapianto cardiaco. Per la prescrizione dell'esercizio fisico.
Soglia anaerobia (AT)	Intensità di esercizio che induce rapido incremento del metabolismo anaerobico del glucosio che viene identificata tramite cambiamenti nella relazione lineare tra VE, VCO_2 e VO_2 .	$\approx 40-65\%$ della VO_{2peak}	Cardiovascolare Muscolo Metabolismo	Utile per la diagnosi e valutazione di malattie cardiovascolari e miopatie. Per la prescrizione dell'esercizio fisico.
Polso di ossigeno (O_2 pulse)	Rapporto tra VO_2 e frequenza cardiaca. Rappresenta il volume di O_2 estratto per battito cardiaco ed è un indicatore di gittata sistolica (volume di sangue messo in circolo per battito cardiaco).	>11 mL/battito (o $>80\%$ del valore predetto)	Cuore (capacità contrattile)	Ha valore diagnostico in pazienti con ischemia miocardica da sforzo e/o disfunzione contrattile.
Rapporto VO_2 - work rate ($VO_2/work$ slope)	Rapporto tra VO_2 (L/min) e carico di lavoro (W). Il VO_2 presenta un incremento lineare rispetto al carico di lavoro, la cui pendenza indica l'efficienza dell'apparato cardiovascolare.	>9 ml/min/W	Cardiovascolare	Ha valore diagnostico per le cause di limitazione cardiovascolare all'esercizio e per la sospetta ischemia miocardica da stress con disfunzione ventricolare sinistra.
Estrazione periferica o differenza artero-venosa di ossigeno (AVO_2 diff)	Differenza tra il contenuto di O_2 arterioso e venoso; riflette la capacità dei muscoli di estrarre O_2 dal flusso sanguigno durante esercizio. Si deriva da VO_2 e dalla portata cardiaca attraverso l'equazione di Fick.	>10 mL/dL	Cardiovascolare Muscolo scheletrico	Parametro diagnostico per la funzione muscolare scheletrica; risulta alterata nelle miopatie, nell'arteriopatia periferica ed in alcuni fenotipi di insufficienza cardiaca avanzata.
Efficienza ventilatoria (VE/ VCO_2 slope)	Pendenza della relazione lineare tra la ventilazione per minuto e la produzione di CO_2 . Riflette l'adeguatezza della risposta ventilatoria alle richieste metaboliche. Un incremento della pendenza VE/ VCO_2 è dovuto ad un alterato rapporto ventilazione-perfusione.	<34	Respiratorio Cardiovascolare	Parametro chiave per la valutazione della congestione polmonare nello scompenso cardiaco correlato alla dispnea nelle patologie respiratorie.

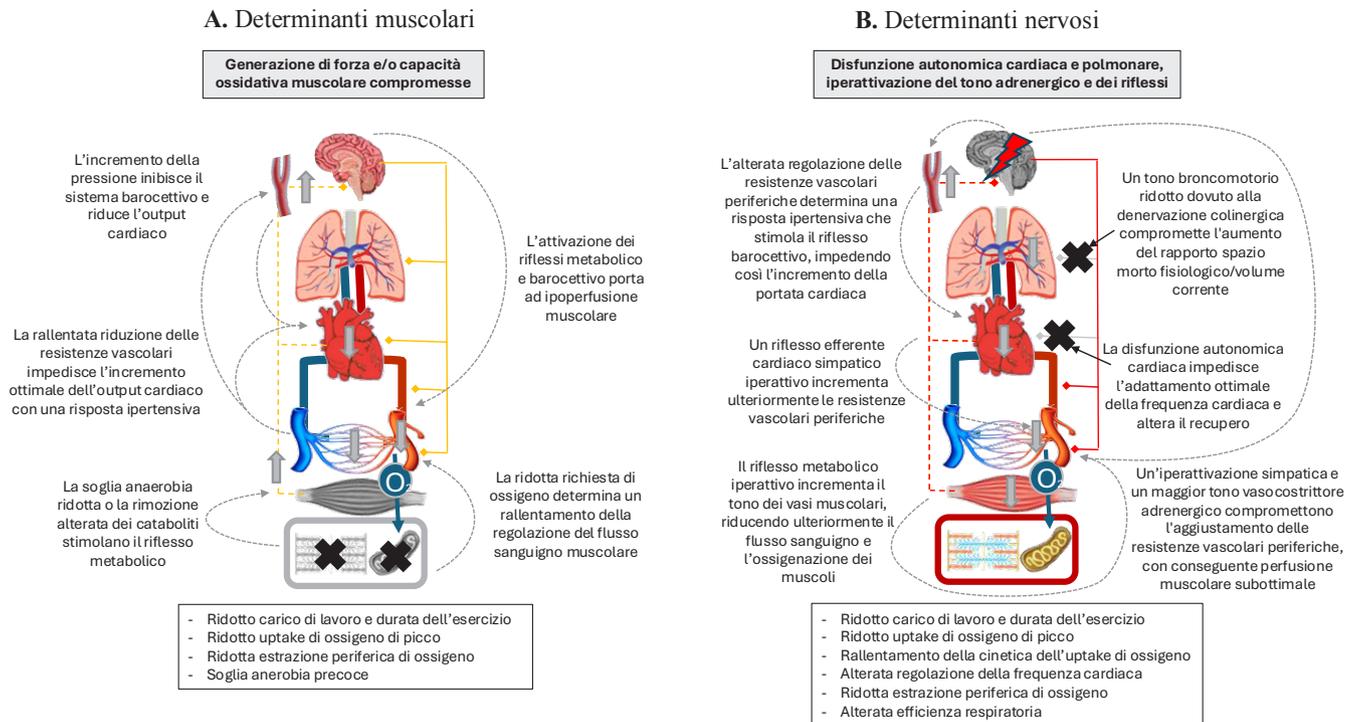
Figura 2 ♦ Possibili cause e fisiopatologia dell'intolleranza a sforzi nei pazienti con diabete di tipo 2. **Pannello A:** determinanti cardiaci. **Pannello B:** determinanti muscolari. La disfunzione d'organo principale è indicata con una colorazione grigia ed una croce nera; disfunzioni secondarie sono indicate da frecce grige verticali; le linee tratteggiate rappresentano rapporti fisiopatologici interorgano. Mod da (5)



endoteliale e dal controllo nervoso, che sono stati tutti descritti come alterati nel DMT2. In soggetti con DMT2 (39) queste anomalie associano ad una riduzione del flusso sanguigno muscolare durante l'esercizio (40) e con un aumento della resistenza vascolare periferica (41) con un rallentamento della cinetica del flusso sanguigno microvascolare muscolare (42, 43). Una riduzione più lenta della resistenza vascolare periferica potrebbe anche produrre un aumento della pressione sanguigna sistemica (come frequentemente osservato nel DMT2), portando a una limitazione della gittata cardiaca mediata dal baroriflesso (44). Oltre al danno alla perfusione muscolare, nel DMT2 si può ipotizzare un'alterazione nella diffusione dell'ossigeno dai capillari alle cellule muscolari. Sia l'aumento dell'affinità dell'ossigeno per l'emoglobina glicosilata (che mostra uno spostamento a sinistra della curva di dissociazione (46)) sia la rarefazione strutturale e funzionale dei capillari osservata nei muscoli dei pazienti con DMT2 (47) potrebbero rallentare la diffusione dell'ossigeno dai capillari alle cellule muscolari. Per aggiungere ulteriore complessità allo scenario, va notato che le alterazioni nella perfusione muscolare possono anche influire sulle performance muscolari inducendo una fatica precoce, indipendentemente dalla consegna di ossigeno, a causa di una rimozione inefficace dei cataboliti (48). Tuttavia, il peso globale dei determinanti circolatori muscolari sulla riduzione del VO_2 non è mai stato quantificato in maniera indipendente.

4. **Muscolari** (ridotta capacità di generare forza ed energia, Fig. 3, pannello A). Durante l'esercizio, fino all'80% del volume cardiaco (Q) e dell'ossigeno trasportato nel sangue vengono utilizzati dai muscoli in attività (49). Pertanto, una ridotta capacità ossidativa muscolare avrà un effetto significativo sull'utilizzo di ossigeno totale. Risulta complicato dimostrare una riduzione isolata della capacità ossidativa muscolare nel DMT2, poiché questi pazienti, oltre a raggiungere un carico massimo di lavoro ridotto, sviluppano una fatica precoce. Questa è una limitazione percepita della capacità di generare forza che richiede un'intensità maggiore di sforzo, riducendo così la durata

Figura 3 ♦ Possibili cause e fisiopatologia dell'intolleranza a sforzi nei pazienti con diabete mellito di tipo 2. **Pannello A:** determinanti circolatori. **Pannello B:** determinanti nervosi. La disfunzione d'organo principale è indicata con una colorazione grigia ed una croce nera; disfunzioni secondarie sono indicate da frecce grige verticali; le linee tratteggiate rappresentano rapporti fisiopatologici interorgano. Mod da (5)



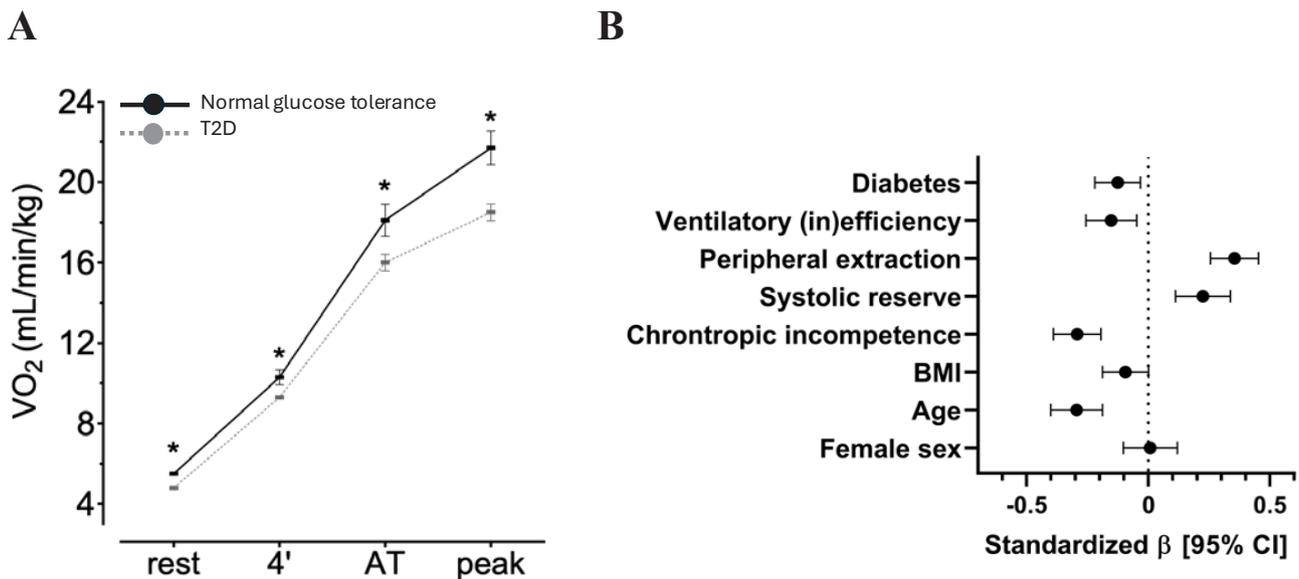
dell'esercizio (soprattutto quando vi è decondizionamento fisico, in cui non si è abituati a mantenere uno sforzo). Infatti, i pazienti con DMT2 presentano esaurimento precoce rispetto ai soggetti di controllo a qualsiasi carico di lavoro dato, anche quando si aggiusta per il ridotto VO_{2peak} (50, 51). Tuttavia, le ragioni della ridotta capacità muscolare sono tutt'altro che chiare. Un piccolo studio (52) ha trovato che la resistenza all'insulina e la ridotta densità delle fibre muscolari di tipo 1 contribuiscono alla capacità di esercizio limitata nei pazienti con DMT2. Inoltre, è stata riportata una compromissione della funzione mitocondriale del muscolo scheletrico (misurata come recupero della fosfocreatina dopo l'esercizio) nel DMT2, così come negli individui obesi (53). È importante notare che nel DMT2 questo sembra essere più pronunciato e correlato con l'emoglobina glicata (54), suggerendo che la tossicità del glucosio, oltre alla resistenza insulinica, possa causare disfunzione muscolare/mitocondriale. Sfortunatamente, nessuno studio ha misurato simultaneamente la funzione mitocondriale e la capacità di esercizio nel DMT2. Più di uno studio ha dimostrato come nel DMT2 vi sia un difetto di estrazione periferica di ossigeno, che da solo giustifica il ridotto VO_{2peak} (18). Tuttavia, resta da dimostrare quali siano i determinanti fisiopatologici di questo dato, siano essi dovuti a rallentata diffusione all'interno delle miocellule o dei mitocondri oppure rallentata/ridotta ossidazione mitocondriale. (5). L'ossidazione dei lipidi sostiene la maggior parte della richiesta energetica durante esercizio di intensità lieve-moderata, mentre per esercizio più intenso viene ossidato del glucosio, che nonostante sia più "rapido" in termini energetici, tuttavia, si basa su riserve limitate (glicogeno muscolare). Nei pazienti diabetici si osserva una ridotta ossidazione dei lipidi rispetto ai soggetti sani con precoce mobilitazione delle riserve di glicogeno ed esaurimento muscolare (55). È interessante notare come questa alterazione sia già presente nei soggetti con alterata glicemia a digiuno (56). La massima ossidazione lipidica durante esercizio è considerato uno dei metodi migliori per valutare la capacità ossidativa mitocondriale ed è stato dimostrato essere

uno dei principali determinanti della capacità totale di esercizio (si veda anche il paragrafo “sviluppi futuri”) (57). Questi dati suggeriscono che un difetto primitivamente muscolare possa contribuire all’EI nel DMT2.

5. **Nervosi** (alterato controllo nervoso cardiovascolare e polmonare, Fig. 3, pannello B). Quando un impulso nervoso viene inviato a un muscolo scheletrico, contemporaneamente vengono stimolati i centri cardiovascolari del tronco encefalico per aumentare la Q e la pressione arteriosa principalmente tramite l’attivazione simpatica. Inoltre, il metabocettore muscolare, stimolato dall’attività meccanica e metabolica del muscolo, contribuisce all’attivazione simpatica sistemica. Questi due sistemi sono ulteriormente modulati dai barocettori arteriosi e cardiopolmonari, che coordinano l’aggiustamento ottimale dei parametri cardiovascolari sistemici, battito dopo battito, per rispondere alle richieste metaboliche regionali del muscolo. Durante l’esercizio, il letto vascolare periferico sistemico subisce normalmente una vasocostrizione adrenergica simpatica, conosciuta come “restrizione simpatica”, che serve a ridurre il flusso sanguigno verso i tessuti non in esercizio. Nei muscoli in attività, questo è controbilanciato da meccanismi vasodilatatori locali (simpatolisi funzionale) che permettono al flusso sanguigno muscolare di adattarsi rapidamente alle richieste metaboliche locali. Nel DMT2, sono stati osservati diversi difetti nel controllo neurale delle risposte cardiovascolari all’esercizio. Una ridotta innervazione simpatica del cuore, come osservato in maniera più pronunciata nella cardiopatia autonoma, può ridurre la risposta del cuore agli stimoli simpatici e quindi gli aggiustamenti di FC e Q (58). I pochi studi disponibili che indagano la cinetica della frequenza cardiaca nella DMT2 durante i test di esercizio forniscono evidenze che la risposta cronotropa è peggiore in funzione della durata del diabete e del controllo metabolico (59, 21). In questo contesto, insieme alla frequenza cardiaca di picco durante il test di esercizio, l’incompetenza cronotropa e il compromesso recupero della frequenza cardiaca dopo lo sforzo hanno un’importanza fisiologica e clinica fondamentale, riflettendo l’equilibrio dinamico tra i sistemi nervosi simpatico e parasimpatico. Inoltre, una risposta simpatico-adrenergica iperattiva può sopraffare le capacità vasodilatatorie dei muscoli in esercizio, determinando una riduzione del flusso sanguigno muscolare (60), con conseguente ridotta prestazione muscolare. Inoltre, ciò aumenta la resistenza periferica limitando così l’incremento della Q a causa della sovrastimolazione del baroriflesso, e infine riducendo il VO_2 . Esistono prove di una maggiore attivazione del sistema adrenergico e di una maggiore risposta vasocostrittiva a riposo nei soggetti con DMT2 (61), che potrebbero giustificare la ridotta simpatolisi funzionale nei vasi dei muscoli scheletrici e quindi una distribuzione subottimale di flusso ematico ai muscoli in esercizio. È interessante notare che le alterazioni circadiane della frequenza cardiaca predicono la prognosi a lungo termine nei pazienti con diabete (62) e che i parametri ottenuti durante l’esame CPET consentono di rilevare fasi precoci di disfunzione autonoma cardiaca rispetto alla valutazione a riposo (63). Gli stimoli meccanici e metabolici prodotti dai muscoli in contrazione stimolano recettori e canali sulle terminazioni periferiche delle afferenze muscolari scheletriche che sono sensibili agli stimoli meccanici e metabolici (acido lattico, bradichinina, acido arachidonico, ATP) generati dai muscoli in esercizio. Le afferenze muscolari vengono integrate nel tronco encefalico e determinano l’attivazione delle risposte simpatiche che aumentano la Q e modulano le resistenze vascolari. Questo arco riflesso, noto come metaborefflesso muscolare, è iperattivo nel DMT2 (64), contribuendo probabilmente ad una risposta ipertensiva all’esercizio e una prestazione muscolare compromessa a causa del subottimale adattamento del flusso sanguigno muscolare. L’iperattivazione degli efferenti del metaborefflesso muscolare sembra essere correlata con la durata e il controllo metabolico del diabete (64), suggerendo ancora una volta un ruolo fisiopatologico dell’iperglicemia sostenuta. Sebbene ciascuna ipotesi possa spiegare gran parte delle alterazioni osservate nel CPET, nei soggetti con DMT2 sembrano esistere diverse combinazioni di questi fattori, dipendenti dalla durata del diabete e dal grado di controllo glicemico. Tuttavia, anche dopo aver considerato le alterazioni multiorgano tipiche del diabete, i pazienti con DMT2 mantengono un ridotto VO_2 che non è giustificato da alcun difetto specifico (19). Infatti, il DMT2 si associa ad una riduzione del VO_2 circa del 20% (19) che rimane tale anche dopo aggiustamento sia per tutti i noti fattori confondenti (età, sesso, BMI) sia per l’insieme di alterazioni subcliniche dei vari organi ed apparati coinvolti (Fig. 4). Le motivazioni di questo difetto rimangono poco chiare.

È possibile che il *primum movens* sia nella capacità ossidativa mitocondriale, anche se il normale rapporto VO_2 /work solitamente osservato nei pazienti con diabete senza scompenso cardiaco lo rende meno probabile; la spiegazione più verosimile risiede in un difetto metabolico/mitocondriale muscolare che contribuisce ad un adattamento subottimale della vasodilatazione capillare muscolare dovuto ad una combinazione di disfunzione endoteliale e degli adattamenti metabolici e nervosi allo sforzo. Tuttavia, la dimostrazione di ciò richiederebbe la misura della capacità ossidativa muscolare e della perfusione muscolare durante un CPET, che ancora mancano in letteratura. Nel paragrafo “Sviluppi futuri” affronteremo le metodiche sperimentali che permetterebbero la stima dell’ossidazione di substrati e della perfusione muscolare durante il CPET, i quali potrebbero aiutare a chiarire la fisiopatologia ancora incompleta dell’EI nel DMT2.

Figura 4 ♦ **Effetto del diabete e dell’obesità sul consumo di ossigeno.** **Pannello A:** i pazienti con diabete mellito di tipo 2 presentano ridotto consumo di ossigeno a tutte le intensità di esercizio. **Pannello B:** analisi multivariata dei determinanti del consumo di ossigeno normalizzato per massa magra in una coorte di 206 pazienti di cui 109 con diabete di tipo 2 e 97 controlli con normale tolleranza glucidica che dimostrano come il diabete abbia un effetto negativo indipendente sul consumo di ossigeno, mentre l’effetto del body mass index sia spiegato dalla presenza di multiple disfunzioni d’organo subcliniche. AT, anaerobic threshold; BMI, body mass index; T2D, type 2 diabetes. Mod da (19)



L’EFFETTO DELL’OBESITÀ

A complicare ulteriormente il quadro di EI nei pazienti con DMT2 vi è la frequente associazione con l’obesità che contribuisce alla riduzione del VO_2 . In molti studi l’effetto del diabete è stato probabilmente sovrastimato in quanto non si è tenuto conto dell’effetto del BMI. Infatti, normalizzando per il peso corporeo, si introduce una sottostima del VO_2 in quanto solo il muscolo utilizza ossigeno per produrre energia, mentre il tessuto adiposo risulta inerte. Di conseguenza, una maggiore adiposità tende a sottostimare il consumo di ossigeno per kg di peso corporeo e quindi a sovrastimare il grado di EI. Ciononostante, l’obesità è comunque associata ad EI. Considerando che il VO_2 è linearmente correlato con la massa muscolare (68), sarebbe corretto dividere il VO_2 per kg di massa magra anziché di peso corporeo totale. Così facendo si dimostra che l’effetto negativo del BMI sul VO_2 è decisamente minore rispetto a quello del DMT2 e giustificato dall’insieme di alterazioni subcliniche multiorgano associate (Fig. 3, pannello B) (19). Quantitativamente, l’effetto negativo del DMT2 equivale alla riduzione di VO_2 dovuta a tre punti di BMI in più. Ovviamente i due effetti di diabete ed obesità sono additivi (19), per cui i pazienti diabetici che soffrono di sovrappeso o obesità vedono incrementare in maniera sinergica

il loro EI e quindi il rischio di scompenso cardiaco. Una riduzione di peso dovrebbe associarsi ad un miglioramento del VO_2 – ammesso che si perda più massa grassa che massa magra. Questo giustificherebbe infatti l'imponente effetto che gli agonisti del recettore del GLP_1 (così come i doppi agonisti GLP_1 -GIP) hanno sui sintomi dello scompenso – cioè sulla tolleranza a sforzi – così come in parte anche sulla progressione e la prognosi di questi pazienti (69-71).

SVILUPPI FUTURI

Come l'ecocardiogramma, è possibile aggiungere al CPET altre metodiche diagnostiche con l'obiettivo di espandere lo studio della fisiologia e della fisiopatologia dell'esercizio. Visti i principali difetti fisiopatologici che contribuiscono a spiegare il ridotto VO_2 nel DMT2, abbiamo focalizzato la nostra attenzione sulle metodiche volte ad indagare la perfusione muscolare e la funzione ossidativa mitocondriale. Poiché il test fornisce la misura diretta di VO_2 e VCO_2 , si può ipotizzare di utilizzare la calorimetria indiretta durante il test per analizzare l'ossidazione dei substrati durante esercizio. Lo studio delle alterazioni microcircolatorie muscolari potrebbe invece essere ottenuto tramite dispositivi che permettono di valutare la perfusione muscolare durante esercizio con spettroscopia infrarossa transcutanea. In questo paragrafo esporremo una breve panoramica su queste due metodiche che al momento restano esclusivamente di ricerca.

Calorimetria indiretta durante CPET: il test "cardiometabolico"

La contrazione muscolare richiede dispendio energetico ricavato dall'ossidazione dei nutrienti nei mitocondri. La capacità di ossidare i substrati per la produzione di energia dipende da diverse variabili, tra cui sesso, età e grado di allenamento, con una notevole variabilità interindividuale (57, 72). La velocità massima di ossidazione di lipidi durante l'esercizio (Maximal Fat Oxidation, MFO) è un determinante fondamentale della capacità di esercizio, nonché uno dei metodi migliori per stimare la funzione mitocondriale ed un indicatore emergente di salute metabolica (73, 74). Poiché intensità crescenti di esercizio richiedono maggiore e più rapida produzione di energia e glucosio ed acidi grassi utilizzano vie metaboliche diverse che convergono nel ciclo di Krebs, il contributo relativo dei lipidi e dei carboidrati cambia a seconda dell'intensità dello sforzo. Durante l'esercizio a bassa-moderata intensità (al di sotto della soglia anaerobica), gli acidi grassi sono preferiti ai carboidrati per la loro maggiore (sebbene più "lenta") produzione di energia rispetto al glucosio (9 vs 4 Kcal per molecola). Sopra la soglia anaerobica, l'ossidazione dei substrati si sposta dai lipidi ai carboidrati a causa della loro ossidazione più "rapida" e prontamente disponibile, affidandosi anche al catabolismo anaerobico del glucosio (glicolisi) con accumulo di acido lattico.

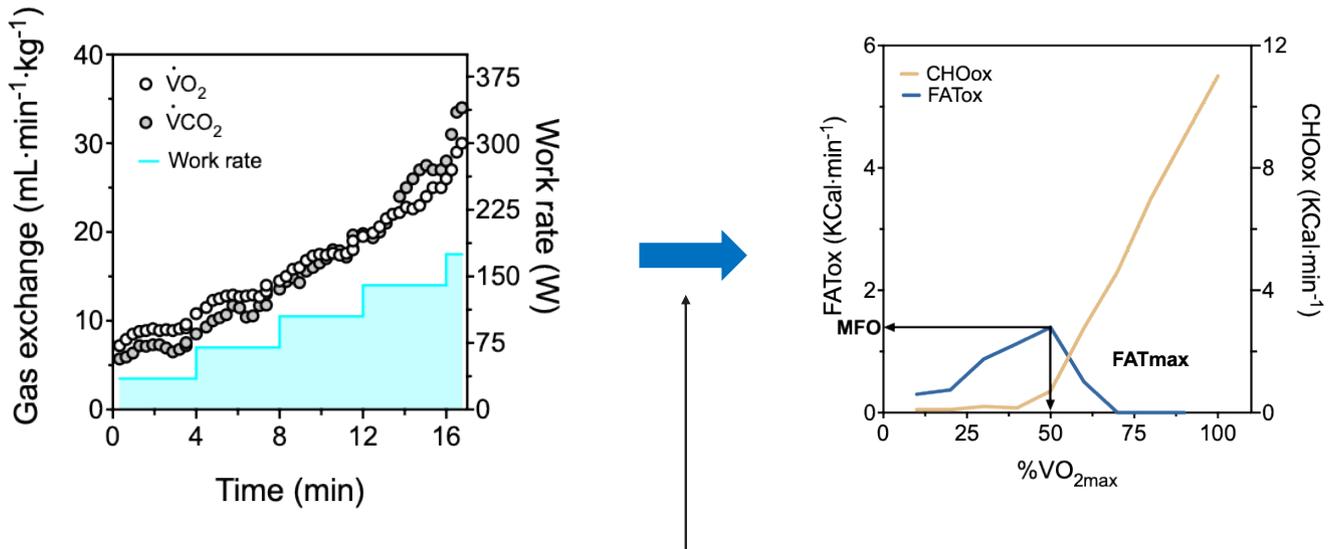
La calorimetria indiretta consente una stima precisa del dispendio energetico e dell'ossidazione dei substrati mediante l'analisi dei gas inspirati ed espirati, ed è ampiamente utilizzata per lo studio del metabolismo a riposo e della risposta metabolica all'esercizio (75). Poiché tutti i macronutrienti devono essere completamente ossidati ad acqua e CO_2 , è possibile derivare la composizione dei substrati dalla misurazione dell' O_2 consumato e della CO_2 prodotta. Il quoziente respiratorio (RQ) è il rapporto tra CO_2 liberato e O_2 consumato; quando misurato durante l'esercizio è chiamato rapporto di scambio respiratorio (RER). Tramite semplici modellizzazioni matematiche delle equazioni stechiometriche delle reazioni di ossidazione di acidi grassi e glucosio, è possibile derivare il contributo relativo di ciascun substrato al dispendio energetico dalla misurazione di CO_2 e O_2 e dall'escrezione di azoto urinario. Ciò ha portato alla validazione di diverse equazioni, essenzialmente equivalenti, che forniscono una stima affidabile di ossidazione di acidi grassi (FATox) e di glucosio (CHOox) durante l'esercizio (76):

$$\text{FATox} = 1,695 \cdot \text{VO}_2 - 1,701 \cdot \text{VCO}_2 - 1,77 \cdot n$$

$$\text{CHOox} = 4,344 \cdot \text{VCO}_2 - 3,061 \cdot \text{VO}_2 - 2,37 \cdot n$$

La calorimetria indiretta è affidabile per la quantificazione dell'ossidazione dei substrati durante un ampio intervallo di intensità dell'esercizio, fino a un RER di 1.00, poiché il rilascio significativo di acido lattico da parte del metabolismo anaerobico modifica il sistema tampone plasmatico inducendo iperpernea e quindi liberazione eccessiva di CO_2 rispetto all'assorbimento di O_2 (75, 76). Questo genererà invariabilmente una sovrastima dell'ossidazione dei carboidrati

Figura 5 ♦ **Sviluppi futuri.** Utilizzando i dati generate dal test cardiopolmonare di consumo di ossigeno e di anidride carbonica è possibile ricavare l'ossidazione di acidi grassi e di glucosio durante esercizio progressivo grazie alla calorimetria indiretta. Il metodo attuale prevede un test a gradini (step) di intensità crescente per disegnare le traiettorie di ossidazione dei due macronutrienti: il consumo di lipidi incrementa fino ad un valore massimo chiamato Maximal Fat Oxidation (MFO) all'intensità di esercizio chiamata FATmax; per intensità di esercizio superiori l'ossidazione del glucosio incrementa mentre l'ossidazione dei lipidi viene ridotta fino ad essere nulla



$$FATox = 1.695 \cdot \dot{V}O_2 - 1.701 \cdot \dot{V}CO_2 - 1.77 \cdot n$$

$$CHOox = 4.344 \cdot \dot{V}CO_2 - 3.061 \cdot \dot{V}O_2 - 2.37 \cdot n$$

rispetto ai lipidi, ostacolando l'affidabilità della calorimetria indiretta nel riflettere i processi metabolici cellulari oltre lo stato massimo di lattato. Tipicamente, con l'aumento dell'intensità dell'esercizio, FATox raggiunge un picco chiamato ossidazione massima dei grassi (Maximal Fat Oxidation, MFO) durante l'esercizio a bassa-moderata intensità, che è chiamata FATmax, solitamente compresa tra il 30 e il 65% del VO_{2max} (76) (Fig. 5). Per intensità di esercizio oltre la MFO, la FATox diminuisce fino a raggiungere zero a causa dell'aumento dell'ossidazione dei carboidrati in modo quasi lineare ed il RER raggiunge 1.00 (Fig. 5).

L'analisi dell'ossidazione dei substrati durante l'esercizio è un argomento di crescente interesse poiché la capacità di ossidare i lipidi è di interesse sia sportivo che medico (74, 77). Infatti, è noto che i pazienti con DMT2 e obesità presentano tassi ridotti di FATox strettamente correlati alla resistenza all'insulina (78, 79). Considerando che la MFO è uno dei principali determinanti di capacità di esercizio (80), sarebbe estremamente interessante poter correlare la MFO dei pazienti con DMT2 con lo sviluppo di EI e di scompenso cardiaco. Gli - sfortunatamente - famosi indiani Pima, che presentano un rischio aumentato di obesità e DMT2 quando esposti alla dieta occidentale, sono caratterizzati da una bassa capacità di FATox (81). Il metodo di riferimento per la determinazione quantitativa di FATox e MFO (82) richiede un protocollo a step con numerosi stati stazionari di intensità crescente per rilevare la cinetica dell'ossidazione dei grassi attraverso il carico di lavoro crescente. Tuttavia, questo approccio è anche relativamente complesso e decisamente più lungo e pesante rispetto ad un normale CPET, spesso portando ad affaticamento precoce e quindi a sottovalutare la capacità funzionale. Un metodo più semplice per valutare in modo affidabile le risposte metaboliche durante CPET sarebbe di grande valore sia per la ricerca clinica sia fisiopatologica.

Spettroscopia infrarossa per valutare la perfusione muscolare

La luce dello spettro infrarosso può penetrare nei tessuti biologici con una dispersione e un assorbimento significativamente inferiori rispetto alla luce visibile, consentendo l'analisi dell'onda rifratta dopo l'interazione con il tessuto biologico (83). I dispositivi Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) consistono in un dispositivo che può essere applicato ad una superficie relativamente piatta, solitamente la coscia, per lo studio del microcircolo muscolare. Dal lato emittente si trova una sorgente luminosa che diffonde due o più lunghezze d'onda di luce nelle frequenze del "quasi" infrarosso (650-1000 nm) e lo convoglia attraverso il tessuto di interesse, mentre dal lato ricevente si trova un rivelatore. Le modifiche di lunghezza d'onda dopo interazione con i tessuti biologici sono utilizzate per stimare e quantificare la presenza di sostanze di interesse. I principali determinanti del segnale NIRS ricevuto dopo l'interazione con i tessuti biologici sono molecole che assorbono la luce: all'interno del muscolo si tratta dei gruppi eme contenenti ferro delle proteine che trasportano ossigeno, l'emoglobina (Hb) e la mioglobina (Mb), rispettivamente presenti nel sangue e nei miociti. Il gruppo eme varia l'assorbimento della luce nella gamma NIRS a seconda del legame all'ossigeno, consentendo la dissamina della presenza relativa di gruppi ossigenati e non ossigenati (Hb+Mb) (83). Poiché i vasi sanguigni di maggiori dimensioni trasportano una grande quantità di Hb che assorbe completamente la luce NIRS, il segnale di Hb rilevato da questa tecnologia deve sondare i vasi sanguigni di diametro inferiore a 1 mm (83), riflettendo quindi la circolazione capillare muscolare. È importante notare che è proprio in questa zona che avviene la diffusione dell'ossigeno nei miociti, che ricevono l'incremento di volume sanguigno osservato nel muscolo in attività. La lunghezza d'onda riflessa dipende dalla concentrazione totale di Hb+Mb nei muscoli scheletrici esaminati, ovvero dalla (Hb) all'interno dei capillari muscolari e dalla (Mb) del muscolo; dato che durante l'esercizio il contenuto muscolare di Mb rimane invariato, le modifiche osservate devono essere attribuite al cambiamento della Hb muscolare e, quindi, del flusso attraverso il letto capillare muscolare.

Durante l'esercizio, il volume sanguigno dei muscoli scheletrici aumenta linearmente con il carico di lavoro attraverso una riduzione della resistenza vascolare sistemica e muscolare e un reclutamento dei capillari muscolari che a riposo sono in gran parte funzionalmente chiusi (47). Per questi motivi la NIRS è uno strumento utile per la valutazione non invasiva del metabolismo e dell'ossigenazione muscolare durante l'esercizio (84, 85). La stima del flusso capillare muscolare con NIRS durante sforzo progressivo dimostra un plateau durante l'esercizio submassimale-massimale, mentre il volume totale di sangue nelle estremità aumenta indipendentemente dal volume sanguigno capillare (86). Pertanto, per la valutazione del flusso muscolare durante l'esercizio intenso, la NIRS è più affidabile e più precisa rispetto alla valutazione Doppler delle arterie distributive per quanto riguarda l'effettiva iperemia attiva (87). Se abbinata al CPET, la valutazione NIRS della cinetica di deossiemoglobina durante l'esercizio incrementale consente una stima della cinetica del flusso sanguigno capillare o microvascolare e può essere utilizzata per analizzare l'estrazione di ossigeno da parte del muscolo (88), la soglia anaerobica (89), la perfusione muscolare segmentaria (90) e il contributo muscolare al consumo di ossigeno dell'intero corpo (91). Grazie all'equazione di Fick è possibile calcolare il volume sanguigno capillare muscolare (92), se la concentrazione di Hb deossigenata ((HHb)) misurata da NIRS viene considerata come riflesso della frazione di estrazione di ossigeno nei capillari muscolari (93) e la cinetica del VO_2 dell'intero corpo segue la cinetica del VO_2 muscolare (92). Questa metodica potrebbe quindi essere utilizzata per confermare o escludere una causa circolatoria o muscolare del ridotto VO_2 caratteristico dei pazienti con DMT2.

CONCLUSIONI

Le persone con DMT2 spesso sviluppano precocemente EI che può essere difficile da riconoscere, poiché spesso mascherata da uno stile di vita sedentario che ne maschera i sintomi. È importante identificare questa entità clinica che anche le linee guida tendono a sottovalutare, in quanto predice in maniera dose-risposta lo sviluppo di scompenso cardiaco, una delle cause di morte più frequenti nei pazienti con diabete e per i quali esistono oggi terapie farmacologiche efficaci. Bisogna quindi sempre ricercare attivamente l'intolleranza allo sforzo tra i nostri pazienti, ad esempio semplicemente chiedendo ad ogni visita se hanno difficoltà a fare sforzi (come, ad esempio, quanti scalini riescono a fare

prima di doversi fermare) ed eventualmente prescrivendo un esame diagnostico di conferma quale il CPET. In questo modo è possibile identificare coloro che sono a maggior rischio di scompenso cardiaco, in cui è nostro compito iniziare le terapie che hanno dimostrato beneficio per guadagnare anni e qualità di vita. L'utilizzo di metodiche sperimentali durante CPET potrebbe inoltre fare luce sulla fisiopatologia ancora non chiara di questa entità frequente e disabilitante che merita maggiore attenzione da parte dei clinici e dei ricercatori.

BIBLIOGRAFIA

1. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023; 167(2):211-277. doi: 10.1164/rccm.167.2.211.
2. Pandey A, et al. Association of Intensive Lifestyle Intervention, Fitness, and Body Mass Index With Risk of Heart Failure in Overweight or Obese Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: An Analysis From the Look AHEAD Trial. *Circulation.* 2020; 141(16):1295-1306. doi: 10.1161/circulationaha.119.044865.
3. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmonds LH, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation.* 1991; 83(3):778-786. doi: 10.1161/01.cir.83.3.778.
4. Corrà U, et al. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(1):3-15. doi: 10.1002/ejhf.979.
5. Nesti L, Pugliese NR, Sciuto P, Natali A. Type 2 diabetes and reduced exercise tolerance: A review of the literature through an integrated physiology approach. *Cardiovasc Diabetol.* 2020; 19(1). doi: 10.1186/s12933-020-01109-1.
6. Khan H, et al. Cardiorespiratory fitness and risk of heart failure: a population-based follow-up study. *Eur J Heart Fail.* 2014; 16(2):180-188. doi: 10.1111/ejhf.37.
7. Arnold SV, et al. Type 2 diabetes and heart failure: insights from the global DISCOVER study. *ESC Heart Fail.* 2021; 8(2):171-176. doi: 10.1002/ehf2.13235.
8. McAllister DA, et al. Incidence of Hospitalization for Heart Failure and Case-Fatality Among 3.25 Million People With and Without Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2018; 138(24):2774-2786. doi: 10.1161/circulationaha.118.034986.
9. McAuley P, Myers J, Abella J, Froelicher V. Evaluation of a specific activity questionnaire to predict mortality in men referred for exercise testing. *Am Heart J.* 2006; 151(4):890.e1-890.e7. doi: 10.1016/j.ahj.2005.09.017.
10. Myers J, Bader D, Madhavan R, Froelicher V. Validation of a specific activity questionnaire to estimate exercise tolerance in patients referred for exercise testing. *Am Heart J.* 2001; 142(6):1041-1046. doi: 10.1067/mhj.2001.118740.
11. Pugliese NR, et al. Characterization of hemodynamic and metabolic abnormalities in the heart failure spectrum: the role of combined cardiopulmonary and exercise echocardiography stress test. *Minerva Cardiology and Angiology.* 2022; 70(3):370-384. doi: 10.23736/S2724-5683.21.05743-4.
12. WB Kannel, DL McGee. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA.* 1979; 241(19):2035-2038. doi: 10.1001/jama.241.19.2035.
13. McHugh K, et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Diabetes: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(5):602-611. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.033.
14. Nauman J, et al. Prediction of Cardiovascular Mortality by Estimated Cardiorespiratory Fitness Independent of Traditional Risk Factors: The HUNT Study. *Mayo Clin Proc.* 2017; 92(2):218-227. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.10.007.
15. Blair SN, Kohl HW, Paffenbarger Jr RS, Clark DG, Cooper KH, Gibbons W. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA.* 1989; 262(17):2395-2401. doi: 10.1001/jama.262.17.2395.
16. Church TS, LaMonte MJ, Barlow CE, Blair SN. Cardiorespiratory fitness and body mass index as predictors of cardiovascular disease mortality among men with diabetes. *Arch Intern Med.* 2005; 165(18):2114-2120. doi: 10.1001/archinte.165.18.2114.
17. Ross R, et al. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016; 134(24):e653-e699. doi: 10.1161/cir.000000000000461.

18. Nesti L, et al. Mechanisms of reduced peak oxygen consumption in subjects with uncomplicated type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20(1):124. doi: 10.1186/s12933-021-01314-6.
19. Nesti L, et al. Distinct effects of type 2 diabetes and obesity on cardiopulmonary performance. *Diabetes Obes Metab.* 2023; 26(1):351-361. doi: 10.1111/dom.15324.
20. Pugliese NR, et al. Impact of diabetes on cardiopulmonary function: the added value of a combined cardiopulmonary and echocardiography stress test. *Heart Fail Rev.* 2023; 28(3). doi: 10.1007/s10741-021-10194-7.
21. Caron J, et al. Impact of type 2 diabetes on cardiorespiratory function and exercise performance. *Physiol Rep.* 2017; 5(4):e13145. doi: 10.14814/phy2.13145.
22. Thamer C, et al. Reduced skeletal muscle oxygen uptake and reduced beta-cell function: two early abnormalities in normal glucose-tolerant offspring of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26(7):2126-2132. doi: 10.2337/diacare.26.7.2126.
23. Demir I, Ermiş C, Altunbaş H, Balci MK. Serum HbA1c levels and exercise capacity in diabetic patients. *Jpn Heart J.* 2001; 42(5):607-616. doi: 10.1536/jhj.42.607.
24. Moxley EW, Smith D, Quinn L, Park C. Relationships Between Glycemic Control and Cardiovascular Fitness. *Biol Res Nurs.* 2018; 20(4):422-428. doi: 10.1177/1099800418767572.
25. Brassard P, Ferland A, Bogaty P, Desmeules M, Jobin J, Poirier P. Influence of glycemic control on pulmonary function and heart rate in response to exercise in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2006; 55(11):1532-1537. doi: 10.1016/j.metabol.2006.06.025.
26. Kremser CB, et al. Oxygen uptake kinetics during exercise in diabetic neuropathy. *J Appl Physiol (1985).* 1988; 65(6):2665-2671. doi: 10.1152/jappl.1988.65.6.2665.
27. Sietsema KE, Rossiter HB. Exercise Physiology and Cardiopulmonary Exercise Testing. *Semin Respir Crit Care Med.* 2023; 44(5). doi: 10.1055/S-0043-1770362.
28. Kantroo V, Atreja A, Bhattacharya S, Shaikh S, Kalra S. The diabetic lung. *J Pak Med Assoc.* 2023; 73(1):191-192. doi: 10.47391/jpma.03-23.
29. Bin Maan H, Meo SA, Alkhalifah JM, Al Rouq F, Meo IMU, Gacuan ME. Effect of Glycated Hemoglobin (HbA1c) and Duration of Disease on Lung Functions in Type 2 Diabetic Patients. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(13). doi: 10.3390/ijerph18136970.
30. Benbassat CA, Stern E, Kramer M, Lebzelter J, Blum I, Fink G. Pulmonary function in patients with diabetes mellitus. *Am J Med Sci.* 2001; 322(3):127-132. doi: 10.1097/00000441-200109000-00003.
31. Estacio RO, Regensteiner JG, Wolfel EE, Jeffers B, Dickenson M, Schrier RW. The association between diabetic complications and exercise capacity in NIDDM patients. *Diabetes Care.* 1998; 21(2):291-295. doi: 10.2337/diacare.21.2.291.
32. Laforgia P, Bandera F, Alfonzetti E, Guazzi M. Exercise chronotropic incompetence phenotypes the level of cardiovascular risk and exercise gas exchange impairment in the general population. An analysis of the Euro-EX prevention trial. *Eur J Prev Cardiol.* 2020; 27(5):526-535. doi: 10.1177/2047487319863506.
33. Hansen D, Dendale P. Modifiable predictors of chronotropic incompetence in male patients with type 2 diabetes. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2014; 34(3):202-207. doi: 10.1097/hcr.000000000000039.
34. Yuasa N, et al. Characterization and prognostic importance of chronotropic incompetence in heart failure with preserved ejection fraction. *J Cardiol.* 2023; 83(2):113-120. doi: 10.1016/j.jjcc.2023.06.014.
35. Keysman C, Dendale P, Hansen D. Chronotropic Incompetence During Exercise in Type 2 Diabetes: Aetiology, Assessment Methodology, Prognostic Impact and Therapy. *Sports Med.* 2015; 45(7):985-995. doi: 10.1007/s40279-015-0328-5.
36. Jin L, Min G, Wei C, Min H, Jie Z. Exercise training on chronotropic response and exercise capacity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Ther Med.* 2017; 13(3):899-904. doi: 10.3892/etm.2017.4084.
37. Wright JR, McCloskey DI, Fitzpatrick RC. Effects of systemic arterial blood pressure on the contractile force of a human hand muscle. *J Appl Physiol.* 2000; 88(4):1390-1396. doi: 10.1152/Jappl.2000.88.4.1390.
38. Westerblad H, Allen DG. Cellular mechanisms of skeletal muscle fatigue. *Adv Exp Med Biol.* 2003; 538:563-571. doi: 10.1007/978-1-4419-9029-7_50.

39. Montero D. The association of cardiorespiratory fitness with endothelial or smooth muscle vasodilator function. *Eur J Prev Cardiol.* 2015; 22(9):1200-1211. doi: 10.1177/2047487314553780.
40. Lalande S, Gusso S, Hofman PL, Baldi JC. Reduced leg blood flow during submaximal exercise in type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc.* 2008; 40(4):612-617. doi: 10.1249/mss.0b013e318161aa99.
41. O'Connor E, Green S, Kiely C, O'Shea D, Egaña M. Differential effects of age and type 2 diabetes on dynamic vs. peak response of pulmonary oxygen uptake during exercise. *J Appl Physiol.* 2015; 118(8):1031-1039. doi: 10.1152/jappphysiol.01040.2014.
42. Bauer TA, Reusch JEB, Levi M, Regensteiner JC. Skeletal muscle deoxygenation after the onset of moderate exercise suggests slowed microvascular blood flow kinetics in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30(11):2880-2885. doi: 10.2337/dc07-0843.
43. Kingwell BA, Formosa M, Muhlmann M, Bradley SJ, McConell GK. Type 2 diabetic individuals have impaired leg blood flow responses to exercise: role of endothelium-dependent vasodilation. *Diabetes Care.* 2003; 26(3):899-904. doi: 10.2337/diacare.26.3.899.
44. De Moura-Tonello SCG, et al. Cardiovascular Variability Analysis and Baroreflex Estimation in Patients with Type 2 Diabetes in Absence of Any Manifest Neuropathy. *PLoS One.* 2016; 11(3). doi: 10.1371/journal.pone.0148903.
45. Sprague RS, Stephenson AH, Bowles EA, Stumpf MS, Lonigro AJ. Reduced expression of G(i) in erythrocytes of humans with type 2 diabetes is associated with impairment of both cAMP generation and ATP release. *Diabetes.* 2006; 55(12):3588-3593. doi: 10.2337/db06-0555.
46. De Rosa MC, et al. Glycated human hemoglobin (HbA1c): functional characteristics and molecular modeling studies. *Biophys Chem.* 1998; 72(3):323-335. doi: 10.1016/S0301-4622(98)00117-3.
47. Padilla DJ, et al. Effects of Type II diabetes on capillary hemodynamics in skeletal muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006; 291(5). doi: 10.1152/ajpheart.00290.2006.
48. Barclay JK. A delivery-independent blood flow effect on skeletal muscle fatigue. *J Appl Physiol.* 1986; 61(3):1084-1090. doi: 10.1152/jappl.1986.61.3.1084.
49. Ferretti G, Fagoni N, Taboni A, Vinetti G, Di Prampero PE. A century of exercise physiology: key concepts on coupling respiratory oxygen flow to muscle energy demand during exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2022; 122(6):1317-1365. doi: 10.1007/S00421-022-04901-X.
50. Huebschmann AG, et al. Women with type 2 diabetes perceive harder effort during exercise than nondiabetic women. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2009; 34(5):851-857. doi: 10.1139/H09-074.
51. Kim YS, et al. Impaired cerebral blood flow and oxygenation during exercise in type 2 diabetic patients. *Physiol Rep.* 2015; 3(6). doi: 10.14814/phy2.12430.
52. Segerström ÅB, Elgzryi T, Eriksson KF, Groop L, Thorsson O, Wollmer P. Exercise capacity in relation to body fat distribution and muscle fibre distribution in elderly male subjects with impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and matched controls. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011; 94(1):57-63. doi: 10.1016/j.diabres.2011.05.022.
53. Koliaki C, Roden M. Alterations of Mitochondrial Function and Insulin Sensitivity in Human Obesity and Diabetes Mellitus. *Annu Rev Nutr.* 2016; 36:337-367. doi: 10.1146/annurev-nutr-071715-050656.
54. Schrauwen-Hinderling VB, et al. Impaired in vivo mitochondrial function but similar intramyocellular lipid content in patients with type 2 diabetes mellitus and BMI-matched control subjects. *Diabetologia.* 2007; 50(1):113-120. doi: 10.1007/S00125-006-0475-1.
55. Blaak EE, Van Aggel-Leijssen, Wagenmakers AJM, Saris WHM, Van Baak MA. Impaired oxidation of plasma-derived fatty acids in type 2 diabetic subjects during moderate-intensity exercise. *Diabetes.* 2000; 49(12):2102-2107. doi: 10.2337/diabetes.49.12.2102.
56. Mensink M, Blaak EE, Van Baak MA, Wagenmakers AJM, Saris WHM. Plasma free Fatty Acid uptake and oxidation are already diminished in subjects at high risk for developing type 2 diabetes. *Diabetes.* 2001; 50(11):2548-2554. doi: 10.2337/diabetes.50.11.2548.
57. Maunder E, Plews DJ, Kilding AE. Contextualising Maximal Fat Oxidation During Exercise: Determinants and Normative Values. *Front Physiol.* 2018; 23(9):599. doi: 10.3389/fphys.2018.00599.

58. Roy TM, et al. Autonomic influence on cardiovascular performance in diabetic subjects. *Am J Med.* 1989; 87(4):382-388. doi: 10.1016/S0002-9343(89)80818-6.
59. O'Connor E, Kiely C, O'Shea D, Green S, Egaña M. Similar level of impairment in exercise performance and oxygen uptake kinetics in middle-aged men and women with type 2 diabetes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012; 303(1). doi: 10.1152/ajpregu.00012.2012.
60. Keller DM, et al. Carotid baroreflex control of leg vasculature in exercising and non-exercising skeletal muscle in humans. *J Physiol.* 2004; 561(Pt 1):283-293. doi: 10.1113/jphysiol.2004.071944.
61. Hogikyan RV, Galecki AT, Halter JB, Supiano MA. Heightened norepinephrine-mediated vasoconstriction in type 2 diabetes. *Metabolism.* 1999; 48(12):1536-1541. doi: 10.1016/S0026-0495(99)90242-1.
62. Nesti L, et al. Circadian heart rate fluctuations predict cardiovascular and all-cause mortality in type 2 and type 1 diabetes: a 21-year retrospective longitudinal study. *Eur J Prev Cardiol.* 2024; zwae305. doi: 10.1093/eurjpc/zwae305.
63. Peçanha T, Silva-Júnior ND, de M. Forjaz CL. Heart rate recovery: autonomic determinants, methods of assessment and association with mortality and cardiovascular diseases. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2014; 34(5):327-339. doi: 10.1111/cpf.12102.
64. Holwerda SW, Restaino RM, Manrique C, Lastra G, Fisher JP, Fadel PJ. Augmented pressor and sympathetic responses to skeletal muscle metaboreflex activation in type 2 diabetes patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016; 310(2):H300-H309. doi: 10.1152/ajpheart.00636.2015.
65. Longhurst JC, Tjen-A-Looi SC, Fu LW. Cardiac sympathetic afferent activation provoked by myocardial ischemia and reperfusion. Mechanisms and reflexes. *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 940:74-95. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03668.x.
66. Zhang L, Xiong XQ, Fan ZD, Gan XB, Gao XY, Zhu GQ. Involvement of enhanced cardiac sympathetic afferent reflex in sympathetic activation in early stage of diabetes. *J Appl Physiol.* 2012; 113(1):47-55. doi: 10.1152/jappphysiol.01228.2011.
67. Young JL, Pendergast DR, Steinbach J. Oxygen transport and peripheral microcirculation in long-term diabetes. *Proc Soc Exp Biol Med.* 196(1):61-68, 1991. doi: 10.3181/00379727-196-43164.
68. Krachler B, Savonen K, Komulainen P, Hassinen M, Lakka TA, Rauramaa R. Cardiopulmonary fitness is a function of lean mass, not total body weight: The DR's EXTRA study. *Eur J Prev Cardiol.* 2015; 22(9):1171-1179. doi: 10.1177/2047487314557962.
69. Nesti L, Trico D. Cardioprotective effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists in heart failure: Myth or truth?. *World J Diabetes.* 2024; 15(5):818-822. doi: 10.4239/wjd.v15.i5.818.
70. Packer M, et al. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med.* 2024; 392(5):427-437. doi: 10.1056/nejmoa2410027.
71. Kosiborod MN, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med.* 2023; 389(12):1069-1084. doi: 10.1056/nejmoa2306963.
72. Croci I, Hickman IJ, Wood RE, Borrani F, Macdonald GA, Byrne NM. Fat oxidation over a range of exercise intensities: Fitness versus fatness. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism.* 2014; 39(12):1352-1359. doi: 10.1139/apnm-2014-0144.
73. Galgani JE, Fernández-Verdejo R. Pathophysiological role of metabolic flexibility on metabolic health. *Obes Rev.* 2021; 22(2). doi: 10.1111/OBR.13131.
74. Goodpaster BH, Sparks LM. Metabolic Flexibility in Health and Disease. *Cell Metab.* 2017; 25(5):1027-1036. doi: 10.1016/j.cmet.2017.04.015.
75. Ferrannini E. The theoretical bases of indirect calorimetry: a review. *Metabolism.* 1988; 37(3):287-301. doi: 10.1016/0026-0495(88)90110-2.
76. Jeukendrup AE, Wallis GA. Measurement of substrate oxidation during exercise by means of gas exchange measurements. *Int J Sports Med.* 2005; 26(Suppl 1):S28-37. doi: 10.1055/S-2004-830512.
77. Chávez-Guevara IA, Hernández-Torres RP, González-Rodríguez E, Ramos-Jiménez A, Amaro-Gahete FJ. Biomarkers and genetic polymorphisms associated with maximal fat oxidation during physical exercise: implications for metabolic health and sports performance. *Eur J Appl Physiol.* 2022; 122(8):1773-1795. doi: 10.1007/S00421-022-04936-0.
78. Gilbert M. Role of skeletal muscle lipids in the pathogenesis of insulin resistance of obesity and type 2 diabetes. *J Diabetes Investig.* 2021; 12(11):1934-1941. doi: 10.1111/jdi.13614.

79. Kiens B. Skeletal muscle lipid metabolism in exercise and insulin resistance. *Physiol Rev.* 2006; 86(1):205-243. doi: 10.1152/physrev.00023.2004.
80. Sahlin K, Mogensen M, Bagger M, Fernström M, Pedersen PK. The potential for mitochondrial fat oxidation in human skeletal muscle influences whole body fat oxidation during low-intensity exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007; 292(1). doi: 10.1152/ajpendo.00266.2006.
81. Bian L, et al. Variants in ACAD10 are associated with type 2 diabetes, insulin resistance and lipid oxidation in Pima Indians. *Diabetologia.* 2010; 53(7):1349-1353. doi: 10.1007/S00125-010-1695-Y.
82. Achten J, Gleeson M, Jeukendrup AE. Determination of the exercise intensity that elicits maximal fat oxidation. *Med Sci Sports Exerc.* 2002; 34(1):92-97. doi: 10.1097/00005768-200201000-00015.
83. Barstow TJ. Understanding near infrared spectroscopy and its application to skeletal muscle research. *J Appl Physiol.* 2019; 126(5):1360-1376. doi: 10.1152/jappphysiol.00166.2018.
84. Perrey S, Ferrari M. Muscle Oximetry in Sports Science: A Systematic Review. *Sports Med.* 2018; 48(3):597-616. doi: 10.1007/S40279-017-0820-1.
85. Quaresima V, et al. Diffuse correlation spectroscopy and frequency-domain near-infrared spectroscopy for measuring microvascular blood flow in dynamically exercising human muscles. *J Appl Physiol.* 2019; 127(5):1328-1337. doi: 10.1152/jappphysiol.00324.2019.
86. Hammer SM, et al. The noninvasive simultaneous measurement of tissue oxygenation and microvascular hemodynamics during incremental handgrip exercise. *J Appl Physiol.* 2018; 124(3):604-614. doi: 10.1152/jappphysiol.00815.2017.
87. Bangalore-Yogananda C-G, Rosenberry R, Soni S, Liu H, Nelson MD, Tian F. Concurrent measurement of skeletal muscle blood flow during exercise with diffuse correlation spectroscopy and Doppler ultrasound. *Biomed Opt Express.* 2017; 9(1):131-141. doi: 10.1364/boe.9.000131.
88. Belardinelli R, Barstow TY, Porszasz J, Wasserman K. Changes in skeletal muscle oxygenation during incremental exercise measured with near infrared spectroscopy. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1995; 70(6):487-492. doi: 10.1007/BF00634377.
89. Bhambhani YN, Buckley SM, Susaki T. Detection of ventilatory threshold using near infrared spectroscopy in men and women. *Med Sci Sports Exerc.* 1997; 29(3):402-409. doi: 10.1097/00005768-199703000-00017.
90. Ihsan M, Abbiss CR, Lipski M, Buchheit M, Watson G. Muscle oxygenation and blood volume reliability during continuous and intermittent running. *Int J Sports Med.* 2013; 34(7):637-645. doi: 10.1055/S-0032-1331771.
91. Grassi B, et al. Muscle oxygenation and pulmonary gas exchange kinetics during cycling exercise on-transitions in humans. *J Appl Physiol.* 2003; 95(1):149-158. doi: 10.1152/jappphysiol.00695.2002.
92. Ferreira LF, Harper AJ, Townsend DK, Lutjemeier BJ, Barstow TJ. Kinetics of estimated human muscle capillary blood flow during recovery from exercise. *Exp Physiol.* 2005; 90(5):715-726. doi: 10.1113/expphysiol.2005.030189.
93. DeLorey DS, Kowalchuk JM, Paterson DH. Relationship between pulmonary O₂ uptake kinetics and muscle deoxygenation during moderate-intensity exercise. *J Appl Physiol.* 2003; 95(1):113-120. doi: 10.1152/jappphysiol.00956.2002.