

**LA PREVENZIONE DEL DIABETE MELLITO TIPO 2
DALLE EVIDENZE ALLE STRATEGIE DI IMPLEMENTAZIONE**



Documento AMD-SID 2011

LA PREVENZIONE DEL DIABETE MELLITO TIPO 2 DALLE EVIDENZE ALLE STRATEGIE DI IMPLEMENTAZIONE

Coordinamento scientifico

BRUNELLA CAPALDO (SID)

ANTONINO CIMINO (AMD)

GIULIO MARCHESINI (SID)

ALBERTO DE MICHELI (AMD)



IDELSON-GNOCCHI

Tutti i diritti riservati
È VIETATA PER LEGGE LA RIPRODUZIONE IN FOTOCOPIA
E IN QUALSIASI ALTRA FORMA
(microfilms, compact disk, videocassette ecc.)

Ogni violazione sarà perseguita secondo le leggi civili e penali

© 2011 CASA EDITRICE IDELSON-GNOCCHI srl - Editori dal 1908
Sorbona • Grasso • Morelli • Liviana Medicina • Grafite
Via M. Pietravallo, 85 - 80131 Napoli - Tel. +39-081-5453443 pbx - Fax +39-081-5464991
1316 King's Bay Drive, Crystal River FL 34429 - Tel. e Fax +1 352 794 6234 - Cell. +1 352 361 9585
<http://www.idelsongnocchi.it> E-mail: info@idelsongnocchi.it

Coordinatori

BRUNELLA CAPALDO
*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,
Università Federico II, Napoli*

ANTONINO CIMINO
Azienda Ospedaliera Spedali Civili, Brescia

ALBERTO DE MICHELI
*Azienda Ospedaliera Universitaria S. Martino,
Genova*

GIULIO MARCHESINI
*Dipartimento di Medicina Clinica, Università
di Bologna*

Autori

ROBERTO BARATTA
Endocrinologia, Università di Catania

CRISTINA BIANCHI
*Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo,
Università di Pisa, Azienda Ospedaliera Universitaria
Pisana*

GRAZIELLA BRUNO
Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino

SARA COCOZZA
*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,
Università Federico II, Napoli*

MARCO COMASCHI
*Dipartimento di Emergenza e Accettazione, Azienda
Ospedaliera Universitaria San Martino, Genova*

MONICA D'ADAMO
*Dipartimento di Medicina Interna, Università di
Roma Tor Vergata, Centro di Eccellenza per la Cura
dell'Obesità, Fondazione Policlinico Tor Vergata*

PIERPAOLO DE FEO
*C.U.R.I.A.MO. Centro Universitario di Ricerca
Interdipartimentale Attività Motoria, Università
di Perugia*

STEFANO DEL PRATO
*Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo,
Università di Pisa, Azienda Ospedaliera Universitaria
Pisana*

LUCIA FRITTITTA
Endocrinologia, Università di Catania

ANDREA GIACCARI
*Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Policlinico
Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

ANGELA GIRELLI
*Unità Operativa di Diabetologia, Azienda Ospedaliera
Spedali Civili, Brescia*

GABRIELLA GRUDEN
*Dipartimento di Medicina Interna, Università di
Torino*

DOMENICO MANNINO
*Servizio di Endocrinologia e Diabetologia, USL 31
Reggio Calabria*

GERARDO MEDEA
*Medico di Medicina Generale Area Metabolica,
Società Italiana di Medicina Generale*

ROBERTO MICCOLI
*Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo,
Università di Pisa, Azienda Ospedaliera Universitaria
Pisana*

LUCA MONGE
*SSD Diabetologia, Azienda Ospedaliera CTO/Maria
Adelaide, Torino*

AUTORI

MARCO PASSAMONTI

*Medico di Medicina Generale Area Metabolica,
Società Italiana di Medicina Generale*

GIUSEPPE PENNO

*Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo,
Università di Pisa, Azienda Ospedaliera Universitaria
Pisana*

PAOLA PISANTI

*Direzione Generale della Programmazione, Ministero
della Salute*

MARIA CHANTAL PONZIANI

*Malattie Metaboliche e Diabetologia,
A.S.O. Maggiore della Carità, Novara*

ANGELA A. RIVELLESE

*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,
Università Federico II, Napoli*

PAOLO SBRACCIA

*Dipartimento di Medicina Interna, Università di
Roma Tor Vergata Centro di Eccellenza per la Cura
dell'Obesità, Fondazione Policlinico Tor Vergata*

ALFONSO STRAZZULLO

*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,
Università Federico II, Napoli*

VINCENZO TRISCHITTA

*Dipartimento di Fisiopatologia Medica, Università
Sapienza, Roma, IRCCS Casa Sollievo della
Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)*

OLGA VACCARO

*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,
Università di Napoli Federico II*

UMBERTO VALENTINI

*U.O. di Diabetologia, Azienda Ospedaliera Spedali
Civili, Brescia*

Indice

<i>Presentazione</i>	IX
<i>Prefazione</i>	XI
Capitolo 1 Epidemiologia del diabete tipo 2 <i>Graziella Bruno</i>	1
Capitolo 2 Fattori di rischio per lo sviluppo del diabete tipo 2	7
I fattori genetici <i>Vincenzo Trischitta</i>	9
Le alterazioni della regolazione glicemica <i>Maria Chantal Ponziani</i>	13
La sindrome metabolica <i>Luca Monge</i>	19
Il diabete gestazionale <i>Domenico Mannino</i>	25
Capitolo 3 Strategie di screening <i>Olga Vaccaro</i>	31
Capitolo 4 Revisione degli studi di prevenzione del diabete tipo 2	39
Dieta <i>Angela A. Rivellese, Sara Coccozza</i>	41
Attività fisica <i>Angela Girelli</i>	45

I farmaci anti-iperglicemici <i>Andrea Giaccari</i>	53
I farmaci inibitori del sistema RAS <i>Gabriella Gruden</i>	59
I farmaci per l'obesità <i>Paolo Sbraccia, Monica D'Adamo</i>	65
La chirurgia bariatrica <i>Lucia Frittitta, Roberto Baratta</i>	69
Capitolo 5 Valutazione del rapporto costo-efficacia degli interventi di prevenzione <i>Marco Comaschi</i>	75
Capitolo 6 L'esperienza di prevenzione del diabete tipo 2 nell'ambulatorio di Medicina Generale <i>Marco Passamonti, Gerardo Medea</i>	83
Capitolo 7 Programmi di prevenzione del diabete tipo 2 nelle persone ad alto rischio	89
Esperienze di alcuni Paesi europei <i>Umberto Valentini</i>	91
Programmi di prevenzione del diabete in Italia <i>Paola Pisanti</i>	95
Capitolo 8 Implementazione dei programmi di prevenzione del diabete tipo 2 in Italia	101
Progetto di implementazione dell'attività fisica <i>Pierpaolo De Feo</i>	103
Progetto di implementazione dell'educazione alimentare <i>Angela A. Rivellese, Alfonso Strazzullo, Sara Cocozza</i>	107
L'esperienza regionale toscana nella prevenzione del diabete tipo 2: il programma CArPeDIAB <i>Roberto Miccoli, Cristina Bianchi, Giuseppe Penno, Stefano Del Prato</i>	111

Presentazione

È sufficiente dare uno sguardo veloce alla letteratura scientifica per rendersi conto che la prevenzione del diabete tipo 2 è uno dei temi maggiormente avvertiti dalla comunità diabetologica.

Il rapido aumento dei casi di malattia e la sua comparsa in età sempre più precoce, sta acquisendo le dimensioni di una vera e propria emergenza epidemiologica e sociale di portata mondiale, anche in ragione delle pesanti ripercussioni che la malattia ha sia sulla dimensione individuale sia su quella collettiva. In Italia vi sono a tutt'oggi oltre tre milioni di persone con diabete noto ed almeno un altro milione con diabete non diagnosticato. La spesa sanitaria per la malattia diabetica ammonta al 10% del totale e rischia di non essere sostenibile già nell'immediato futuro.

A fronte di questa drammatica situazione, nell'ultimo decennio sono stati pubblicati solidi studi clinici che hanno dimostrato che il diabete tipo 2 è una malattia prevenibile. Con l'utilizzo di farmaci, ma ancor più attraverso modifiche dello stile di vita, è possibile ridurre di circa il 60% il rischio di sviluppare la malattia. Questa consapevolezza ha avviato una nuova fase, certamente molto più complessa, riguardante il trasferimento nella realtà clinica e, quindi su grandi numeri, dei dati ottenuti nei trials clinici. È evidente che l'attuazione dei programmi di prevenzione primaria del diabete tipo 2 nella popolazione non può prescindere dal coinvolgimento di una molteplicità di attori, primi fra tutti le Istituzioni.

In questo scenario, le Società Scientifiche di Diabetologia hanno l'importante funzione di divulgare la cultura della prevenzione del diabete tipo 2 tra medici e operatori della salute operando in sinergia con le Istituzioni per l'attuazione di politiche sociali e sanitarie di promozione e diffusione di stili di vita salutari.

Con queste finalità, AMD e SID hanno istituito un gruppo di Lavoro Intersocietario sul tema de "La prevenzione del diabete tipo 2", coordinato da Brunella Capaldo, Antonino Cimino, Alberto De Micheli e Giulio Marchesini, la cui prima azione è stata quella di raccogliere le conoscenze più aggiornate e le principali evidenze cliniche sulla prevenzione del diabete tipo 2. È stato così realizzato questo volume a cui hanno contribuito numerosi altri colleghi identificati da entrambe le Società Scientifiche come esperti.

Il documento offre una panoramica critica e aggiornata dei principali aspetti riguardanti la prevenzione del diabete tipo 2. Una specifica sezione è dedicata ai progetti di implementazione attuati nei Paesi europei e ad alcune interessanti esperienze pilota condotte nel nostro Paese.

Alla prima fase di ricerca delle evidenze e di stesura del documento scientifico sul tema della prevenzione del diabete mellito tipo 2, dovrà poi necessariamente seguire una ben più difficile e articolata fase operativa, volta alla definizione di percorsi clinici che portino alla ricerca ed identificazione dei casi a rischio di diabete, nonché alla loro gestione attraverso la condivisione e l'integrazione con la rete primaria di assistenza.

PRESENTAZIONE

Ringraziamo di cuore i coordinatori e gli autori di questo volume per avere messo a disposizione della Comunità Scientifica e delle Istituzioni uno strumento chiaro e completo a cui attingere per la progettazione di protocolli di prevenzione del diabete.

Il nostro auspicio è che questa pubblicazione dia il via ad una serie di azioni concrete di prevenzione volte a ridurre il peso sociale ed economico del diabete e delle sue complicanze in modo capillare ed in ogni parte del nostro paese.

GABRIELE RICCARDI
Presidente SID

SANDRO GENTILE
Presidente AMD

Prefazione

Il rapido aumento dei casi di diabete tipo 2 (DM2) e la sua comparsa in fasce di età sempre più giovane si sta configurando come una vera e propria emergenza mondiale, anche in ragione delle pesanti ripercussioni che la malattia ha sia sulla aspettativa e qualità di vita del singolo individuo sia sulla collettività. Allo stato attuale, le persone affette da diabete nel mondo sono circa 200 milioni, ma secondo stime recenti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, tale numero è destinato a superare i 300 milioni nel 2030. In Italia, secondo i dati ISTAT 2010 la prevalenza del DM2 noto è circa il 4.9% a cui si deve aggiungere un 2% di persone che non sono a conoscenza di avere la malattia; pertanto, la stima è che nel nostro Paese vi siano oltre tre milioni di persone con diabete noto, ed almeno un altro milione con diabete non diagnosticato. Questi dati hanno generato un comprensibile allarme e pongono in maniera ineludibile il problema della sostenibilità sociale e sanitaria di questa patologia. È ben noto, infatti, che il DM2 è una rilevante fonte di spesa sanitaria, che da solo assorbe circa il 9% delle risorse sanitarie disponibili; e ciò a causa del continuo aumento dei costi diretti, cioè quelli legati alla gestione della malattia e delle sue complicanze e dei costi indiretti, cioè quelli derivanti dalle disabilità e dalla perdita di capacità lavorativa.

È opinione largamente condivisa che la prevenzione del diabete costituisce l'unica arma in nostro possesso per fronteggiare un problema sanitario e sociale che rischia di essere non più gestibile nel prossimo futuro. Nel contesto globale della prevenzione delle patologie croniche attraverso gli stili di vita promosso dall'OMS con il Piano d'Azione OMS 2008-2013, negli ultimi anni le Società Scientifiche Diabetologiche Nazionali ed Internazionali hanno dedicato una grande attenzione a questo tema, ponendo la prevenzione del DM2 al centro dell'agenda dell'attività clinica e di ricerca, consapevoli, tuttavia, che per realizzare un'efficace azione di contrasto al DM2 è indispensabile l'intervento delle Istituzioni preposte alla tutela della salute e l'attuazione di appropriate politiche sanitarie e sociali. In quest'ottica, l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e la Società Italiana di Diabetologia (SID) hanno istituito un Gruppo di Lavoro Intersocietario su "La prevenzione del Diabete mellito tipo 2" con il compito di fornire un quadro ampio ed aggiornato delle conoscenze e delle evidenze cliniche sulle possibili strategie di prevenzione del DM2. I trials clinici condotti in soggetti con alterata tolleranza glucidica hanno dimostrato in maniera incontrovertibile che il DM2 può essere efficacemente prevenuto attraverso interventi farmacologici e non farmacologici. La riduzione del sovrappeso, modifiche qualitative e quantitative della dieta in associazione all'attività fisica, sono in grado di ridurre del 60% il rischio di sviluppare la malattia. Questi dati costituiscono il presupposto per sviluppare progetti di implementazione che consentano di trasferire nella vita reale, e quindi alla popolazione a rischio di sviluppare la malattia, i risultati ottenuti nei trials clinici.

PREFAZIONE

Il presente volume, realizzato con il prezioso contributo di alcuni colleghi esperti, vuole essere una sorta di libro bianco che sintetizza in maniera schematica e completa i risultati dei principali studi sulla prevenzione del DM2, il profilo costo efficacia dei diversi interventi ed i progetti di implementazione della prevenzione del DM2 in corso in diversi paesi europei, nonchè alcune esperienze pilota condotte nel nostro Paese.

I Coordinatori del Gruppo di Lavoro
BRUNELLA CAPALDO
ANTONINO CIMINO
ALBERTO DE MICHELI
GIULIO MARCHESINI

Capitolo 1

Epidemiologia del diabete tipo 2

I dati epidemiologici internazionali indicano che il diabete tipo 2 sta assumendo a livello mondiale un andamento tipicamente epidemico, caratterizzato cioè dal rapido incremento nel numero di persone affette. Questo fenomeno non è secondario all'azione di agenti infettivi, come il termine lascerebbe supporre, bensì alle modifiche delle abitudini di vita della popolazione mondiale. L'incremento dell'introito calorico, la maggior disponibilità di cereali raffinati e la riduzione dell'attività fisica hanno avuto, infatti, riflessi negativi in vaste aree del nostro pianeta. Proiezioni nel tempo dei dati epidemiologici prevedono, infatti, il raddoppio del numero dei soggetti affetti dal 2000 al 2030^[1]. Tali proiezioni, basate sulla prevalenza attuale della malattia e sull'andamento atteso delle variabili demografiche e degli indicatori socio-economici nelle diverse aree geografiche, sono verosimilmente sottostimate, dal momento che è ragionevole attendersi anche un incremento nell'incidenza della malattia, in relazione alle modifiche degli stili di vita^[2,3]. L'incremento più rilevante è atteso nelle aree in via di sviluppo, dove è rapidamente aumentata la prevalenza di obesità; qui, tuttavia, i dati correnti sono limitati e, verosimilmente, sottostimano la reale entità del fenomeno^[1]. In alcuni paesi, come il Camerun, è stato registrato un aumento di prevalenza pari al 180% nel periodo compreso tra il 1990 e il 2025^[4]. Nell'Africa sub-sahariana, così come in altre aree in via di sviluppo, il problema prioritario è tuttavia rappresentato dalla disponibilità di insulina: in stati come il Sudan la cura di una persona diabetica assorbe il 65% del reddito familiare, imponendo quindi dolorose scelte di sopravvivenza al nucleo familiare^[5]. In Asia, invece, le disuguaglian-

ze sociali colpiscono particolarmente le donne, che hanno minor probabilità di accesso alle cure rispetto agli uomini; in questa area geografica, inoltre, l'incremento di incidenza è avvenuto più rapidamente, ha interessato soggetti in età più giovane e con livelli di indice di massa corporea (IMC) mediamente più bassi rispetto a Stati Uniti ed Europa^[6]. L'India si avvia ad essere a livello mondiale il paese con la prevalenza di diabete più elevata, seguita da Cina e Stati Uniti^[1].

A differenza delle aree in via di sviluppo, in Europa e Stati Uniti l'incremento dei casi di diabete è secondario in larga misura all'allungamento della vita media della popolazione generale e dei diabetici stessi e, in misura inferiore, all'aumentata incidenza della malattia^[2,3]. Il pool dei soggetti prevalenti all'interno di una popolazione – cioè il numeratore della proporzione da cui deriva la prevalenza – aumenta, infatti, sia all'aumentare del numero di nuovi casi di malattia sia al diminuire del numero di soggetti affetti che ne escono, per decesso, trasferimento o guarigione. L'incremento temporale nella prevalenza di diabete tipo 2 riconosce, quindi, cause diverse: aumentata incidenza di malattia (secondaria all'aumento dei suoi fattori di rischio, principalmente legati allo stile di vita), più giovane età di esordio e di diagnosi della malattia (estensione più ampia dello screening opportunistico dei soggetti asintomatici, con riduzione, quindi, del rapporto diabetici noti/non noti), aumentata sopravvivenza dei diabetici e, soprattutto, invecchiamento della popolazione generale. Quest'ultimo fattore è, verosimilmente, quello di maggior impatto nelle zone industrializzate quali l'Italia.

Il rischio di diabete tipo 2 è in larga parte determinato da età, obesità, familiarità ed etnia. Negli Stati Uniti, dove il problema dell'obesità in età infantile è particolarmente rilevante, è stato stimato che l'aspettativa di vita della popolazione è destinata – per la prima volta in questo secolo – a ridursi, anziché ad aumentare progressivamente^[7]. L'andamento è causato in larga misura dall'aumentata incidenza di diabete nell'età giovanile e, quindi, anche delle complicanze, in grado di compromettere la sopravvivenza delle persone affette (nefropatia, insufficienza renale terminale, cardiopatia ischemica).

Incidenza e prevalenza del diabete tipo 2 in Italia

Anche in Italia l'allungamento della vita media e le modifiche delle abitudini di vita (sedentarietà, obesità) sono in larga parte responsabili dell'aumento atteso nella prevalenza di diabete tipo 2.

I dati del Casale Monferrato Study indicano un aumento pari al 44% (2.6% vs 3.8%) nel periodo compreso tra il 1988 e il 2000^[8]. Anche la prevalenza di obesità nei diabetici (IMC >30 kg/m²) è aumentata, dal 23% al 34%. Mentre in soggetti con età <65 anni la prevalenza di diabete tipo 2 è aumentata in modo irrilevante (1.1 vs 1.7%) nella fascia di età >65 anni l'incremento è stato notevole (6.5% vs 9.10%). Nella fascia di età ≥80 anni, poi, è stato registrato il raddoppio della prevalenza (3.5% vs 7.2%). Stime più recenti dello studio di Torino indicano come la prevalenza di diabete noto abbia raggiunto nel 2003 il 4.9%^[9]. In pratica, si è verificato il raddoppio dei casi nell'arco di 15 anni (periodo 1988-2003); nella fascia d'età 65-74 anni la prevalenza è salita al 13% e nell'età >74 anni al 14%. Questo fenomeno è, almeno in parte, attribuibile anche alla modifica dei criteri diagnostici, attuata in Italia dal 2001. L'incremento di prevalenza è, quindi, particolarmente evidente negli anziani (età >65 anni), che attualmente rappresentano i 2/3 della popolazione diabetica italiana. Si stima, inoltre, che una proporzione pari all'1.5-2% della popolazione sia affetta da diabete non noto (glicemia ≥126 mg/dl o glicemia 2h dopo OGTT ≥ 200 mg/dl). Attualmente, vi sono quindi in Italia almeno tre milioni di soggetti con diabete tipo 2, ai quali si aggiunge una quota stimabile in circa un

milione di persone che, pur avendo la malattia, non ne sono a conoscenza.

Le disuguaglianze sociali agiscono fortemente sul rischio di contrarre il diabete: la prevalenza di diabete è, infatti, più elevata nelle donne e nelle classi sociali più basse e tale effetto è evidente in tutte le classi di età. La classe sociale più bassa è un indicatore di obesità e ridotta attività fisica e si associa, quindi, ad un maggior rischio di diabete^[9] (figura 1.1). L'attività di prevenzione tramite strategie di screening dovrebbe, quindi, essere rivolta soprattutto a questa fascia della popolazione.

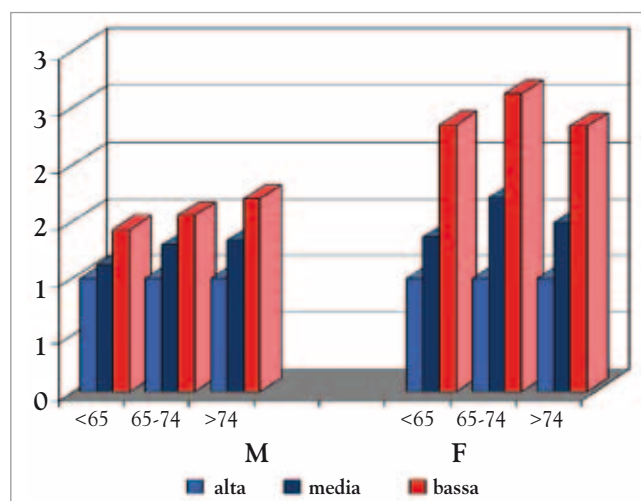


Figura 1.1 - Prevalenza di diabete per sesso, età e classe sociale. Da Gnani R et al, modificata^[9].

I dati italiani sull'incidenza della malattia sono molto limitati. Il problema metodologico principale è dato dall'incompletezza delle rilevazioni epidemiologiche nell'età adulta, mentre nell'età pediatrica la quasi totalità dei diabetici è regolarmente seguita sin dalla diagnosi dai Servizi di diabetologia; vi sono, inoltre, difficoltà diagnostiche legate alla necessità di eseguire il test da carico orale di glucosio per stimare i casi di diabete asintomatico a livello di popolazione. Il registro di Torino ha stimato nell'età 30-49 anni una incidenza di diabete noto pari a 0.5/1.000 casi anno/persona^[10]. Lo studio di Brunico, basato invece sulla rivalutazione della glicemia a digiuno in una coorte di popolazione, ha stimato nell'età 40-79 anni un tasso pari a 7.6/1.000 anni-persona^[11]. Questo dato indica che ogni anno circa 8 persone su 1000 di età compresa tra 40 e 79 anni sviluppano la malattia. In questo studio si conferma il ruolo dell'obesità, che

aumenta il rischio di sviluppare il diabete rispetto al normopeso: predittori di diabete sono risultati essere, infatti, l'alterata glicemia a digiuno (IFG) (Odds Ratio =11), la ridotta tolleranza ai carboidrati (IGT) (OR =3.9) (figura 1.2), il peso (sovrappeso: OR =3.4 e l'obesità: OR =9.9), la dislipidemia (OR =1.6), l'ipertensione arteriosa (OR =2.3). Pertanto, l'incremento della prevalenza del diabete mellito registrato finora, si manterrà verosimilmente nel tempo se non saranno messe in atto strategie di educazione di massa volte a modificare abitudini e atteggiamenti nocivi alla salute.

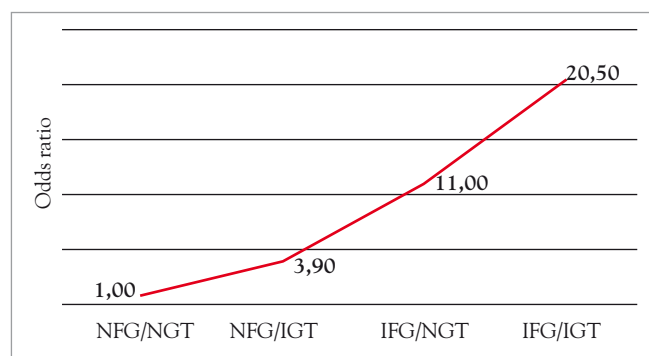


Figura 1.2 – Rischio a 10 anni di diabete in Italia in relazione al grado di tolleranza glicidica (modificata da Bonora et al, ref. [11]).

Impatto del diabete sulla salute

Il diabete è una malattia cronica ad elevato impatto sulla qualità di vita delle persone affette. La malattia, inoltre, compare sempre più frequentemente in età più giovane, presentando quindi un maggior rischio di complicanze invalidanti in età lavorativa piuttosto che nell'età senile. Le persone con diabete in Italia presentano un eccesso di mortalità pari a 30-40% rispetto alla popolazione non diabetica, eccesso che sembra ridursi in presenza di un'assistenza strutturata e specialistica^[12,13]. A causa delle complicanze cardiovascolari, responsabili dell'aumentata morbilità e mortalità associate al diabete, l'aspettativa di vita si riduce di 5-10 anni rispetto ai non diabetici. Le malattie cardiovascolari sono, infatti, responsabili di oltre il 50% dei decessi, soprattutto per infarto, ictus, scompenso cardiaco e morte improvvisa. È stato stimato in alcuni studi - ma non confermato da una recente metanalisi - che il diabete sia associato ad un rischio cardiovascolare pari a quello della popolazione non diabetica già cardiopatica^[14]. La diagnosi

di diabete è preceduta mediamente da una fase della durata di circa 7 anni, durante la quale la malattia è asintomatica; in questa fase, tuttavia, il rischio cardiovascolare è già comparabile a quello del diabete noto.

La nefropatia diabetica rappresenta nel diabete tipo 2 il più importante fattore di rischio cardiovascolare; la predittività per patologia cardiovascolare è superiore a quella per insufficienza renale terminale^[15]. Ogni anno 4 diabetici con microalbuminuria su 100 evolvono verso la macroalbuminuria e, di questi, 3 su 100 verso l'insufficienza renale cronica. Mentre 6 diabetici macroalbuminurici su 1000 rischiano ogni anno di dover ricorrere alla dialisi, ben 70 su 1000 muoiono di malattie cardiovascolari, rispetto a 22 su 1000 tra i diabetici normoalbuminurici.

La retinopatia diabetica, inoltre, costituisce la principale causa di cecità legale fra i soggetti in età lavorativa^[16].

I diabetici neuropatici hanno un rischio di complicanze vascolari 20-40 volte superiore. Le complicanze agli arti inferiori, legate sia al danno vascolare sia a quello neurologico aumentano con l'età, fino ad interessare più del 10% dei pazienti con oltre 70 anni. Il 15% dei diabetici sviluppa nel corso della vita un'ulcera agli arti inferiori, e un terzo di questi va incontro ad amputazione. Il 50% dei soggetti sottoposti ad amputazione non traumatica è affetto da diabete e il 50% di questi ha una sopravvivenza inferiore a 2 anni^[17,18].

Impatto sociale del diabete

L'epidemia di diabete ha anche importanti risvolti economici. In Italia attualmente, le persone con diabete sono responsabili di un consumo di risorse sanitarie (costi diretti) 2.5 volte superiore rispetto a quello delle persone non diabetiche di pari età e sesso^[19]. Oltre il 50% dei costi diretti è attribuibile ai ricoveri ospedalieri. Per quanto riguarda i farmaci, la quota principale del costo è imputabile al trattamento delle complicanze cardiovascolari^[20]. Tutte le categorie farmacologiche, tuttavia, mostrano un aumentato utilizzo nei diabetici rispetto ai non diabetici, a sottolineare l'interessamento multiorgano della malattia^[21]. Il costo del trattamento delle complicanze (macroangiopatia, retinopatia, nefropatia e neuropatia), poi, è particolarmente elevato^[22]. Il dia-

bete assorbe, a tutt'oggi, il 9% dei costi dell'assistenza sanitaria in Italia.

L'impatto sociale del diabete si avvia, quindi, ad essere sempre più difficile da sostenere per la comunità. La prevenzione del diabete, con strategie di popolazione e individuali volte all'assunzione di stili di vita adeguati, l'adozione di un buon controllo me-

tabolico e la correzione dei fattori di rischio sin dalla diagnosi di diabete sarebbero strategie preferibili, e secondo alcuni, anche in grado di ridurre l'elevato costo sociale della malattia. Tuttavia, sono carenti studi in merito, che documentino il rapporto costo-efficienza di programmi di prevenzione applicati alla realtà locale italiana.

Messaggi chiave

- Il diabete mellito interessa attualmente almeno il 7-8% della popolazione nazionale, di cui il 5% noto e il 1-2% non noto.
- La prevalenza della malattia è in preoccupante rapida crescita.
- La prevalenza ed il rischio di diabete sono più elevati nelle classi sociali più basse e nel sesso femminile.
- L'impatto della malattia sulla sopravvivenza e sulla qualità della vita è rilevante.
- Il costo sociale della malattia è di 2.5 volte superiore rispetto a non diabetici di pari età e sesso.

Bibliografia

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047-53
2. Colagiuri S, Borch-Johnsen K, Glümer C, Vistisen D. There really is an epidemic of type 2 diabetes? *Diabetologia* 2005; 48:1459-63
3. Evans JM, Barnett KN, Ogston SA, Morris AD. Increasing prevalence of type 2 diabetes in a Scottish population: effect of increasing incidence or decreasing mortality? *Diabetologia* 2007; 50:729-32
4. Mbanya JC, Kengne AP, Assah F: Diabetes care in Africa. *Lancet* 2006; 368:1628-9
5. Beran D, Yudkin JS: Diabetes care in sub-Saharan Africa. *Lancet* 2006; 368:1689-95
6. Yoon KH, Lee JH, Kim JW, Cho JH, Choi YH, Ko SH, Zimmet P, Son HY: Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia. *Lancet* 2006; 368:1681-8
7. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC et al: A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *NEJM* 2005; 352:1138-1145,
8. Bruno G, Merletti F, Bargerò G, Melis D, Masi I, Ianni A, Novelli G, Pagano G, Cavallo-Perin P: Changes over time in the prevalence and quality of care of type 2 diabetes in Italy: the Casale Monferrato Surveys, 1988 and 2000. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18:39-45
9. Gnani R, Karaghiosoff L, Costa G, Merletti F, Bruno G. Socio-economic differences in the prevalence of diabetes in Italy: the population-based Turin Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18:678-8
10. Bruno G, De Salvia A, Arcari R, Borra M, Grosso N, Carta Q, Trovati M, Veglio M, Pagano G and Piedmont Study Group for Diabetes Epidemiology. Clinical, immunological and genetic heterogeneity of diabetes in an Italian population-based cohort of lean newly-diagnosed patients aged 30-54 yrs. *Diabetes Care* 1999; 22:50-55
11. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Meigs JB, Bonadonna RC, Muggeo M; Bruneck study: Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in white individuals: the Bruneck study. *Diabetes* 2004; 53:1782-9
12. Bruno G, Merletti F, Boffetta P, Cavallo-Perin P, Bargerò G, Gallone G, Pagano G. Impact of glycemic control, hypertension and insulin-treatment on general and cause-specific mortality. An Italian population-based cohort of type 2 diabetes. *Diabetologia* 1999; 42:297-301
13. Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muggeo M. Attending the diabetes center is associated with reduced cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients: the Verona Diabetes Study. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15:170-4
14. Bulugahapitiya U, Siyambalapatiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2009; 26:142-8
15. Bruno G, Biggeri A, Merletti F, Bargerò G, Ferrero S, Pagano G, Cavallo-Perin P: Low incidence of end-stage renal disease and chronic renal failure in Type 2 diabetes: a 10-years prospective study. *Diabetes Care* 2003; 26:2353-2358
16. Porta M. Retinopatia diabetica. *Il Diabete* 2004; 16:343-47
17. De Feo M, Manicardi V, Romagnoli F, Scionti L, Bruno G: Lower-extremity amputations in diabetic patients: comparison of regional experiences within Italy. *Diab Nutr Metab* 2003; 16:194-196
18. Schofield CJ, Libby G, Brennan GM, MacAlpine RR, Morris AD, Leese GP; DARTS/MEMO Collaboration. Mortality and hospitalization in patients after amputation: a comparison between patients with and without diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:2252-6
19. Bruno G, Picariello R, Panero F, Costa G, Cavallo-Perin P, Gnani R. Direct costs of diabetic and non diabetic people: the Turin population-based study. submitted
20. Bruno G, Karaghiosoff L, Merletti F, Costa G, De Maria M, Panero F, Segre O, Cavallo-Perin P, Gnani R: The impact of diabetes on prescription drug costs: the population-based Turin Study. *Diabetologia* 2008; 51:795-801
21. Marchesini G, Forlani G, Rossi E, Bert A, De Rosa M. The direct economic cost of pharmacologically-treated diabetes in Italy. The Arno Observatory. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011 21(5):339-46
22. Morsanutto A, Berto P, Lopatriello S, Voinovich D, Gelisio R, Mantovani LG: Major diabetes complications have an impact on total annual medical cost of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:1841-2.

Fattori di rischio per lo sviluppo del diabete tipo 2

I fattori genetici

Il diabete tipo 2 (DM2) rappresenta un tipico esempio di “malattia complessa” ad eziologia multifattoriale che riconosce, tra gli altri fattori patogenetici, anche una suscettibilità genetica; la componente genetica, cioè, non ha un diretto rapporto di causa-effetto con la malattia ma agisce solo come un fattore di rischio per la stessa^[1]. Studi recenti hanno chiaramente dimostrato come siano coinvolti contemporaneamente molti geni nello stesso individuo (modello poligenico di suscettibilità) e che questi possono essere diversi in individui diversi (modello eterogeneo di suscettibilità genetica^[1]). Tutto ciò rende evidente che nel caso della suscettibilità genetica il gene non presenta una mutazione rara che compromette gravemente la funzione o l'espressione della proteina codificata (come accade nelle malattie mendeliane) ma, al contrario, presenta variazioni strutturali relativamente frequenti (polimorfismi) che causano alterazioni modeste nella sintesi o nella funzione della proteina codificata^[1].

La forte componente genetica del DM2 si evince da alcune osservazioni di grande rilevanza.

- La concordanza del DM2 è del 70% nei gemelli monozigoti e del 20-30% in quelli dizigotici^[2].
- Il rischio di sviluppare il DM2 nel corso della propria vita è di circa il 10% nella popolazione generale, del 40% se si ha un genitore affetto e del 70% se entrambi i genitori sono affetti.
- Il valore di λ_s , che si ottiene dividendo il rischio di malattia di un soggetto che abbia un fratello diabetico per il rischio osservato nella

popolazione generale, è uguale a 3 (300% di incremento del rischio, rispetto alla popolazione generale)^[3].

D'altra parte, non vi è alcun dubbio che l'ambiente, a cui negli ultimi 50 anni ci costringe la società industrializzata ed occidentale, giochi un ruolo determinante nella attuale epidemia di DM2; tuttavia, a parità di ambiente “diabetogeno”, solo i soggetti geneticamente suscettibili sviluppano la malattia, configurandosi così in maniera paradigmatica il modello di trasmissione multifattoriale con interazione gene-ambiente. Nonostante questo scenario sia ritenuto valido dalla stragrande maggioranza dei ricercatori impegnati in questo settore, le conferme rigorosamente scientifiche di tale interazione sono poche e preliminari. Ciò dipende da una serie di fattori quali la necessità di un'adeguata qualità dei dati clinici dei soggetti arruolati (compresi quelli relativi all'ambiente e agli stili di vita), la numerosità dei soggetti studiati ed, infine, la necessità che i dati ottenuti nei primi studi vengano replicati in successivi studi indipendenti e ciò, stante la mutabilità dell'ambiente in popolazioni e territori diversi, risulta particolarmente difficile.

Negli ultimi 15 anni (con una importante accelerazione negli ultimi 2-3 anni, mediante studi di associazione che hanno esaminato l'intero genoma; genome-wide association studies, GWAS) sono stati identificati una ventina di loci associati alla malattia, anche se per alcuni di essi il livello di significatività statistica non è ancora quello ritenuto ottimale (tabella 2.1). Ognuno degli alleli a rischio identificati in questi loci ha però un effetto

Tabella 2.1 – Lista di varianti genetiche associate con il diabete tipo 2.

Cromosoma	Marker	Locus/Gene	Tipo di variazione	Significatività statistica di livello “genomico”	Mutazioni note in forme di diabete mendeliano
1	rs10923931	NOTCH2	Intronica *	Si	No
2	rs7578597	THADA	Thr1187Ala	Si	No
2	Combinazione aplotipica di diversi SNPs **	CAPN10	Introniche	No	No
2	rs2943641	IRS1	Intergenica §	Si	No
	rs1801278	IRS1	G972R	No	No
3	rs4607103	ADAMTS9	Intergenica	Si	No
3	rs4402960	IGF2BP2	Intronica	Si	No
3	rs1801282	PPARG	Pro12Ala	Si	Si
4	rs10010131	WFS1	Intronica	Si	Si
6	rs7754840	CDKAL1	Intronica	Si	No
6	rs1044498	ENPPI	Lys121Gln	No	No
7	rs864745	JAZF1	Intronica	Si	No
8	rs13266634	SLC30A8	Arg325Trp	Si	No
9	rs10811661	CDKN2A/B	Intergenica	Si	No
10	rs12779790	CDC123-CAMK1D	Intergenica	Si	No
10	rs7903146	TCF7L2	Intronica	Si	No
10	rs1111875	HHEX	Intergenica	Si	No
11	rs5219	KCNJ11	Glu23Lys	Si	Si
11	rs2237892	KCNQ1	Intronica	Si	No
11	rs1387153	MTNR1B	Intergenica	Si	No
12	rs7961581	TSPAN8-LGR5	Intronica	Si	No
12	rs1800574	HNF1A	Ala98Val	No	Si
	rs1169288		Ile27Leu		
16	rs8050136	FTO	Intronica	Si	No
17	rs757210	HNF1B	Intronica	Si	Si
20	Diversi SNPs	HNF4A	Intergenici Promotore ‡	No	Si

* In regioni non codificanti di un gene

** Single Nucleotide Polymorphism, polimorfismi a singolo nucleotide: variazioni di un singolo nucleotide (Adenina, Citosina, Timina, Guanina) presenti in determinati tratti di DNA

§ In regioni che possono contenere sequenze regolatrici e DNA non codificante

‡ Una sequenza di DNA che, legandosi all'RNA polimerasi, permette l'inizio della trascrizione

molto modesto e aumenta il rischio individuale di malattia del 10-40% (un rapporto di probabilità, definito dagli autori anglosassoni come odds ratio, OR, che va da 1,1 ad 1,4). Ne consegue che anche considerando nel loro insieme tutte queste varianti genetiche, si riesce a spiegare solo una modesta

quota (circa il 10%) della suscettibilità genetica al DM2^[1]. Probabilmente, la situazione delle attuali conoscenze è lievemente migliore di quanto possa apparire a prima vista perché, negli stessi anni e con metodiche assolutamente sovrapponibili, sono stati identificati anche una trentina di loci^[4]

associati ad eccesso di adiposità che, come sappiamo, rappresenta uno dei più importanti fattori di rischio di sviluppo di DM2 in studi prospettici ed affligge l'80-90% dei pazienti con DM2. È insomma ragionevole ipotizzare che studi futuri possano provare che, tra i vari “geni da obesità” già noti, alcuni – come già accaduto per il gene denominato FTO^[4] – modulano anche il rischio del DM2 o, più propriamente, di “diabesità”, intendo con questo termine l'associazione, spesso ineludibile fra obesità e DM2.

Un altro elemento di perplessità nell'attuale valutazione dei dati disponibili, è dato dalla modesta attitudine dei ricercatori di verificare la possibilità che alcuni dei geni oggi già identificati possano giocare il loro ruolo in funzione di variabili cliniche note per essere forti determinanti del rischio del DM2 come l'età e la già citata obesità. In altri termini è del tutto possibile che, in uno scenario di malattia multifattoriale, il ruolo di alcuni geni possa esprimersi diversamente in sottogruppi specifici di pazienti (per esempio avere un ruolo diabetogeno maggiore in soggetti giovani e minore in soggetti meno giovani dove l'ambiente ha avuto molto più tempo per apportare il proprio contributo deleterio sull'omeostasi glicemica, diluendo così l'effetto genetico e minimizzandone la portata).

In attesa che un approccio meno “semplicistico” venga applicato alle non poche conoscenze oggi disponibili, può essere utile analizzare i risultati di alcuni studi eseguiti su coorti analizzate prospetticamente che hanno recentemente valutato qual è l'impatto delle informazioni genetiche, così come le abbiamo oggi, sulla capacità di predizione del DM2^[5-8].

Tutti e 4 gli studi a cui si fa qui riferimento^[5-8], hanno evidenziato in maniera straordinariamente omogenea come l'informazione genetica è certamente in grado di predire lo sviluppo di DM2 ma che l'informazione che si ottiene modifica di poco, la capacità di predizione che oggi si ottiene basandosi solo su parametri anamnestici (per esempio la familiarità), clinici (per esempio la presenza di obesità) o bio-umorali (per esempio il livello di glicemia a digiuno). È utile notare come un recen-

te studio suggerisca che un vantaggio aggiuntivo dei test genetici potrebbe derivare da una migliore adesione alle modifiche dello stile di vita di soggetti ai quali sia stato riferito di avere un elevato rischio genetico per lo sviluppo del DM2, rispetto a quanto accade se vengono informati di essere portatori di un elevato rischio di malattia per cause non genetiche^[9].

È lecito immaginare che con il crescere del numero dei determinanti genetici che verranno identificati nel prossimo futuro e con il miglioramento delle conoscenze su come questi geni interagiscono fra loro e con fattori di rischio clinici ed ambientali, l'utilità del test genetico nella predizione del DM2 sia destinato ad aumentare e ad arrivare, finalmente, ad una fruibilità clinica.

A tutt'oggi, tuttavia, per quanto detto sopra, l'utilità di queste analisi è molto modesta e non andrebbe consigliata nella pratica clinica per ricavare informazioni utili per la predizione e/o la prevenzione del DM2 nel singolo individuo.

In attesa che il quadro si modifichi, è purtroppo prevedibile che, senza una regolamentazione gestita dalle autorità sanitarie, la diffusione delle analisi genomiche a scopo di lucro comporterà diversi rischi nel prossimo futuro. Il più importante sembra essere quello di medicalizzare eccessivamente una larga fetta della popolazione con evidenti implicazioni personali, sociali ed economiche. Il soggetto a cui verrà comunicato, infatti, di essere a rischio genetico per il DM2 vivrà nell'ansia di questo evento e, conseguentemente, cercherà frequenti riscontri clinici e di laboratorio del suo status glicemico. Un secondo motivo di preoccupazione è rappresentato dal fatto che questo tipo di informazioni, se verranno richieste e fornite ad una larga fetta della popolazione, non potrà essere gestito, se non in minima parte dai genetisti medici e/o dai diabetologi con competenze genetiche. Ciò costringerebbe il medico di medicina generale ad un carico di impegno supplementare e ad imparare a confrontarsi con dati sofisticati, prodotti da procedure di elevata complessità tecnologica, dal significato non facile e dalla fruibilità non immediata.

Messaggi chiave

- Il DM2 è una malattia multifattoriale in cui la componente genetica non ha un ruolo causale ma aumenta la suscettibilità a sviluppare la malattia in presenza di fattori ambientali diabetogeni.
- Sebbene alcune varianti genetiche risultino associate ad un maggiore rischio di sviluppare il DM2, la loro capacità di predire la malattia non è superiore a quella basata sull'utilizzo di parametri clinici e laboratoristici.

Bibliografia

1. Stolerman SE, and Florez JC. Genomics of type 2 diabetes mellitus: implications for the clinician. *Nat. Rev. Endocrinol* 2009; 8: 429-36
2. Newman, B., Selby, J.V., King, M.C., Slemenda, C., Fabsitz, R., Friedman, G.D. Concordance for type 2 diabetes in male twins. *Diabetologia* 1987; 30: 763– 768
3. Lyssenko V, Almgren P, Anevski D, Perfekt R, Lahti K, Isomaa B, Forsen B, Nissén M, Homström N, Saloranta C, Taskinen M-R, Groop L, Tuomi T. Predictors and longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion preceding onset of type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 166–174
4. Walley AJ, Asher JE, Froguel P. The genetic contribution to non-syndromic human obesity. *Nat. Rev. Genetics* 2009; 10: 431-442
5. James B, Meigs JB, Shrader P, Sullivan LM, McAteer JB, Fox CS, Dupuis J, Manning AK, Florez JC, Wilson PWF, D'Agostino RB, Cupples LA. Genotype score in addition to common risk factors for prediction of type 2 diabetes *N Engl J Med* 2008;359:2208-19.
6. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T, Berglund G, Altshuler D, Nilsson P, Groop L. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:2220-32
7. Predicting diabetes: clinical, biological, and genetic approaches data from the epidemiological study on the insulin resistances syndrome (DESIR). Balkau B, Lange C, Fezeu L, Tichet J, De Lauzon-Guillan B, Czernichow S, Fumeron F, Froguel P, Vaxillaire M, Cauchi S, Ducimetiere P, Eschwege E. *Diabetes Care* 2008; 31:2056–2061
8. Cornelis MC, Qi L, Zhang C, Kraft P, Manson J, Cai T, Hunter DJ, Hu FB. Joint Effects of Common Genetic Variants on the Risk for Type 2 Diabetes in U.S. Men and Women of European Ancestry. *Ann Intern Med* 2009; 150:541-550.
9. Grant RW, Hivert M, Pandiscio JC, Florez JC, Nathan DM, Meigs JB, The clinical application of genetic testing in type 2 diabetes: a patient and physician survey. *Diabetologia* 2009; 52:2299–2305.

Le alterazioni della regolazione glicemica

Il termine alterazioni della regolazione glicemica si riferisce a due condizioni metaboliche: l'alterata tolleranza al glucosio (impaired glucose tolerance o IGT) e l'alterata glicemia a digiuno (impaired fasting glucose o IFG). In Italia, solo il 20-25% dei soggetti con IFG e/o IGT sviluppa diabete nell'arco di 10 anni^[1]; pertanto gli Standard Italiani per la cura del diabete mellito sconsigliano l'uso del termine pre-diabete per queste condizioni^[2]. La categoria dell'alterata tolleranza al glucosio (IGT) fu introdotta nel 1979 dal National Diabetes Data Group in sostituzione della vecchia espressione di "diabete borderline" per indicare un grado di tolleranza glucidica che, sebbene anormale, non soddisfaceva i criteri per la diagnosi di diabete mellito e non appariva correlato al rischio di complicanze microangiopatiche^[3]. In accordo con i criteri del WHO e dell'ADA, l'IGT viene diagnosticato mediante curva da carico orale di glucosio (oral glucose tolerance test o OGTT) in presenza di un valore glicemico a digiuno inferiore a 126 mg/dl e di un valore glicemico a 2 h dal carico di glucosio compreso tra 140 e 199 mg/dl. Più recentemente è stata inserita la categoria dell'alterata glicemia a digiuno (IFG) per indicare un valore glicemico a digiuno superiore alla normalità, ma non sufficiente per porre diagnosi di diabete^[5,6]. La definizione iniziale di IFG (glicemia a digiuno tra 110 e 125 mg/dl) è stata recentemente modificata dall'ADA^[7] con riduzione della soglia da 110 a 100 mg/dl; tale valore è stato ratificato anche dall'International Diabetes Federation ed indicato come criterio diagnostico negli Standard Italiani per la Cura del Diabete^[2].

I soggetti, che soddisfano i criteri diagnostici per IFG o per IGT, pur avendo valori glicemici intermedi tra la normale tolleranza glucidica e l'iperglicemia diabetica presentano frequentemente altre alterazioni metaboliche ed un elevato rischio cardiovascolare rispetto ai soggetti normoglicemici. In particolare, IFG e IGT rientrano tra i criteri diagnostici della sindrome metabolica. Le basi fisiopatologiche di queste due condizioni metaboliche sono differenti^[8,9]. Il controllo della glicemia a digiuno dipende dalla capacità di mantenere un'adeguata secrezione basale di insulina e dalla presenza di una appropriata insulino-sensibilità a livello del fegato in grado di controllare la gluconeogenesi epatica: anomalie di queste funzioni metaboliche caratterizzano l'IFG. Il controllo della glicemia dopo carico orale di glucosio richiede un rapido incremento della secrezione insulinica ed una adeguata insulino-sensibilità sia a livello epatico sia a livello muscolare al fine di sopprimere la produzione epatica di glucosio e di garantire un'appropriata captazione del glucosio stesso a livello del fegato e del muscolo scheletrico; nell'IGT è presente, in particolare, un'insulino-resistenza muscolare (il muscolo è il principale deposito del glucosio nel periodo post-prandiale).

Prevalenza delle alterazioni della regolazione glicemica nella popolazione generale

In linea con i differenti presupposti fisiopatologici sopra riportati, gli studi epidemiologici evidenziano come un soggetto possa presentare una sola delle due condizioni descritte o entrambe. Nella

Tabella 2.2 – Prevalenza di alterazioni della regolazione glicemica in popolazioni diverse.

	Età (ampiezza della popolazione)	IGT totali	IFG Totali	IGT Isolato	IFG Isolato	IGT/IFG
Mauritius (10)	25-74 (3713)	17.2	7.5	13.9	4.2	3.3
Pima (11)	≥15 (5023)	13.2	4.4	10.7	1.9	2.5
Svezia (12)	55-57 (1843)	27.9	17.3	20.3	9.7	7.6
NHANES III (13)	40-74 (2844)	14.9	8.3	11.0	4.4	3.9
Australia (14)	≥25 (11247)	10.6	8.3	8.0	5.7	2.6
Hong Kong (15)	18-66 (1486)	7.2	2.0	6.1	0.9	1.1
DECODE (16)	≥30 (25364)	11.9	10.0	8.8	6.9	3.1

maggior parte delle popolazioni l'IGT è significativamente più frequente dell'IFG. Inoltre c'è una limitata sovrapposizione tra le due condizioni ovvero la maggior parte dei soggetti con IGT non ha IFG e viceversa. Nella tabella 2.2 sono presentati dati epidemiologici provenienti da differenti popolazioni, che documentano la prevalenza delle due condizioni.

Oltre alla differente prevalenza, IFG e IGT presentano rilevanti differenze fenotipiche. L'IFG prevale nell'età compresa tra i 40 e i 50 anni con l'eccezione delle donne europee nelle quali aumenta dopo i 70 anni ed è più frequente nel sesso maschile in tutti i gruppi d'età fatta eccezione per gli Europei tra i 70-79 anni e gli Asiatici tra gli 80-89 anni. La prevalenza di IGT aumenta con l'aumentare dell'età ed è più frequente nel sesso femminile con l'eccezione della popolazione asiatica sopra i 60 anni e della popolazione europea sopra gli 80 anni^[17,18].

Potere predittivo delle alterazioni della regolazione glicemica nei confronti del diabete di tipo 2

Numerosi studi hanno valutato il potere predittivo di IFG e IGT nei confronti dello sviluppo di diabete ed hanno cercato di determinare quale delle due condizioni fosse maggiormente predittiva. Pur con alcune differenze tra i vari studi, possono essere ricavate alcune conclusioni generali. L'incidenza di diabete è più elevata nei soggetti che presentano entrambe le condizioni e tende ad essere sovrapponibile nei soggetti con IGT o IFG

isolati. Peraltro, presentando l'IGT una prevalenza superiore nella maggior parte delle popolazioni studiate, tale condizione individua una proporzione maggiore di soggetti a rischio di diabete.

Si osservano delle differenze tra gruppi etnici. Ad esempio negli Indiani Pima l'IFG presenta un valore predittivo significativamente superiore all'IGT^[11], mentre il contrario avviene nella popolazione italiana^[20], in cui sono state seguite in follow up 560 persone (NGT 500, IFG 11, IGT 40, IFG + IGT 9) dei due sessi di età compresa fra 40 e 59 anni per un periodo di 11.5 anni si è osservata una evoluzione a diabete nel 7.2% dei normotolleranti, del 9.1% degli IFG, del 32.5% degli IGT e del 44.4% degli IFG+ IGT. Nella tabella 2.3 sono riassunti i risultati di sei studi su tale aspetto.

Passando ad esaminare quali siano i fattori che predicono l'evoluzione da alterazioni della regolazione glicemica a diabete, tutti gli studi concordano nell'identificare la glicemia a digiuno e la glicemia a 2 ore durante OGTT come gli elementi dotati di maggiore potere predittivo. La relazione tra glicemia a digiuno e rischio di progressione verso il diabete può essere descritta da una curva relativamente piatta per i quartili più bassi (< 100 mg/dl), che si impenna marcatamente nel quartile più elevato (100-139 mg). La relazione tra glicemia 2 ore dopo carico e rischio di progressione verso il diabete presenta, altresì, una correlazione di tipo lineare^[23-26].

Relativamente all'associazione tra l'obesità, misurata come indice di massa corporea (IMC), e progressione verso il diabete i dati sono contrastanti. Nel Bedford Survey l'IMC risultava essere

Tabella 2.3 – Evoluzione verso il diabete di differenti alterazioni della regolazione glicemica in popolazioni diverse.

Studio	Numero soggetti studiati, durata follow-up, criteri diagnostici per diabete	Categoria di tolleranza glucidica	Percentuale (n) di soggetti che hanno sviluppato il diabete
Hoorn study, caucasici, uomini e donne, 50.75 aa (19)	1342 non diabetici. Follow-up Medio 5.8-6.5 aa. WHO 1999	NGT (1125) IFG (106) IGT (80) IFG e IGT (31)	4.5 (71) 33.0 (35) 33.8 (27) 64.5 (20)
Pima Indians, uomini e donne, ≥15 aa (11)	5023 non diabetici. Follow-up 5 aa. WHO 1999	NGT (3499) IFG (93) IGT (537) IFG e IGT (126)	3.6 (126) 31.0 (29) 19.9 (106) 41.2 (52)
Mauritius, multietnico, uomini e donne, 25-74 (10)	3299 non diabetici. Follow-up 5 aa. WHO 1999	NGT (2474) IFG (148) IGT (489) IFG e IGT (118)	4.7 (117) 21.6 (32) 20.8 (103) 38.1 (45)
Italia, caucasici, uomini e donne, 40-59 aa (20)	560 non diabetici. Follow-up 11.5 aa. ADA1997	NGT (500) IFG (11) IGT (40) IFG e IGT (9)	7.2 (36) 9.1 (1) 32.5 (13) 44.4 (4)
UK, caucasici, uomini e donne 40-65 aa (21)	908 non diabetici. Follow-up 4.5 aa. WHO 1999	NGT (604) IFG (149) IGT (84) IFG e IGT (71)	0.3 (2) 4.7 (7) 7.1 (6) 12.7 (9)
Brasiliani-Giapponesi, 40-79aa (22)	314 non diabetici. Follow-up 7 aa. WHO 1999	NGT (252) IFG (14) IGT (37) IFG e IGT (11)	20.2 (51) 64.3 (25) 67.9 (25) 72.7 (8)

un fattore predittivo indipendente di progressione da IGT a diabete nei secondi cinque anni di follow-up e risultati analoghi venivano documentati in altri studi^[23,27,28]. Nel Whitehall Study, al contrario, l'associazione tra IMC ed evoluzione verso il diabete non raggiungeva la significatività durante il lungo periodo di follow-up^[24]. Parimenti una precedente analisi sulla popolazione Nauru aveva trovato solo una debole e non significativa correlazione tra IMC e progressione verso il diabete^[25] ed in uno studio condotto negli Indiani Pima con IGT, l'IMC non risultava predittivo di progressione verso il diabete dopo aggiustamento per concentrazioni basali di glucosio e di insulina^[26]. È interessante osservare come l'IMC non risulta un forte predittore di diabete soprattutto nelle popolazioni con la più alta incidenza di diabete. Peraltro queste popolazioni sono marcatamente in sovrappeso e questo può spiegare perché l'obesità

non possa essere individuata come fattore di rischio per la progressione verso il diabete.

Nello studio Hoorn la distribuzione viscerale del tessuto adiposo (misurata come rapporto vita/fianchi) predice la progressione da IGT a diabete^[29]. Negli altri studi, la circonferenza vita o il rapporto vita fianchi quando disponibili risultavano significativamente associati alla progressione verso il diabete.

In contrasto con la forte associazione tra diabete mellito di tipo 2 e storia familiare di diabete, nei soggetti con familiarità diabetica positiva non si è osservata una più alta progressione da IGT a diabete^[26].

Il genere non risulta predittivo di evoluzione verso il diabete in tutti gli studi sopra riportati.

La correlazione tra età e progressione verso il diabete è quella che presenta la maggiore variabilità nelle diverse popolazioni. Nelle popolazio-

ni a più elevato rischio di diabete (Nauru, Pima, Ispanici) tale correlazione presenta una morfologia a U rovesciata (un aumento con l'aumentare dell'età nei soggetti con IGT diagnosticato in età più giovane ed una diminuzione con l'età nei soggetti con IGT diagnosticato in età avanzata). È stato ipotizzato che questo fatto possa dipendere dalla forte predisposizione genetica ovvero il diabete si sviluppa in età precoce nelle persone geneticamente suscettibili e dopo i 40 - 50 anni il tasso di progressione declina^[26]. In altre popolazioni i soggetti con IGT diagnosticata in età avanzata presentano un tasso di progressione verso il diabete significativamente superiore rispetto a quelli con IGT diagnosticato in età giovanile^[29,30].

Accanto a questi fattori predittivi tradizionali alcuni studi hanno evidenziato elementi particolari. Nella popolazione Nauru la progressione è risultata associata all'acquisizione di uno stile di vita occidentale. Infatti i soggetti divenuti sedentari e con lavori di concetto presentavano un più elevato tasso di progressione verso il diabete rispetto a quelli rimasti pescatori o agricoltori^[31]. L'elevato introito calorico e l'elevato apporto di grassi saturi di origine animale correlano positivamente con la progressione da IGT a diabete^[31,32].

I valori di insulinemia (aumento dell'insulinemia a digiuno e diminuzione dell'insulinemia dopo carico di glucosio) nei soggetti con IGT correlano con la progressione verso il diabete^[26,34].

In sintesi la glicemia a digiuno e dopo carico, l'iperinsulinemia a digiuno e la ridotta risposta insulinemica al carico, la distribuzione viscerale del tessuto adiposo, l'indice di massa corporea e l'età (con l'eccezione delle popolazioni a rischio maggiore), la variazione dello stile di vita verso la sedentarietà hanno un elevato valore predittivo per l'evoluzione a diabete, mentre la familiarità per diabete ed il genere non sono predittivi.

Glicemia a digiuno o post-carico?

Premesso che attraverso l'utilizzo di score di rischio è possibile individuare i soggetti a rischio elevato di diabete^[35], in considerazione del potere predittivo delle alterazioni della regolazione glicemica e dei favorevoli risultati dei trials di prevenzione del diabete in individui con IGT e IFG è im-

portante stabilire quali test sia meglio utilizzare in un programma di screening del diabete. Come precedentemente esposto l'incidenza cumulativa di diabete in un follow-up di 5-6 anni è bassa (4-5%) nei soggetti con normale tolleranza glicidica, intermedia (20-34%) nei soggetti con IFG e normale glicemia 2h dopo carico o con normoglicemia a digiuno e IGT; elevata (38-65%) nei soggetti con IFG + IGT. Peraltro è stato evidenziato che alcuni individui con normale glicemia a digiuno risultano affetti da IGT o diabete se sottoposti a carico orale di glucosio, mentre molto più raramente si individuano soggetti con normale risposta al carico orale di glucosio ed iperglicemia a digiuno diagnostica per IFG o diabete^[36]. Sulla base di queste osservazioni, l'OGTT sembrerebbe identificare un numero maggiore di soggetti con alterazione del metabolismo glucidico a rischio di evoluzione verso il diabete. È stato, però, suggerito che abbassando il valore glicemico a digiuno diagnostico di IFG a 100 mg, la glicemia a digiuno e 2h dopo carico presentano una sensibilità e un potere predittivo positivo simili^[12]. La glicemia a digiuno è più semplice da eseguire, più riproducibile e meno costosa^[5,37]. Entrambi i test possono essere usati per lo screening del diabete. Gli Standard Italiani

Tabella 2.4 – Fattori di rischio per il diabete mellito di tipo 2.

Età ≥ 45 anni
Sovrappeso (BMI ≥ 25 Kg/m ²)
Inattività fisica
Parenti di primo grado con diabete tipo 2
Appartenenza a gruppi etnici ad alto rischio: Afro-Americani, Ispano-Americani, Nativi Americani, Polinesiani
Storia di diabete gestazionale o parto con feto macrosomico (>4 kg)
Basso peso alla nascita (<2,5 kg)
Iperensione arteriosa (PAS > 140/90 o assunzione di antiipertensivi)
Basse concentrazioni di colesterolo HDL (< 35 mg/dl) e/o ipertrigliceridemia (≥ 250 mg/dl)
Sindrome dell'ovaio policistico o altre condizioni di insulina resistenza
Evidenza clinica di malattie cardiovascolari

per la Cura del Diabete raccomandano l'impiego della glicemia a digiuno come test di screening riservando l'esecuzione dell'OGTT ai soggetti con rischio particolarmente elevato^[2]. Non vi sono studi specificamente disegnati per stabilire a quale età e in quali soggetti effettuare lo screening per il diabete. Esaminando le caratteristiche delle popolazioni coinvolte negli studi di intervento relativi alla prevenzione del diabete^[38,40] e i dati epidemiologici provenienti da studi di popolazione^[36] sono da considerarsi soggetti ad alto rischio

di sviluppare il diabete quelli elencati nella tabella sottostante (tabella 2.4). Effettuando lo screening del diabete è possibile individuare non soltanto i soggetti con IGT ed IFG, ma anche casi di diabete misconosciuto. Tutti questi individui presentano un elevato rischio di malattie cardiovascolari. La loro identificazione consente, non solo, di attuare delle strategie di prevenzione, ma anche di avviare un trattamento precoce dei fattori di rischio cardiovascolare associati e, in caso di diabete misconosciuto, del diabete stesso.

Messaggi chiave

- Le condizioni metaboliche di IFG ed IGT hanno valore predittivo positivo nei confronti dello sviluppo di diabete. L'incidenza di diabete è più elevata nei soggetti che presentano entrambe le condizioni e tende ad essere sovrapponibile, con differenze fra popolazioni, nei soggetti con IGT o IFG isolati.
- Lo screening per individuare le condizioni di IFG ed IGT è indicato in uomini e donne di età > 45 anni, soprattutto in quelli con BMI >25 Kg/m². Lo screening dovrebbe essere preso in considerazione anche in soggetti con BMI < 25 Kg/m², ma con un altro fattore di rischio per il diabete (vedi tabella 2.4).
- I programmi di screening basati sulla glicemia a digiuno hanno un rapporto costo/efficacia più favorevole rispetto a quelli basati su OGTT. Essendo la glicemia a digiuno più semplice da effettuare, meno costosa e più riproducibile, essa può essere impiegata come esame di primo livello. Nei soggetti con IFG, soprattutto in presenza di altri fattori di rischio di diabete, può essere utile l'esecuzione del test con carico orale di glucosio per una migliore definizione diagnostica e prognostica del disturbo metabolico quindi del rischio di diabete e di patologia cardiovascolare.

Bibliografia

1. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Meigs JB, Bonadonna RC, Muggeo M. Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in caucasians: the Bruneck Study. *Diabetes* 2004;53:1782-1789.
2. AMD, SID Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010. http://www.infodiabetes.it/standard_di_cura/2010_linee_guida.pdf; http://www.siditalia.it/documenti/2010_linee_guida.pdf
3. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28; 1039-1057
4. WHO Study Group. Diabetes Mellitus. Technical report Series 727. Geneva : World Health Organisation. 1985
5. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20; 1183-1197
6. World Health Organisation. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Complications. Report of WHO consultation. Part 1. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva : World Health Organisation. 1999
7. American Diabetes Association. Standards of Medical Care. *Diabetes Care* 2006; 29(suppl. 1); S4-S42
8. Weyer C, Bogardus C, Pratley RE. Metabolic characteristics of individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetes* 1999; 48; 2197-2203
9. Davies MJ, Raymond NT, Day JL, Hales CN, Burden AC. Impaired glucose tolerance and fasting hyperglycaemia have different characteristics. *Diabet Med* 2000; 17; 433-440
10. Shaw J, Zimmet P, de Courten M, Dowse G, Chitson P, Gareeboo H et al. Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. What best predicts future diabetes in Mauritius ? *Diabetes Care* 1999; 22; 399-402
11. Gabir MM, Hanson RI, Dabelea D, Imperatore G, Roumain J, Bennett PH et al. Plasma glucose and prediction of microvascular disease and mortality evaluation of 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organisation criteria for diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23; 1113-1118
12. Larsson H, Berglund G, Lindgarde F, Ahren B. Comparison of ADA and WHO criteria for diagnosis of diabetes and glucose intolerance. *Diabetologia* 1998; 41; 1124-1125
13. Harris MI, Eastman RC, Cowie CC, Flegal KM, Eberhardt MS. Comparison of diabetes diagnostic categories in the US population according to the 1997 American Diabetes Association and 1980-85 World Health Organisation diagnostic criteria. *Diabetes Care* 1997; 20; 1859-1862
14. Dunstan D, Zimmet P, Welborn T, de Courten M, Cameron A, Sicree R et al. The rising of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: the Australian diabetes, obesity and lifestyle study. *Diabetes Care* 2000; 25; 829-834

15. Ko GT, Chan JC, Woo J, Cockram CS. Use of the 1997 American Diabetes Association diagnostic criteria for diabetes in Hong Kong Chinese population. *Diabetes Care* 1998; 21; 2094-2097
16. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354; 617-621
17. Qiau Q, Hu G, Toumilehto J, Balkau B, Bord.Johnsen K for the DECODE Study Group. Age and sex specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. 37th Annual meeting of the European Diabetes Epidemiology Group, Oxford 2002, Abstract 37
18. DECODA study Group. Age and sex specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 10 Asian cohorts. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2002; S6(1); 540
19. De Vegt F, Dekker JM, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ. The 1997 American Diabetes Association criteria versus the 1985 World Health Organisation criteria for diagnosis of abnormal glucose tolerance poor agreement in the Hoorn Study. *Diabetes Care* 1998; 21; 1686-1690
20. Vaccaro O, Ruffa G, Imperatore G, Iovino V, Rivellese AA, Riccardi G. Risk of diabetes in the new diagnostic category of impaired fasting glucose a prospective analysis. *Diabetes Care* 1999; 22; 1490-1493
21. Wareham N, Byrne C, Williams D, Day N, Hales C. Fasting proinsulin predict the development of Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22; 262-270
22. Gimeno SG, Ferreira SR, Franco LJ, Lunes M. Comparison of glucose tolerance categories according to World Health Organisation and American Diabetes Association diagnostic criteria in a population based study in Brazil. The Japanese-Brazilian Diabetes Study Group. *Diabetes Care* 1998; 21; 1889-1892
23. Keen H, Jarrett RJ, McCartney P. The ten-year follow-up of the Bedford survey (1962-1972): glucose tolerance and diabetes. *Diabetologia* 1982; 22; 73-78
24. Jarrett RJ, Keen H, McCartney P. The Whitehall Study: ten year follow-up report on men with impaired glucose tolerance with reference to worsening to diabetes and predictors of death. *Diabetic Med* 1984; 1; 279-283
25. King H, Zimmet P, Raper LR, Balkau B. The natural history of impaired glucose tolerance in the Micronesian population of Nauru: a six-year follow-up study. *Diabetologia* 1984; 26; 39-43
26. Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Mott DM, Bennett PH. The natural history of impaired glucose tolerance in Pima Indians. *N Engl J Med* 1988; 319; 1500-1506
27. Wingard DL, Barrett-Connor EL, Scheidt-Nave C, McPhillips JB. Prevalence of cardiovascular and renal complications in older adults with normal or impaired glucose tolerance or NIDDM: a population based study. *Diabetes Care* 1993; 16; 1022-1025
28. Haffner SM, Stern MP, Mitchell BD, Hazuda HP, Patterson JK. Incidence of type II diabetes in Mexican American predicted by fasting insulin and glucose levels, obesity and body fat distribution. *Diabetes* 1990; 39; 283-288
29. Nijpels G, Popp-Snijders C, Bouter LM, Heine RJ. The natural history of impaired glucose tolerance: the Hoorn Study (Abstract). *Diabetologia*; 1994; 37 (Suppl 1); A26
30. Schranz AG. Abnormal glucose tolerance in the Maltese: a population-based longitudinal study of the natural history of NIDDM and IGT in Malta. *Diabetes Res Clin Pract* 1989; 7; 7-16
31. Tukuitonga CP. Progression of impaired glucose tolerance to diabetes mellitus among Niueans. *NZ Med J* 1990; 103; 351-353
32. Marshall JA, Shetterly S, Hoag S, Hamman RF. Dietary fat predicts conversion from impaired glucose tolerance to NIDDM: the San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care* 1994; 17; 50-56
33. Tsunehara CH, Leonetti DL, Fujimoto WY. Animal fat and cholesterol intake is high in men with IGT progression to NIDDM (Abstract). *Diabetes* 1991; 40 (Suppl 1); 427A
34. Haffner SM, Miettinen H, Gaskill SP, Stern MP. Decreased insulin secretion and increased insulin resistance are independently related to the 7 year risk of non-insulin dependent diabetes mellitus in Mexican Americans. *Diabetes* 1995; 44; 1386-1391
35. Franciosi M, De Berardis G, Rossi MC, Sacco M, Belfiglio M, Pellegrini F, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A. Use of the diabetes risk score for opportunistic screening of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance: the IGLoo (Impaired Glucose Tolerance and Long-Term Outcomes Observational) study. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1187- 94.
36. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, Byrd-Holt DD. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in U. S. adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994. *Diabetes Care* 1998; 21; 518-524
37. Stolk RP, Orchard TJ, Grobbee DE. Why use oral glucose tolerance test ? *Diabetes Care* 1995; 18; 1183-1197
38. Toumilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M. Prevention of type 2 diabetes mellitus by change in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344; 1343-1350
39. Chiasson JL, Gomis R, Hanefeld M, Josse RG, Karisik A, Laasko M. The STOP-NIDDM Trial an international study on the efficacy of an alpha-glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design and preliminary screening data: Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21; 1720-1725
40. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karisik A, Laasko M. for the STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized Trial. *Lancet* 2002; 359; 2072-2077.

La sindrome metabolica

La Sindrome Metabolica (SM) è un'entità clinica multifattoriale rappresentata dalla presenza contemporanea di anomalie fisiologiche e metaboliche riconosciute come fattori di rischio per lo sviluppo sia del diabete tipo 2, sia della malattia cardiovascolare su base aterosclerotica^[1]. Grandi studi di popolazione (San Antonio Heart Study, Framingham Offspring Study, Botnia Study, DECODE Study, Bruneck Study) hanno dimostrato che alcuni fattori – l'obesità, soprattutto quella viscerale, le alterazioni della tolleranza glucidica, l'ipertensione arteriosa e la dislipidemia aterogena (basso HDL, ipertrigliceridemia) tendono ad aggregare in combinazioni multiple piuttosto che presentarsi in alterazioni singole, anche se con differenti prevalenze a seconda di sesso, età e razza, e che la presenza di una singola alterazione predice fortemente il rischio di comparsa delle altre.

Esistono, comunque, numerosi problemi legati alla definizione di SM ed in particolare:

- la mancanza di un preciso accordo sulle componenti della sindrome e sul valore soglia di ognuno dei fattori costitutivi della sindrome; sono presenti, infatti, in letteratura almeno cinque definizioni di SM e si sottolinea il fatto che nessuna di esse sia stata validata prospetticamente;
- la mancanza di una chiara associazione fisiopatogenetica tra le varie componenti della sindrome, nonostante le correlazioni ricavate dagli studi epidemiologici e clinici longitudinali.

Infine, non è ancora risolto il dibattito riguardo al problema se tale aggregazione di fattori di rischio, nonostante ad essa sia stato assegnato un proprio codice ICD-9 (277.7), rappresenti un'en-

tità patologica a se stante^[2-4]. Sebbene tutte le definizioni concordino sul fatto che la presenza di SM aumenti il rischio di malattia cardiovascolare, c'è discordanza sul fatto che l'aggregazione delle singole componenti della SM conferisca un rischio cardiovascolare maggiore della somma dei singoli fattori^[5-6] e alcuni autori ritengono che i clinici dovrebbero valutare e trattare ogni singolo fattore di rischio cardiovascolare indipendentemente dalla concordanza con i criteri per la diagnosi di SM^[3]. Delle cinque definizioni della SM citate in letteratura sia la definizione del WHO^[7], che quella dell'ATP III^[8] e dell>IDF^[2] includono tutte le alterazioni della tolleranza glucidica, dalla presenza di una glicemia ≥ 100 mg/dl al diabete tipo 2, mentre le definizioni di sindrome da insulino-resistenza adottata dall'AACE^[9] e dallo European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)^[10] includono solo gli individui con alterata glicemia a digiuno (IFG) o ridotta tolleranza ai carboidrati (IGT), escludendo i soggetti con diabete tipo 2 (tabella 2.5). In letteratura sono comunque utilizzate, e spesso confrontate, quasi esclusivamente le tre prime definizioni, per cui generalmente la definizione di SM comprende sia soggetti normotolleranti, sia tutti i gradi di tolleranza glucidica, compreso il diabete mellito di tipo 2. Non vi è una definizione standardizzata per la popolazione pediatrica, anche perché, pur mantenendo i fattori di rischio dell'adulto, sono incerti i valori soglia. Attualmente esistono almeno 13 diverse definizioni di SM nella popolazione pediatrica^[11].

È condiviso dalla maggior parte dei ricercatori il concetto che dal punto di vista fisiopatolo-

Tabella 2.5 – Sindrome metabolica: definizioni internazionali.

	WHO (1998)	EGIR (1999)	ATP III (2001-2005)	AACE (2005)	IDF (2005)
Definizione	IGT, IFG, DM2, o bassa sensibilità insulinica e ≥ 2 dei seguenti fattori di rischio:	Insulinemia a digiuno $>75^{\circ}$ percentile e ≥ 2 dei seguenti fattori di rischio:	≥ 3 dei seguenti fattori di rischio:	Qualunque dei seguenti fattori di rischio; diagnosi sulla base del giudizio clinico:	Circonferenza vita: >94 cm uomini, >80 cm donne; e >2 dei seguenti fattori di rischio
Obesità	BMI >30 Kg/m ² e/o rapporto vita/fianchi $>0,9$ (uomini); $>0,85$ (donne)	Circonferenza addome $>0,94$ cm (uomini); $>0,80$ cm (donne)	Circonferenza addome ≥ 102 cm (uomini); ≥ 88 cm (donne)	BMI ≥ 25 kg/m ²	
Lipidi	Trigliceridi ≥ 150 mg/dl e/o HDL <35 mg/dl (uomini), <39 mg/dl (donne)	Trigliceridi ≥ 180 mg/dl e/o HDL <39 mg/dl	Trigliceridi ≥ 150 mg/dl HDL <40 mg/dl (uomini), <50 mg/dl (donne)	Trigliceridi ≥ 150 mg/dl HDL <40 mg/dl (uomini), <50 mg/dl (donne)	Trigliceridi ≥ 150 mg/dl o HDL <40 mg/dl (uomini), <50 mg/dl (donne), o trattamento antidislipidemico
Glucosio	IGT, IFG o diabete di tipo 2	IGT o IFG ma non diabete tipo 2	≥ 100 mg/dl		≥ 100 mg/dl o pregressa diagnosi di diabete tipo 2
Pressione Arteriosa	$\geq 140/90$ mmHg	$\geq 140/90$ mmHg o trattamento antipertensivo	$\geq 130/85$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg	>130 SBP o >85 DBP mmHg o trattamento antipertensivo
Altro	Microalbuminuria			Altre manifestazioni connesse all'insulino-resistenza: familiarità per DM tipo 2, suscettibilità etnica al DM tipo 2, PCOS, sedentarietà, età avanzata	

gico il fattore causale della SM sia rappresentato dall'insulino-resistenza^[12]. È possibile definire l'insulino-resistenza come "ogni condizione in cui le concentrazioni normali di insulina producono una risposta biologica inferiore alla normalità". Nella definizione di SM la presenza di insulino-resistenza, misurata a seconda delle definizioni con il clamp iperinsulinemico-euglicemico o con il calcolo dell'homeostasis model assessment (HOMA), o l'obesità addominale utilizzata come suo surrogato, è infatti un criterio necessario per la diagnosi. Sappiamo che l'insulino-resistenza è il principale fattore di rischio per la comparsa del diabete tipo 2 e viene spesso messa in relazione con le malattie cardiovascolari. L'insulino-

resistenza è direttamente correlata all'alterazione della tolleranza glucidica soprattutto se associata ad un concomitante difetto di secrezione insulinica. Una minore sensibilità insulinica comporta una ridotta utilizzazione del glucosio nei tessuti periferici ed una soppressione meno efficace della produzione epatica di glucosio. L'incremento della glicemia è controllato da una secrezione insulinica sufficiente a compensare il difetto dell'azione biologica. Questa condizione di iperinsulinismo è un fattore di rischio cardiovascolare indipendente come dimostrato da diversi importanti studi prospettici come il Paris Prospective Study^[13], l'Hel-sinky Policemen Study^[14] e il San Antonio Heart Study^[15].

Sindrome metabolica e rischio di diabete tipo 2

Prevalenza della sindrome metabolica nella popolazione generale

Gli studi epidemiologici dimostrano che la SM si sviluppa durante l'infanzia e l'adolescenza e che la sua prevalenza sia in relazione con l'eccesso ponderale. Negli USA la prevalenza di obesità infantile è raddoppiata negli ultimi venti anni e attualmente un bambino su quattro è in sovrappeso o obeso; anche in Europa la prevalenza di sovrappeso e obesità è in rapido aumento e l'Italia secondo il rapporto della International Obesity Task Force del 2003 ha purtroppo il tasso più alto di sovrappeso e obesità infantile in Europa^[16]. Nella popolazione adulta la prevalenza della SM aumenta con l'aumentare dell'età e dell'indice di massa corporea, oltre a variare con il sesso e la razza/etnia.

La maggior parte degli studi nella popolazione adulta ha confrontato i criteri proposti dall'ATP III e dal WHO rilevando come le due definizioni identifichino sostanzialmente le stesse persone con una discordanza al massimo del 15-20%, anche se per alcuni sottogruppi (ad esempio gli uomini afro-americani) si osservano rilevanti differenze^[17].

I dati del NHANES III (1988-1994) riferiti ad un campione della popolazione civile americana di età superiore ai 20 anni (8.814 soggetti), indicano, utilizzando la definizione di SM dell'ATP III, una prevalenza della SM, corretta per l'età, del 23.7%, simile tra maschi (24%) e femmine (23.4%). Con l'incrementare dell'età aumenta anche la prevalenza della SM che passa da 6.7% nel gruppo di età 20-29 aa a più del 40% nelle fasce di età >60 aa, con una stabilizzazione oltre i 70 anni^[18]. Dalla stessa ricerca si rileva, inoltre, che la prevalenza della SM si modifica con il peso corporeo (BMI) passando da 4.6% nei normopeso, a 22.4% nei sovrappeso e infine a 59.6% negli obesi, senza significative differenze tra i due sessi^[19].

Un simile studio, utilizzando i criteri dell'ATP III e del WHO, su due altre popolazioni americane (non diabetici, di età compresa tra i 30 e i 79 aa) - quella del Framingham Offspring Study (3.224 soggetti di razza bianca, rilevamento 1991-1995) e quella del San Antonio Heart Study (1.081 bianchi

non ispanici e 1.656 americani messicani, rilevamento 1992-1996) - ha confermato una prevalenza del 20-30% nella popolazione adulta di mezza età, senza differenze significative tra le due definizioni. I soggetti con SM hanno evidenziato, inoltre, livelli più elevati di insulina basale e di HOMA-IR^[20].

Nella popolazione italiana il Bruneck Study (studio prospettico di popolazione su 888 soggetti di età 40-79 aa) rileva una prevalenza di SM che si differenzia notevolmente a seconda dei criteri utilizzati: 34.1% con il WHO e 17.8% con l'ATP III. In questo studio la prevalenza aumentava con l'età e con l'inattività fisica; i soggetti con SM presentavano, inoltre, un quadro di insulino-resistenza (HOMA)^[21].

Mentre in popolazioni di mezza età, in genere, la prevalenza della SM è più elevata negli uomini rispetto alle donne, negli anziani la prevalenza risulta più alta nel sesso femminile. Dallo studio osservazionale ILSA (Italian Longitudinal Study on Aging) condotto su 5.632 soggetti di età 65-84 aa emerge alla valutazione trasversale con i criteri classificativi dell'ATP III una prevalenza molto diversa tra i maschi e le femmine, rispettivamente il 31 e il 59%. Il dato è giustificato dai bassi valori di colesterolo HDL, rispettivamente il 23 e 56%, e dall'obesità addominale, rispettivamente il 30 e 75%^[22]. Questa osservazione è confermata nella popolazione anziana dello studio Progetto Veneto Anziani (Pro.V.A.), condotto su un campione di popolazione di 3.000 soggetti con età ≥65 aa, che evidenzia una prevalenza di 22,4% negli uomini e di 42.5% nelle donne^[23]. Questo andamento può essere spiegato con una mortalità selettiva dei maschi con SM nelle fasce di età più giovani; infatti, i maschi con SM hanno una mortalità cardiovascolare significativamente maggiore rispetto alle donne^[24-25].

Sebbene non si possa affermare con certezza che la SM preceda l'insorgenza del diabete mellito, tale ipotesi è suffragata dall'osservazione che la prevalenza della sindrome aumenta con il peggioramento della tolleranza glucidica. Sempre i dati del NHANES III, indicano che nella popolazione generale di età superiore ai 50 anni senza alterazione della tolleranza glucidica (57% del totale) "solo" il 25,8% presenta la diagnosi di SM (secondo i criteri dell'ATP III), mentre nella popolazione con alterazione della tolleranza glucidica, come nell'IGT (13,7% del totale), nell'IFG (12,3% del

totale) e nel DM (17,1% del totale), si rileva una prevalenza della SM rispettivamente del 33,1, 71,3 e 86%^[26]. Nel Botnia Study, uno studio sulle famiglie con diabete tipo 2 in Finlandia e Svezia (4.483 soggetti di età 35-70 aa), la prevalenza di SM (criteri WHO) è risultata negli uomini e nelle donne con normale tolleranza glucidica rispettivamente 15 e 10%, negli IGT/IFG 64 e 42% e nei diabetici di tipo 2 84 e 78%^[27].

Capacità predittiva della sindrome metabolica nei confronti del diabete tipo 2

La capacità della SM di predire il diabete mellito di tipo 2 è stato oggetto di alcuni studi prospettici.

Il San Antonio Heart Study^[28] ha dimostrato che dopo un follow-up di 7.5 anni i soggetti con SM, rispetto a quelli senza SM, presentano un aumentato rischio di sviluppare il diabete con un odds ratio (95% CI) di 6.90 (4.97–9.58) con i criteri ATP III, 5.76 (4.11–9.07) con quelli IDF e 6.67 (4.75–9.35) con quelli WHO.

Il Framingham Offspring Study, in un campione di 1.549 maschi e 1.774 femmine di età 21-88aa, con un follow-up di 8 anni, ha rilevato in soggetti che presentavano 3 o più componenti della SM (definizione dell'ATP III 2001), un rischio relativo (RR) nel sesso maschile di 23,8 e di 29.7 in quello femminile, rispetto ai soggetti senza SM. Valutando l'effetto delle singole componenti della SM sul rischio di sviluppare il diabete tipo 2, lo studio ha evidenziato che l'iperglicemia a digiuno (IFG) era associata ad un RR di 12,5, rischio che scendeva a 4,1 per la circonferenza vita e via via a rischi inferiori per le altre componenti della SM(29).

Una recente metanalisi basata sui risultati di 16 studi di coorte ha dimostrato che il RR di diabete associato alla SM varia a seconda dei criteri utilizzati per porre la diagnosi di SM: 5,17 con i criteri WHO, 4,45 con quelli EGIR, 3,53 con quelli dell'ATP III e 4,42 con quelli dell'IDF. La metanalisi dimostra, inoltre, che il rischio di incidenza del diabete tipo 2 aumenta all'aumentare del numero delle componenti della SM^[30]. Non è del tutto chiaro se la diagnosi di SM aggiunga valore predittivo rispetto alla somma delle singole

componenti, ma appare chiaro, come atteso, che la componente più fortemente legata all'insulino-resistenza abbia il peso maggiore nella definizione del rischio.

Nell'insieme, la revisione della letteratura permette di affermare che la SM, a prescindere dai criteri utilizzati per la diagnosi, è un forte predittore dell'incidenza del diabete tipo 2 con un RR medio di 3,5-5,2^[30].

Confronto tra la SM e altri modelli di predizione del diabete

La capacità della SM di predire il diabete è stata messa a confronto con altri modelli di predizione del rischio, che non richiedono alcun dosaggio di laboratorio, e che hanno definito degli indici (score) in grado di consentire una più agevole identificazione dei soggetti a rischio di diabete tipo 2. Tra questi il più noto è il Diabetes Risk Score (DRS) messo a punto sulla popolazione finlandese in un follow-up di circa 10 anni e successivamente validato su una popolazione indipendente con un follow-up di 5 anni^[31]. Nel confronto per la capacità predittiva uno studio di coorte longitudinale con un follow-up di 5 anni sulla popolazione dell'AusDiab Study ha evidenziato che la SM non è in grado di predire il diabete tipo 2 meglio dello score o della misurazione della glicemia a digiuno^[32]. È tuttavia necessario tener presente che i due modelli (SM e DRS) hanno in comune quattro variabili, ma il DRS include ulteriori tre variabili inclusa la familiarità del diabete che ha un peso rilevante nello score.

Un altro score utilizzato in letteratura è il Diabetes Predicting Model (DPM), messo a punto nell'ambito del San Antonio Heart Study; anch'esso è stato confrontato con la diagnosi di SM sia nello stesso studio di San Antonio (1.709 soggetti per un follow-up di 7.5 aa) sia in una diversa popolazione del Mexico City Diabetes study (1.353 soggetti per un follow-up di 65 aa). In questo confronto il DPM si è dimostrato superiore alla SM nel predire il diabete incidente^[33].

Il dato è confermato in una popolazione delle Mauritius (1987-1992) dove le definizioni di SM non si sono dimostrate superiori nel modello di predizione del diabete tipo 2 all'analisi ROC^[34].

Nel British Regional Heart Study, condotto in 7735 uomini inglesi, è stata confrontata la capacità predittiva della SM (criteri ATP III) rispetto a quella del Framingham Risk Score (FRS). La sensibilità e la specificità della SM sono risultati del 63 e 75% a 10 anni, rispetto al 41% e 75% per il FRS^[35]. Una possibile

spiegazione dell'ampia eterogeneità dei risultati riguardo alla capacità della SM di predire il diabete tipo 2 è da ricercarsi nell'utilizzo per le singole componenti della SM di variabili categoriche con cut-point arbitrari, nella eterogeneità delle popolazioni studiate e nel numero relativamente basso di casi incidenti.

Messaggi chiave

- La prevalenza della SM nella popolazione adulta aumenta con l'età (20-30% nella fascia di età compresa tra 50-70 anni) e aumenta di pari passo con il peso corporeo e con il peggioramento della tolleranza glucidica.
- La SM, a prescindere dai criteri utilizzati per la diagnosi, è un forte predittore di diabete tipo 2 con un rischio relativo (RR) medio compreso tra 3,5 e 5,2.
- La SM non si è dimostrata superiore ad altri modelli di predizione del rischio di diabete tipo 2.

Bibliografia

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988 Dec;37(12):1595-607.
2. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005 Sep 24-30;366(9491):1059-62.
3. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005 Sep;28(9):2289-304.
4. Gale EA. The myth of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2005 Sep;48(9):1679-83.
5. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288(21):2709-16.
6. Bonora E, Targher G, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, Zenari L, Saggiani F, Poli M, Perbellini S, Raffaelli A, Gemma L, Santi L, Bonadonna RC, Muggeo M. The Metabolic Syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in Type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabet Med* 2004;21(1):52-8.
7. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15(7):539-53.
8. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001 285(19):2486-97.
9. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, Hellman R, Jellinger PS, Kendall D, Kraus RM, Neufeld ND, Petak SM, Rodbard HW, Seibel JA, Smith DA, Wilson PW. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract*. 2003; 9(3):237-52.
10. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999;16(5):442-3.
11. Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, et al. Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2009;119:628-47
12. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*. 1991;34(6):416-22.
13. Fontbonne A, Charles MA, Thibault N, Richard JL, Claude JR, Warnet JM, Rosselin GE, Eschwège E. Hyperinsulinaemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: the Paris Prospective Study, 15-year follow-up. *Diabetologia*. 1991;34(5):356-61.
14. Pyörälä M, Miettinen H, Laakso M, Pyörälä K. Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Circulation*. 1998;98(5):398-404.
15. Haffner SM, Mykkänen L, Festa A, Burke JP, Stern MP. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation*. 2000;101(9):975-80.
16. Lobstein T, Frelut ML. Prevalence of overweight among children in Europe. *Obes Rev*. 2003;4(4):195-200.
17. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care*. 2003;26(3):575-81.
18. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third

- National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287(3):356-9.
19. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*. 2003;163(4):427-36.
 20. Meigs JB, Wilson PW, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, Williams K, Haffner SM. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes*. 2003;52(8):2160-7.
 21. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC, Muggeo M; Bruneck Study. Metabolic syndrome: epidemiology and more extensive phenotypic description. Cross-sectional data from the Bruneck Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(10):1283-9.
 22. Maggi S, Noale M, Gallina P, Bianchi D, Marzari C, Limongi F, Crepaldi G; ILSA Working Group. Metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease in an elderly Caucasian cohort: the Italian Longitudinal Study on Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(5):505-10.
 23. Manzato E, Romanato G, Zambon S, Corti MC, Baggio G, Sartori L, Musacchio E, Zanoni S, Marin R, Crepaldi G. Metabolic syndrome and cardiovascular disease in the elderly: the Progetto Veneto Anziani (Pro.V.A.) study. *Aging Clin Exp Res*. 2008;20(1):47-52.
 24. Lempiäinen P, Mykkänen L, Pyörälä K, Laakso M, Kuusisto J. Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly nondiabetic men. *Circulation*. 1999;100(2):123-8.
 25. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the "metabolic syndrome" and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51(10):3120-7.
 26. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM; Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003;52(5):1210-4.
 27. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001;24(4):683-9.
 28. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(1):8-13.
 29. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005;112(20):3066-72.
 30. Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. *Diabetes Care*. 2008;31(9):1898-904.
 31. Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*. 2003;26(3):725-31.
 32. Cameron AJ, Magliano DJ, Zimmet PZ, Welborn TA, Colagiuri S, Tonkin AM, Shaw JE. The metabolic syndrome as a tool for predicting future diabetes: the AusDiab study. *J Intern Med*. 2008;264(2):177-86.
 33. Stern MP, Williams K, González-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care*. 2004;27(11):2676-81.
 34. Cameron AJ, Zimmet PZ, Soderberg S, Alberti KG, Sicree R, Tuomilehto J, Chitson P, Shaw JE. The metabolic syndrome as a predictor of incident diabetes mellitus in Mauritius. *Diabet Med*. 2007;24(12):1460-9.
 35. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2005;165:2644-50.

Il diabete gestazionale

Per Diabete Gestazionale (DG) si intende una “Intolleranza ai carboidrati di vario grado e severità, con inizio o primo riconoscimento durante la gravidanza. Tale definizione è indipendente dal tipo di terapia e dalla possibilità che possa persistere dopo il parto”^[1-2]. Questa definizione evoca in maniera molto chiara la estrema eterogeneità nosografica del DG che vede, al suo interno, forme di diabete misconosciute (in genere di tipo 2, più raramente di tipo 1) preesistenti alla gravidanza, come pure forme non conclamate precedentemente, ma in evoluzione, e forme effettivamente insorte durante la gravidanza. L’eterogeneità riguarda anche le possibili evoluzioni dopo il parto: in genere, si assiste ad un completo ritorno alla normalità e solo una piccola percentuale di donne con DG persiste nello stato diabetico già precocemente dopo il parto; particolarmente importante è l’osservazione che donne inizialmente ritornate ad uno stato di normoglicemia sono esposte ad un più alto rischio di sviluppare alterazioni metaboliche negli anni successivi sotto forma di diabete tipo 1, diabete tipo 2, Sindrome Metabolica, recidiva di DG. Il DG è la complicanza metabolica più frequente in gravidanza: si presenta con una frequenza che varia dall’1% al 14% e tale variabilità è legata non solo alla diversità delle popolazioni studiate, ma anche alla scarsa uniformità dei criteri diagnostici utilizzati^[3-6]. Nel 2010 l’International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups ha proposto nuovi criteri di classificazione del Diabete gestazionale^[7] sulla base dei risultati dello studio HAPO^[8]. Tali criteri sono stati condivisi dall’ADA nei Diabetes Standard of Care 2011^[9] ed in Italia sono stati accettati da una conferenza di consenso multidisciplinare fra società scientifiche^[10], ma non ancora recepite dalla Linea

Guida ministeriale sulla gravidanza fisiologica^[11]. È stato calcolato che tali criteri raddoppino il numero di gestanti classificate come diabetiche^[12], comunque non esistono al momento dati sulla predittività per sviluppo futuro di diabete tipo 2 del DG diagnosticato sulla base dei nuovi criteri.

Negli Stati Uniti si calcola che circa 135.00 gravidanze per anno siano complicate da DG (3-5 % di tutte le gravidanze).

Per quanto riguarda i dati epidemiologici italiani, è da ricordare lo studio retrospettivo di Scandiano (1982-91) che ha stimato una prevalenza del DG del 2,2-2,3%, mentre in Umbria ed in Lombardia la prevalenza è risultata rispettivamente del 5,6 e del 12,7%. Un’elevata prevalenza (10,8%) è stata registrata anche a Padova, dove nei casi maggiormente a rischio per DG la diagnostica è stata ripetuta alla 30^a-34^a settimana di gestazione. Questo suggerisce che, specie nei casi con importanti fattori di rischio, una rivalutazione tardiva rispetto a quella prevista, permette una maggiore identificazione del DG. Uno studio multicentrico in Toscana^[5] ha sottoposto a screening universale 2750 gravide e la prevalenza del DG è risultata del 6,32%; i casi con ridotta tolleranza sono stati il 6,1%; quindi oltre il 12% delle donne studiate, ha presentato alterazioni del metabolismo glucidico in gravidanza. Un recente studio relativo alla popolazione Sarda ha mostrato una altissima prevalenza di DG (22,3%); tale dato è particolarmente importante alla luce della ben nota elevata incidenza di DM1 in Sardegna e della prevalenza di DM2 nella stessa Regione simile a quella del resto d’Italia. Il DG è sensibilmente più frequente in donne con familiarità positiva per diabete mellito, sovrappeso-obese e con età maggiore di 35 anni. Al

contrario hanno un minimo rischio di sviluppare DG le donne di età inferiore a 25 anni, normopeso e con familiarità negativa per diabete mellito.

È noto che il DG, se non diagnosticato e gestito in maniera adeguata, determina un aumento della morbilità materno-fetale legata soprattutto alle alterazioni della crescita fetale^[1]. È importante sottolineare che il DG rappresenta una condizione di elevato rischio per DM2 e può essere la prima manifestazione; per tali motivi l'attenzione a tale patologia si presenta imperativa in termini non solo di cura e prevenzione a breve termine (fino all'espletamento del parto) ma anche di prevenzione a lungo termine.

Note fisiopatologiche

I meccanismi patogenetici del DG sono sovrapponibili a quelli del DM2: in entrambi i casi si sviluppa un'intolleranza ai carboidrati nel momento in cui la secrezione β -cellulare non è più sufficiente a compensare la resistenza insulinica periferica, fisiologicamente presente in gravidanza^[6,13,14]. L'insulino-resistenza che si instaura nel corso della gravidanza è molto simile all'insulino-resistenza del DM2 e diventa ancora più evidente nelle donne con DG. La presenza di una ridotta sensibilità insulinica può alterare la funzione β cellulare coinvolgendo in primo luogo la prima fase della secrezione insulinica. La gravidanza sembra costituire un "test pancreatico da stress": le donne che non sono in grado di avere una risposta β -cellulare adeguata in gravidanza, sembrano aver sviluppato tale difetto come risultato di anni di esposizione ad una condizione di insulino-resistenza cronica.

Come conseguenza dei fenomeni descritti, i valori glicemici in gravidanza tendono a modificarsi.

Durante il primo trimestre, si assiste ad una riduzione dei livelli glicemici materni conseguenti ad un aumento dell'utilizzazione periferica di glucosio, incremento dei depositi di glicogeno e riduzione della produzione epatica di glucosio. In questa fase si può assistere ad un miglioramento della tolleranza glucidica anche nelle donne affette da diabete pregravidico^[15-18].

Nel secondo e terzo trimestre di gravidanza le modifiche ormonali determinano, invece, un progressivo aumento dell'insulino-resistenza, che, in alcuni casi sfocerà nel DG. In ogni caso i profili glicemici giornalieri sono caratterizzati da glicemie a digiuno particolarmente basse ed escursioni glicemiche post-

prandiali più marcate. Quest'ultimo comportamento in particolare sembra derivare sia dalla ridotta sensibilità insulinica, che riduce l'utilizzazione del glucosio mediata dall'insulina, sia da un inadeguato aumento della prima fase della secrezione insulinica.

Diabete gestazionale e sviluppo di diabete

Fattori di rischio

Il DG è correlato agli stessi fattori di rischio del DM2, classificati in modificabili e non modificabili^[19]. La conoscenza di tali fattori diviene indispensabile per effettuare un'efficace azione di tipo preventivo.

I fattori di rischio non modificabili sono: la razza, il peso pre-gravidico, l'età, la parità, la storia familiare del diabete, il grado di iperglicemia nel corso della gravidanza ed immediatamente nel postpartum.

I fattori di rischio modificabili sono invece rappresentati da: obesità, incremento futuro di peso e numero di gestazioni successive e costituiscono elementi, in quanto modificabili, su cui indirizzare un momento terapeutico ed educativo. Ulteriori fattori di rischio modificabili sono: la vita sedentaria, l'alimentazione ricca in grassi ed altri fattori relativi allo stile di vita che influenzano negativamente la resistenza dell'insulina, quali il fumo e l'uso di alcuni farmaci. Dornhorst e Rossi auspicano, quindi, uno sforzo preventivo sui fattori di rischio modificabili usando i fattori di rischio immutabili per identificare le donne maggiormente a rischio^[19].

Sebbene vi sia un ampio consenso riguardo ai fattori di rischio sopraelencati, rimangono alcuni interrogativi ineludibili: quanto i fattori di rischio possono influenzare lo sviluppo futuro del diabete? quali sono i tempi di tale sviluppo? ve ne sono di maggiormente predittivi?

La revisione della letteratura non presenta dati uniformi e definitivi: gli studi di follow-up non sempre sono confrontabili perché utilizzano criteri diagnostici diversi sia per la diagnosi di DG che di DM2, e perché sono di durata diversa.

Uno dei fattori di rischio che pesa maggiormente sullo sviluppo futuro di diabete sembra essere il livello di glicemia a digiuno durante l'OGTT eseguito in gravidanza^[20-21]. Anche i valori glicemici della prima e seconda ora post-carico, seppure meno studiati della glicemia a digiuno, e l'area sottesa dalla curva da cari-

co di glucosio, sono risultati correlati allo sviluppo di diabete^[20-23]. Di estremo interesse è il tentativo di definire un cut-off di glicemia a digiuno durante OGTT in gravidanza, che possa indicare un rischio maggiore di sviluppare il DM2 post-partum. Steinhart^[18] ha dimostrato che, donne con glicemia a digiuno >106 mg/dl, avevano un rischio di diabete 11 volte maggiore rispetto alle donne con glicemia a digiuno < 106 mg/dl.

Vari studi mostrano un'associazione tra IMC post gravidico e DM2; l'incremento ponderale durante la gravidanza, invece, pur tanto importante per lo sviluppo del DG, non appare associato ad un più alto rischio di DM2 così come la persistenza post-partum di un IMC elevato^[25-29].

Incidenza del diabete tipo 2

Analizzando i risultati dei diversi studi pubblicati sull'argomento si nota come l'incidenza del DM2 post DG, pur nella variabilità tra le casistiche studiate, presenti numeri tutt'altro che tranquillizzanti; si nota, inoltre, che la conversione da DG a DM2, risenta, in maniera variabile, di alcuni fattori: i criteri utilizzati per la diagnosi di DG, la durata del follow-up, i criteri utilizzati per la diagnosi di DM2, ma soprattutto la diversità delle popolazioni studiate^[30]. Si sottolinea, tra l'altro, come gli studi con un follow-up più breve e che hanno esaminato popolazioni bianche non Ispaniche, mostrano la più bassa incidenza cumulativa di DM2 post- DG. È interessante notare che i criteri più comunemente utilizzati per la diagnosi di DG includono i criteri WHO, NDDG e Carpenter e Coustan e la diagnosi di Diabete di tipo 2, negli studi riportati, è formulata sulla base dei criteri WHO e NDDG.

In una interessante revisione sistematica sulla relazione esistente tra DG ed incidenza di DM2, Kim e coll.^[28], analizzando gli studi rilevati su PubMed dal 1965 al 2001, ribadiscono, tra i fattori di rischio, l'importanza di: IMC materno pre e post gravidico, l'età della gestante, i valori glicemici dell'OGTT, l'etnia, la familiarità per Diabete di tipo 2, la multiparità, l'anamnesi positiva per pregresso DG, la precocità della diagnosi per DG e la necessità di terapia insulinica. Gli Autori concludono sottolineando quanto segue:

- Esiste una grande variabilità tra gli studi riguardo all'incidenza di DM2 in donne con pregresso DG dovuta a differente durata del follow-up e differenti criteri per la diagnosi di DG.

- La progressione da DG a DM2 aumenta soprattutto nei primi 5 anni dopo il parto e poi presenta un andamento a plateau.
- Livelli glicemici a digiuno elevati nel corso della gravidanza, sono forti predittori dello sviluppo futuro di diabete.
- L'etnia può risultare importante nel determinare la suscettibilità ad avere livelli glicemici elevati.
- Nonostante lo screening per DG non sia eseguito ovunque, le conoscenze attuali relative alla possibilità di prevenire il DM2, inducono a promuovere tale screening proprio nell'intento di utilizzarlo per identificare una popolazione ad alto rischio per DM2.

Analoghe conclusioni sono state evidenziate dalla più recente letteratura. Una recente metanalisi di Bellamy^[30] che ha analizzato studi prospettici e retrospettivi condotti dal 1961 al 2009 tesi a valutare la comparsa di DM2 in donne con pregresso DG rispetto a donne senza alterazioni del metabolismo dei carboidrati, ha mostrato che le donne con DG presentano un rischio 7 volte maggiore di sviluppare DM2 dopo la gravidanza confermando quanto dimostrato in precedenti studi. Oltre ad un'aumentata incidenza di DM2, le donne con pregresso DG presentano un rischio maggiore per ipertensione, iperlipidemia, alterazioni elettrocardiografiche^[31-32].

Meyers-Seifer e Vohr^[31] hanno riportato che il colesterolo totale, il colesterolo LDL, i trigliceridi, la pressione sistolica e la glicemia a digiuno erano significativamente più alti in donne con pregresso DG, suggerendo come in questa popolazione potesse individuarsi una condizione simile alla sindrome metabolica.

Più recentemente Verma e coll.^[32] hanno segnalato, a distanza di undici anni dal parto, un'incidenza di sindrome metabolica tre volte maggiore in donne con pregresso DG rispetto a donne che non avevano sviluppato il DG: 27% vs 8.2%. Il DG, quindi, è da considerarsi non solo come una delle maggiori condizioni predisponenti al DM2, ma identifica anche donne ad elevato rischio di sviluppare la sindrome metabolica.

La storia naturale del DM2, ha una evoluzione lenta e progressiva e, date tali premesse, una diagnosi precoce di alterazione dell'equilibrio glicemico, quando ancora la capacità secretoria della beta cellula è conservata, potrebbe prevenire o quanto meno ritardare l'esordio della malattia. Le donne che hanno sviluppato DG sono, quindi, candidate ideali

per attuare le strategie di prevenzione del DM 2 finalizzate a ridurre l'insulino-resistenza e/o preservare la funzione beta-cellulare.

Prospettive future

La gravidanza, con le sue modifiche metaboliche e ormonali, assurge a ruolo di "smascheratore transitorio" di un sottostante e silente rischio di diabete, contribuendo ad identificare una popolazione su cui indirizzare strategie preventive. Donne con pregresso DG dovrebbero essere arruolate in un programma di follow-up che preveda un costante monitoraggio clinico-metabolico al fine di prevenire il DM2 e la sindrome metabolica. A tal fine l'ADA suggerisce un programma di follow-up che preveda l'esecuzione della curva da carico di glucosio già sei settimane dopo il parto da ripetere ad intervallo variabile in relazione al risultato del test. Tale programma è condiviso dal Gruppo di Studio Intersocietario SID-AMD su Diabete e Gravidanza che, diversamente dall'ADA, raccomanda, in caso di normalità dell'OGTT post partum, di ripetere l'esame dopo due anni e non tre. Certamente in queste donne deve essere avviato un programma di intervento sullo "stile di vita", in grado di agire in maniera efficace sui fattori di rischio modificabili importanti per l'eventuale sviluppo di diabete.

Non vi sono ancora certezze circa l'intervento farmacologico, anche se l'impiego di farmaci capaci di migliorare l'azione insulinica sembra essere efficace. Buchanan e coll.^[33] hanno infatti descritto che la

somministrazione dei PPAR γ agonisti (troglitazone, ora ritirato dal commercio) in donne Ispaniche con pregresso DG in uno studio di follow-up di 28 mesi riduceva del 58% il rischio di sviluppare il DM2. Tali risultati sono stati rinforzati e confermati dal PIPOD Study^[34] in cui è stato utilizzato il pioglitazone. I risultati ottimistici di questo studio uniti a quelli altrettanto incoraggianti del DPP^[35] e del DPS^[36], ci inducono a ritenere che le strategie farmacologiche e non farmacologiche messe in atto in questi studi possano essere efficaci anche nelle donne con pregresso DG, con innegabili vantaggi non solo in termini di salute pubblica, ma anche e soprattutto in termini di economia sanitaria. In particolare, il DPP ha analizzato la differenza nell'incidenza di DM2 tra le donne arruolate nello studio con o senza storia di pregresso DG. L'analisi ha interessato 350 donne con pregresso DG e 1416 senza storia di DG ed ha mostrato che:

- La progressione verso il DM2 è molto frequente nelle donne con pregresso DG rispetto alle donne senza pregresso DG, nonostante il grado equivalente di ridotta tolleranza ai carboidrati,
- A fronte di livelli glicemici simili al momento dell'arruolamento, le donne con pregresso DG e randomizzate nel braccio placebo hanno mostrato un tasso di incidenza di diabete del 71 % più elevato rispetto alle donne senza pregresso DG,
- Sia l'intervento sullo stile di vita sia quello con la metformina si sono dimostrati efficaci nel ritardare la comparsa o nel prevenire il DM2^[36].

Messaggi chiave

- Le donne con pregresso DG sono soggetti ad elevato rischio di sviluppare il DM2 (R.R. = 7) ed altre anomalie metaboliche.
- Il DG è da considerarsi una condizione la cui diagnosi contribuisce ad identificare una popolazione su cui indirizzare importanti azioni di prevenzione, attraverso un follow up programmato ed interventi mirati.
- L'etnia, la familiarità per diabete tipo 2, l'età della gestante, la multiparità, l'anamnesi positiva per pregresso DG, l'IMC materno pre e post gravidico, i valori glicemici dell'OGTT in gravidanza, la precocità della diagnosi di DG e la necessità di terapia insulinica sono i maggiori fattori di rischio per lo sviluppo di diabete nelle donne con pregresso DG.

Bibliografia

1. Metzger BE., Buchanan DA, Coustan DR., Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 21 (Suppl. 2):S251-260,2007
2. Gestational Diabetes Mellitus. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2003; S 103-S105
3. Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, Carr SR, Rotondo L, Widness JA. Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study. *Obstet Gynecol*, 1989; 73(4):557-61
4. Fedele D, Lapolla A., A protocol of screening of gestational diabetes mellitus. *Ann Ist. Sup Sanità* 1997; 33(3):383-7

5. Di Cianni G, Benzi L, Casadidio I, Orsini P, Rossi L, Fontana G, Malara N, Villani G, Di Carlo A, Trifiro R, Bottone P, Luchi C, Fantoni M, Teti G, Marselli L, Volpe L, Navalesi R. Screening of gestational diabetes in Tuscany: results in 2000 cases. *Ann. Ist. Sup. Sanità* 1997;33(3):389-91
6. Pedergrass M., Fazioni M., De Fronzo RA. Non-insulin Dependent diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus: same disease, another name? *Diab. Rev.* 1995; 3:566-581,
7. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva A, Hod M, Kitzmiller JL, Lowe LP, McIntyre HD, Oats JJ, Omori Y, Schmidt MI. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy *Diabetes Care.* 2010; 33:676-82
8. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008;358:1991-2002
9. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes—2011. *Diabetes Care* 2011; 34:S11-S61
10. Conferenza Nazionale di Consenso per lo screening e la diagnosi del diabete gestazionale. http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2010/2010-Consensus_Naz_GDM.pdf
11. Sistema nazionale per le linee guida. Ministero della salute, ISS CeVEAS. Gravidanza fisiologica. Linea guida numero 20. Novembre 2010. http://www.governo.it/GovernoInforma/Dossier/guida_gravidanza_fisiologica/LG_gravidanza_01_04_ultima_versione.pdf
12. Moses RG. New consensus criteria for GDM: problem solved or a Pandora's box? *Diabetes Care.* 2010;33:690-1
13. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care.* 2007 Dec;30(12):3154
14. Di Cianni G, Volpe L, Miccoli T, Lencioni C, Del Prato S. Fisiopatologia del metabolismo in gravidanza. *Il Diabete* 2001; 2:249-264,
15. Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:903-16,
16. Ryan EA, Enns L. Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 67:341-7
17. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Calles J, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* 1993; 264(1):E60-7
18. Ryan EA, O'Sullivan MJ, Skyler JS Insulin action during pregnancy. Studies with the euglycemic clamp technique. *Diabetes* 1985; 34(4):380-9
19. Dornhorst A, Rossi M. Risk and prevention of type 2 diabetes in women with gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21 (suppl. 2):B43-49,
20. Kjos S, Buchanan T, Greenspoon J, Montoro M, Bernstein G, Mestman J. Gestational Diabetes Mellitus: the prevalence of glucose intolerance and diabetes mellitus in the first two months postpartum. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:93-98
21. Kjos S, Peters R, Xiang A, Henry O, Montoro M, Buchanan T. Predicting future diabetes in latino women with gestational diabetes: utility of early postpartum glucose tolerance testing. *Diabetes* 1995;44:586-591
22. Lam K, Li D, Lauder I, Lee C, Kung A, Ma J. Prediction of persistent carbohydrate intolerance in patient with gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1991 ;12: 181-186
23. Catalano P, Vargo K, Bernstein I Amini S. Incidence and risk factors associated with abnormal post-partum glucose tolerance in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165: 914-919
24. Steinhart J, Sugarman J, Connel F. Gestational diabetes is a herald of NIDDM in Navajo women. *Diab Care* 1997;20:943-947
25. Buchanan T, Xiang A, Kjos S, Trigo E, Lee W, Peters R. Antepartum predictors of type 2 diabetes in Latino women 11-26 months after pregnancies complicated by Gestational Diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 2430- 2436
26. Dalfrà MG, Lapolla A, Masin M, Giglia G, Dalla Barba B, Toniato R, Fedele D. Antepartum and early postpartum predictors of type 2 diabetes development in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* 2001;27(6):675-80
27. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE, Spiegelman D, Manson JE. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA.* 1997; 1:278(13):1078-83.
28. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational Diabetes and the Incidence of Type 2 Diabetes. *Diab Care* 2002;25: 1862- 1868
29. O'Sullivan JB: Subsequent morbidity among GDM women. In "Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and the Newborn", Sutherland HW., Stowers JM (eds) Churchill Livingstone: New York, 174-180, 1984
30. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2009;373(9677):1773-9.
31. Meyers-Seifer CH, Vohr BR, Lipid levels in former Gestational diabetic mothers. *Diabetes Care* 1996; 19: 1351-1356,
32. Verma A, Boney C, Tucker R, Vohr B. Insulin resistance syndrome in women with prior history of gestational diabetes mellitus; *J Clin Endocrin Met* 2002; 87:3327-3325
33. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, Ochoa C, Tan S, Berkowitz K, Hodis HN, Azen SP. Preservation of Pancreatic β -Cell Function and Prevention of Type 2 Diabetes by Pharmacological Treatment of Insulin Resistance in High-Risk Hispanic Women. *Diabetes* 2002; 51:2796-2803
34. Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, Ochoa C, Kawakubo M, Buchanan TA. Effect of pioglitazone on pancreatic beta-cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes *Diabetes* 2006;55(2):517-22
35. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukanniemi S, Lasko M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M. Finnish Diabetes Prevention Study Group: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Eng J Med* 2001;344:1343-1350
36. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, Dabelea D, Bennett PH, Pi-Sunyer X, Fowler S, Kahn SE; Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4774-9.

Capitolo 3

Strategie di screening

Per definizione lo screening è una procedura rivolta a soggetti asintomatici allo scopo di identificare una malattia in atto, ma non ancora clinicamente evidente, oppure soggetti con elevato rischio di malattia, suscettibili di interventi di prevenzione primaria. Affinché si possa prendere in considerazione di effettuare lo screening per una determinata condizione devono essere soddisfatti alcuni criteri:

- la malattia deve avere un periodo di latenza durante il quale può essere facilmente identificata mediante un test specifico, sensibile e ripetibile, ma anche di semplice esecuzione, economico e non invasivo per chi lo riceve;
- deve essere possibile trattare in modo efficace e sicuro sia i soggetti ad alto rischio che quelli con malattia in fase preclinica allo scopo di prevenire /ritardare l'insorgenza della malattia e delle sue complicanze.

Nel caso del diabete questi requisiti sono soddisfatti ed i clinici sono generalmente incoraggiati ad un atteggiamento proattivo verso l'identificazione precoce della malattia, quando cioè i sintomi non sono ancora evidenti, e verso l'identificazione dei soggetti ad alto rischio (i.e. con alterata glicemia a digiuno e/o ridotta tolleranza al glucosio, IFG/IGT). Questo è anche giustificato dai risultati dello studio UKPDS che ha dimostrato che un buon controllo della glicemia fin dall'esordio della malattia può prevenire, o ritardare, lo sviluppo di complicanze croniche^[1] ed è ulteriormente sostenuto dai risultati di diversi trials clinici controllati e randomizzati i quali hanno dimostrato che è possibile prevenire/ritardare lo sviluppo di diabete in una elevata percentuale di soggetti con IFG-IGT (rivisti in 2,3).

Inoltre i rischi associati allo screening per il diabete tipo 2 (DM2) ed alla possibilità di una diagnosi falsamente positiva sono trascurabili^[4]. Occorre sottolineare, tuttavia, che al momento non c'è nessuna evidenza che anticipare la diagnosi del diabete di qualche anno, oppure intervenire nella fase di IFG/IGT, esiti nel lungo termine in un decorso clinico della malattia più favorevole (i.e. ridotta morbilità e mortalità) rispetto a quello dei casi identificati qualche anno più tardi, sulla base della sintomatologia clinica. Lo studio ADDITION, disegnato per valutare se il trattamento precoce del DM2, diagnosticato nel corso di uno screening, sia in grado di modificare il decorso clinico della malattia riducendo la mortalità e la morbilità^[5], permetterà di chiarire molti dubbi. Per il momento il bilancio costo/efficacia dello screening per il DM2 rimane controverso e possono essere citati buoni argomenti sia a sostegno che a sfavore^[6-8]. È convinzione condivisa che lo screening per il diabete tipo 2 nella popolazione generale abbia un rapporto costo/efficacia sfavorevole e sia, pertanto, da sconsigliare. Questo rapporto viene invece considerato accettabile per lo screening selettivo, cioè rivolto a gruppi ad alto rischio, in cui la prevalenza di diabete non diagnosticato e di IFG/IGT è elevata e, pertanto, il numero di persone da sottoporre a screening per identificare un caso (Number Needed to Screen, NNS), e quindi il costo, per l'identificazione di ogni singolo caso, è più basso che nella popolazione generale. Un recente studio Danese ha stimato che il NNS è di circa 37 se lo screening viene effettuato in una popolazione con età >45 anni ed almeno un altro fattore di rischio per diabete, mentre è di 233

Tabella 3.1 – Definizione dei soggetti ad alto rischio di DM2 (10).

Tutte le persone con storia di IFG; IGT o diabete gestazionale, o HbA1c 6-6,49 (misurata con metodo allineato DCCT)

Età > 45 anni, specialmente se con BMI ≥ 25

Età < 45 anni ed una o più tra le seguenti condizioni:

- inattività fisica
- familiarità di primo grado per diabete tipo 2
- gruppo etnico ad alto rischio
- ipertensione arteriosa
- dislipidemia (basso HDL colesterolo e/o elevati livelli di trigliceridi)
- nella donna parto di un neonato macrosomico
- sindrome dell'ovaio policistico o altre condizioni di insulino-resistenza
- evidenza di malattie cardiovascolari
- basso peso alla nascita

Nei bambini a partire dal 10° anno di età se con IMC >85° percentile per l'età ed il sesso e due tra le seguenti condizioni :

- familiarità (1° o 2° grado) per diabete tipo 2
- madre con diabete gestazionale
- gruppo etnico ad alto rischio
- segni di insulino-resistenza o condizioni ad essa associate (acanthosis, ipertensione arteriosa, dislipidemia, PCOS, basso peso alla nascita).

se effettuato in una popolazione di età simile, ma senza fattori di rischio^[9].

Per quanto riguarda la definizione dei gruppi ad alto rischio l'American Diabetes Association (ADA) definisce come maggiori fattori di rischio per diabete l'età, il sovrappeso/obesità, la familiarità di primo grado per diabete, una anamnesi positiva per iperglicemia, ipertensione o dislipidemia e, per le donne, anche la policistosi ovarica ed il parto di un figlio macrosomico^[10]. Lo screening è, pertanto, consigliato secondo la ADA in tutte le persone al di sopra di 45 anni, e negli adulti di ogni età con sovrappeso/obesità ed almeno un altro fattore di rischio. Sono considerati ad alto rischio anche i bambini ed adolescenti, se con IMC > 85° percentile per età ed un altro fattore di rischio. Gli Standard Italiani per la cura del diabete 2009-2010 sono in linea con questo documento^[11], le caratteristiche delle persone ad alto rischio di diabete, nelle quali secondo gli standard di cura italiani è indicato lo screening per DM2 sono riportate in dettaglio in tabella 3.1.

Test di screening

Riguardo ai metodi di screening ogni test presenta vantaggi e svantaggi (tabella 3.2) e la scelta dipende molto da considerazioni pratiche, i.e. le

risorse disponibili, il contesto in cui deve essere utilizzato, l'obiettivo che si vuole raggiungere^[12]. La curva da carico orale di glucosio (OGTT) rimane il test di riferimento, questa procedura permette l'identificazione sia dei casi di diabete misconosciuto che delle persone con IFG/IGT, ma è costosa in termini di impegno di risorse e di tempo, poco riproducibile e scomoda per il paziente. La misurazione della glicemia a digiuno è più semplice, meno costosa, e più riproducibile, ma non permette di identificare i soggetti con IGT e quelli con diabete caratterizzato da elevazione della glicemia solo nella fase post-prandiale e con normoglicemia a digiuno. Vale la pena di ricordare che alterazioni isolate della glicemia dopo carico (IGT o diabete) sono altrettanto frequenti quanto le condizioni di alterazione della glicemia a digiuno, inoltre l'iperglicemia dopo carico è associata ad un rischio di diabete più elevato della iperglicemia a digiuno, ad un profilo di rischio cardiovascolare più sfavorevole ed è un predittore di mortalità totale e cardiovascolare più forte della iperglicemia a digiuno^[13-15]. Per la diagnosi e lo screening del diabete è sconsigliato l'uso della glicemia capillare misurata con riflettometri portatili, infatti per la elevata variabilità della misurazione qualunque dato anomalo deve essere confermato in laboratorio per potere fare diagnosi.

Tabella 3.2 – Metodi di screening.

Test	Vantaggi	Limiti	Uso
Questionario	Semplicità di uso, costo contenuto	Il sospetto diagnostico va confermato con la misurazione della glicemia	Indicato nello screening di popolazione
Glicemia capillare	Semplicità di uso, rapidità della risposta	Mancanza di standardizzazione tra strumenti diversi, mancanza di criteri standardizzati per l'interpretazione	Non raccomandata per lo screening e per la diagnosi
Glicemia a digiuno	Semplicità di uso e costo contenuto, specialmente se inclusa tra esami di laboratorio eseguiti per altri motivi	Non permette di identificare i soggetti con IGT o diabete post-carico	Screening opportunistico, conferma di diagnosi
OGTT	Identifica il maggior numero di soggetti con alterazioni della regolazione glicemica	Costosa, scomoda per il paziente, meno riproducibile di altri tests	Raccomandata nei soggetti ad alto rischio e nello screening per diabete gestazionale
HbA1c	Riproducibile (test di riferimento per la valutazione della iperglicemia cronica), non richiede il digiuno.	Possibili interferenze di altre patologie, età ed etnia, costo elevato standardizzazione ancora insufficiente in molte aree	non raccomandata al momento come test di prima scelta.

L'emoglobina glicata (HbA1c) è una misura integrata di esposizione glicemica, può essere misurata indipendentemente dall'assunzione di cibo senza alcuna preparazione da parte del paziente, perciò rappresenta un test di screening potenzialmente più interessante della glicemia. Fino ad un periodo molto recente l'uso dell'HbA1c per la diagnosi del diabete era sconsigliato a causa della scarsa standardizzazione dei metodi analitici e della conseguente elevata variabilità tra laboratori, ed anche all'interno dello stesso laboratorio. Più recentemente, in seguito alla implementazione di programmi nazionali di standardizzazione, questa variabilità si è considerevolmente ridotta sia negli Stati Uniti che in molti paesi Europei ed, in condizioni ottimali, è addirittura più bassa di quella della glicemia^[16]. Occorre infatti ricordare che, sebbene i metodi per la misurazione della glicemia siano semplici e molto bene standardizzati, la glicemia presenta una notevole variabilità pre-analitica che viene generalmente poco considerata^[17]. Sulla base di queste considerazioni e del fatto che l'HbA1c predice le complicanze del diabete almeno altrettanto bene quanto la glicemia (evidenze riviste in 18), un recente consenso di esperti ha concluso che l'HbA1c, misurata con metodo allineato al DCCT, può essere utilizzata per la diagnosi del diabete tipo 2^[18]. Queste indi-

cazioni sono state recepite dalla ADA che indica l'HbA1c come il test di scelta per la diagnosi del diabete e l'identificazione delle persone ad alto rischio^[10]. Gli standard italiani per la cura del diabete 2009-2010, pur non indicando l'HbA1c come il test di scelta, includono la misurazione delle l'HbA1c, insieme alla glicemia a digiuno ed all'OGTT, tra i metodi per la diagnosi di diabete, indicando come soglia diagnostica un valore di HbA1c $\geq 6.5\%$ per il diabete e di 6-6,45 per le persone ad alto rischio di diabete^[11].

Naturalmente anche questo test non è esente da limiti. L'emoglobina glicata varia con l'età e con l'etnia indipendentemente dai valori glicemici, ed è influenzata da alcune condizioni cliniche comuni che inducono un errore di misurazione sistematico o casuale^[19]. Inoltre in Italia il test è molto più costoso della glicemia (3,70 euro verso 14 euro per determinazione) ed il programma nazionale di standardizzazione della misurazione è ancora in fase di implementazione. Una revisione dei pro e contro dell'uso della glicata per la diagnosi di diabete si può trovare in^[19]. Limitatamente allo screening è importante precisare che i diversi test non identificano necessariamente lo stesso gruppo di persone, nella maggior parte degli studi l'HbA1c si è rivelata un test meno sensibile e più specifico rispetto alla

glicemia o all'OGTT, cioè molte persone con IFG o IGT hanno HbA1c normale e quindi non vengono identificate come a rischio^[20], il caso opposto è più raro. Questo suggerisce che nella pratica clinica occorre scegliere il test che si preferisce usare ed, in caso di risultato patologico, la conferma deve essere richiesta con lo stesso test, altrimenti potrebbe essere difficile interpretare i risultati e porre diagnosi.

Per ridurre i costi ed ottimizzare la resa delle procedure di screening, sono stati sviluppati diversi algoritmi per la valutazione del rischio di diabete che prescindono dalla misurazione di parametri biochimici e che presentano una buona sensibilità e specificità in confronto all'OGTT, ma sono meno costosi, molto più semplici da utilizzare su larga scala e più riproducibili. Queste caratteristiche li rendono un mezzo particolarmente adatto per lo screening opportunistico su larga scala, per esempio nell'ambito della medicina generale. Nonostante qualche differenza tra di loro, tutti gli algoritmi finora sviluppati si basano su parametri semplici, che vengono misurati nel corso di qualunque visita medica e che sono riconosciuti come maggiori fattori di rischio per diabete: età, indice di massa corporea, familiarità di primo grado per diabete, macrosomia fetale per le donne; alcuni includono anche informazioni sullo stile di vita (i.e. sedentarietà, scarso consumo di frutta e verdura), ed informazioni anamnestiche sulla presenza di ipertensione arteriosa ed eventuale uso di farmaci antiipertensivi; nessuno prevede la misurazione di parametri di laboratorio, ma alcuni utilizzano i valori di glicemia e colesterolo HDL, se sono già noti perché misurati per altri motivi. Un limite di tutti questi metodi è che sono scarsamente generalizzabili, pertanto, se utilizzati in una popolazione diversa da quella nella quale sono stati inizialmente sviluppati, i questionari devono sempre essere validati, perché sensibilità, specificità e valore predittivo variano in ragione della composizione per età, obesità, sesso ed etnia della popolazione a cui viene applicato. Un secondo problema è che in nessun caso l'uso del questionario permette la diagnosi, pertanto nelle persone ad alto rischio lo screening va completato con un test di laboratorio.

Un elenco completo ed aggiornato di tutti gli

algoritmi finora sviluppati si è riportato nella voce bibliografica 21. In questa sede ci limiteremo a descrivere due dei più diffusi ed utilizzati modelli di valutazione del rischio di diabete. Il primo è stato quello della ADA che già nel 1995 aveva prodotto un questionario per l'identificazione di soggetti ad alto rischio di diabete, questo questionario è stato successivamente modificato per migliorarne la validità clinica ed è attualmente disponibile on line (<http://www.diabetes.org/risk-test.jsp>) in due versioni: una più semplice che utilizza sei parametri (peso, altezza, età, familiarità, abitudine all'esercizio fisico, macrosomia fetale per le donne), l'altra più complessa che include anche informazioni su pressione arteriosa ed eventuale uso di farmaci antiipertensivi, valori di colesterolo totale, LDL ed HDL ed eventuale uso di farmaci ipolipidemizzanti. Entrambi i test possono essere autosomministrati e forniscono sia la valutazione del livello di rischio che indicazioni utili per la sua riduzione. Non sono disponibili dati di validazione di questi test sulla popolazione europea.

Il Finnish diabetes risk score (FINDRISK) è stato inizialmente sviluppato e validato nella popolazione finlandese^[22]. I parametri di rischio sono età, IMC, circonferenza vita, storia di iperglicemia, uso di farmaci antiipertensivi, sedentarietà, abitudini alimentari: ad ogni voce viene attribuito un punteggio (tabella 3.3). La validazione verso OGTT ha dimostrato che un punteggio complessivo di 9, o più punti, è in grado di predire lo sviluppo di diabete nei successivi 10 anni con una sensibilità del 77% ed una specificità del 78%, inoltre il questionario permette di graduare il rischio di diabete: basso, medio, alto consentendo così anche di modulare l'intervento.

Tabella 3.3 – Finnish Diabetes Risk Score.

Punteggio totalizzato al FINDRISK	Categoria di rischio	Probabilità di diabete
<7	Basso	1/100
7-11	Leggermente elevato	1/25
12-14	Moderato	1/6
15-20	Elevato	1/3
>20	Molto elevato	1/2

Dati recenti dimostrano come questo questionario sia anche utile per l'identificazione dei soggetti con insulinoresistenza^[23] e sia anche utile per la predizione del rischio cardiovascolare nella popolazione generale^[24]. In una versione più breve validata nella popolazione tedesca sono state eliminate le informazioni riguardanti lo stile di vita poiché sembrano non migliorare significativamente la capacità predittiva del modello^[25]. Per quanto riguarda l'Italia lo studio IGLOO (Impaired Glucose tolerance and Long-term Outcomes Observational study)^[26] ha esaminato 1377 persone tra 55 e 77 anni con uno o più fattori di rischio cardiovascolare, in tutte quelle con un punteggio al FINDRISK > 9 è stata misurata la glicemia a digiuno, ed in quelli con glicemia compresa tra 100 e 125 mg/dl (IFG) è stato eseguito OGTT. Questa procedura ha permesso di identificare l'87% dei casi di diabete ed il 57% dei casi di IGT, limitando la misurazione della glicemia al 64% della popolazione e l'uso della OGTT al 38% del campione, dimostrando così che l'uso del FINDRISK rappresenta un mezzo valido per decidere l'uso mirato dei test diagnostici (FPG, OGTT, HbA1c). Il FINDRISK è attualmente impiegato in grandi progetti di implementazione della prevenzione del diabete in diversi paesi Europei^[27].

Il diabete tipo 2 riconosce tra i suoi determinanti anche fattori genetici e fino ad oggi, nume-

rosi polimorfismi genetici sono stati associati ad un aumento, o ad una riduzione, del rischio di diabete, tuttavia al momento non ci sono sufficienti elementi per includere valutazioni genetiche nella predizione del rischio. Uno studio recente che ha utilizzato ben 11 polimorfismi genetici in combinazione tra di loro, o con variabili cliniche, per la predizione del diabete, ha osservato che l'aggiunta dei marcatori genetici di rischio non migliora significativamente la capacità predittiva di un modello basato esclusivamente sui fattori di rischio clinici quali età, IMC, obesità viscerale storia familiare^[28].

Evidentemente un risultato positivo allo screening indica la necessità di un follow-up in cui misure di prevenzione o di cura possano essere implementate, questi percorsi sono ben standardizzati e supportati dall'evidenza^[10,11]. Meno chiaro è invece il percorso che devono seguire le persone ad alto rischio con un test di screening negativo. L'intervallo ottimale per la ripetizione dello screening infatti non è noto, studi di simulazione basati su modelli matematici^[29] e la considerazione della scarsissima probabilità che complicanze croniche della malattia diabetica possano svilupparsi in un periodo più breve di tre anni, hanno portato alla conclusione di suggerire la ripetizione dello screening ogni tre anni, con possibilità di modulare l'intervallo sulla base del livello di rischio dell'individuo^[10].

Messaggi chiave

- Lo screening di popolazione per diabete non è attualmente raccomandato. Si raccomanda, invece, lo screening opportunistico (i.e. in corso di visite mediche eseguite per altri motivi) utilizzando come primo approccio questionari validati, oppure la glicemia a digiuno.
- Tra i questionari disponibili il FINDRISK è stato validato nella popolazione italiana ed è attualmente impiegato in grandi progetti di implementazione della prevenzione del diabete in diversi paesi Europei.
- Una strategia a passi successivi, simile a quella utilizzata nello studio IGLOO, (cioè questionario FINDRISK come primo livello, seguito dalla misurazione della glicemia a digiuno nei soggetti con rischio alto ed, eventualmente, da OGTT nelle persone con glicemia 100-125 mg/dl), sembra una ragionevole opzione per ottimizzare il rapporto costo/efficacia dello screening di popolazione.
- Lo screening per diabete è raccomandato in tutti i soggetti ad alto rischio. In queste persone l'OGTT rappresenta il migliore mezzo per la identificazione del diabete misconosciuto e delle alterazioni della regolazione glicemica (sia IFG, che IGT). Se non è possibile eseguire l'OGTT, si dovrebbe, almeno, misurare la glicemia a digiuno, oppure l'emoglobina glicata con un metodo allineato DCCT/UKPDS.
- in caso di test negativo è consigliata la ripetizione ogni tre anni, un intervallo più breve può essere indicato in persone con rischio molto elevato.

Bibliografia

1. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89
2. Tuomilehto J. Nonpharmacologic therapy and exercise in the prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; (2): S189-93,
3. Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the diabetes prevention program. *Lancet* 2009;374: 1677-86
4. Eborall HC, Griffin SJ, Prevost AT, Kinmonth AL, French DP, Sutton S. Psychosocial impact of screening for Type 2 diabetes: controlled trial and comparative study embedded in the ADDITION (Cambridge) randomised controlled trial. *BMJ* 2007;335:486
5. Lauritzen T, Griffin S, Borch-Johnsen K, Wareham N, Wolfenbutter BH, Rutten G. Anglo-Danish-Dutch study of intensive treatment in people with screen detected diabetes in primary care: The ADDITION study: proposed trial of the cost-effectiveness of an intensive multifactorial intervention on morbidity and mortality among people with type 2 diabetes detected by screening. *Int J Ob Relat Metab Disord* 2000;24 (suppl 3): 6-11
6. Norris SL, Kansaara D, Bougastos C, Fu R. Screening adults for type 2 diabetes: a review of the evidence for the US preventive services task force. *Ann Intern Med* 2008;148:855-68
7. Lawler FH. Reasons to exercise caution when considering a screening program for type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clinic Proc* 2009;84:34-36
8. Sheehy AM, Douglas B, Coursin MD, Gabbay RA. Back to Wilson and Jounger: 10 good reasons to screen for diabetes mellitus. *Mayo Clinic Proc* 2009; 84:38-42
9. Klein Woolthuis PE, De Grauw WJC, van Gerwen WHEM, van den Hoogen HJM, van de Lisdonk EH, Metsemaker JFM, van Weel C. Yield of opportunistic targeted screening for type 2 diabetes in primary care: the diabscreen study. *Annals of Family Medicine* 2009;7:422-430
10. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes -2011. *Diabetes Care* 2011;34 (suppl 1) S12-S14
11. AMD, SID, Diabete Italia. Standard italiani per la cura del diabete mellito. Linee guida e Raccomandazioni. Infomedica ed, 2009
12. Waugh N, Soctland G, McNamee P, Gillette M, Brennan A, Goyder E, et al. Screening for type 2 diabetes literature review and economic modelling. *Health Technology Assessment* 2007; 11:19-25
13. Sorkin JD, Fleg JL, Muller DC, Andres R. The relation of fasting and 2-h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality. Data from the Baltimore longitudinal study of aging with a critical review of the literature. *Diabetes Care* 2005;28:2626-32
14. The DECODE study group. Age and sex-specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European Cohorts. *Diabetes Care* 2003;26:61-69
15. Vaccaro O, Riccardi G. Changing the definition of Impaired Fasting Glucose. Impact on the classification of individuals and risk definition. *Diabetes Care* 2005; 28:1786-88
16. Selvin E, Cramiceau CM, Brancati F, Corsh J. Short Term Variability in Measures of glycemia and implications for the classification of diabetes. *Arch Int Med* 2007;67:1545-51
17. Gambino R. Glucose: A simple molecule that is not simple to quantify. *Clinical Chemistry* 2007; 53: 2040-41
18. ADA Work Group Report. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32 (7) :1327-1334
19. Bonora E, Brangani C, Vaccaro O. Dibattito: uso della emoglobina glicata per la diagnosi di diabete. In: opinioni a confronto. *Il Diabete* 2011; 2:55-62
20. Cowie C, Rust K, Byrd-Holt DD, Gregg E, Ford E, Geiss LS, Bainbridge KE, Fradkin JE. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1c criteria in the US population in 1988-2006. *Diabetes Care* 2010; 33:562-68
21. Schwarz PEH, Li J, Lindstrom J, Tuomilehto J. Tools for predicting the risk of type 2 diabetes in daily practice. *Horm Met Res* 2009;41:86-97
22. Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003;26:725-31
23. Schwarz PEH, Li J, Reimann M, Shutte AE, Bergman A, Hanefeld M, et al. The Finnish Diabetes Risk Score is associated with insulin resistance and progression towards type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:920-26
24. Silventoinen K, Pankov J, Lindstrom J, Jousilahti P, Tuomilehto J. The validity of the Finnish diabetes risk score for the prediction of the incidence of coronary heart disease and stroke and total mortality. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12:451-58
25. Li J, Bergmann A, Reinan M, Bornstein SR, Schwarz PEH. A more simplified Finnish diabetes risk score for opportunistic screening of undiagnosed type 2 diabetes in a German population with a family history of the metabolic syndrome. *Horm Metab Res* 2009; 41:98-103
26. Franciosi M, De Berardis G, Rossi MC, Sacco M, Belfiglio M, Pellegrini M, Tognoni G et al. Use of the Diabetes Risk Score for opportunistic screening of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance: the IGLOO (impaired glucose tolerance and long term outcomes observational) study. *Diabetes Care* 2005;28(5):187-194
27. Schwarz PEH, Lindstrom J, Kissimova-Scarbeck, K, Szybinski Z, Barengo NC, Peltonen M et al. The European perspective of type 2 diabetes prevention: diabetes in Europe- prevention using lifestyle, physical activity and nutritional intervention (DE-PLAN) project. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116:167-172
28. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi, Berglund G et al. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:2220-32
29. Khan R, Alperin P, Borch-Johnsen K, Buse J, Feigelman J, Gregg E, Holman R, Kiekman S, Stern M, Tuomilehto J, Wareham NJ. Age at initiation of screening to detect type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2010;375:1365-74

Revisione degli studi di prevenzione del diabete tipo 2

Dieta

Il continuo aumento dell'incidenza del diabete tipo 2 (DM2) e la complessità della malattia con le sue complicanze sia a livello microangiopatico che macroangiopatico fanno sì che si debba cercare di mettere in atto una prevenzione primaria della malattia stessa. Gli studi di intervento effettuati in questi anni supportano scientificamente questa possibilità almeno nei soggetti a rischio.

Studi di intervento negli individui a rischio

Negli ultimi anni numerosi studi di intervento sono stati effettuati in popolazioni a rischio per il DM2, individui con ridotta tolleranza al glucosio (IGT) e/o alterata glicemia a digiuno (IFG), donne con diabete gestazionale, obesi con forte familiarità per DM2, e tutti hanno concordemente dimostrato che è possibile prevenire il DM2 o, almeno, ritardare la comparsa della malattia^[1,2]. Questi studi sono stati effettuati in diverse aree geografiche (Stati Uniti, Europa, Australia, Nuova Zelanda, Cina, Giappone) utilizzando interventi sia non farmacologici che farmacologici. Per quanto riguarda i primi, molto recentemente si sono affermati, sulla base degli evidenti benefici mostrati, quelli basati sulle modifiche dello stile di vita nel suo complesso (dieta + attività fisica), anche se precedentemente un certo numero di studi era stato effettuato con il solo intervento dietetico.

In questa revisione della letteratura si prenderanno in esame dapprima gli studi basati soltanto sull'intervento dietetico; successivamente, saranno esaminati gli studi basati sull'intervento sullo stile di vita nel suo complesso cercando di enucleare l'effetto della dieta.

Dieta

Nella tabella 4.1 sono riportati i principali studi che hanno valutato gli effetti del solo intervento dietetico^[1,3,4,9]. Lo studio più importante, anche perché effettuato con una numerosità adeguata (577 individui con IGT), è quello cinese (Pan et al, 4), dove con una dieta ipocalorica bilanciata si è avuta una riduzione significativa dell'incidenza di diabete del 36%. Anche negli altri studi l'intervento dietetico ha determinato effetti positivi sull'obiettivo considerato (incidenza di diabete o riduzione della glicemia 2 ore dopo il carico orale di glucosio) anche se non sempre è stata raggiunta la significatività statistica per la scarsa numerosità del campione. Considerando i 3 lavori che avevano come obiettivo primario l'incidenza di diabete^[4,7,9], l'effetto complessivo è stato una riduzione significativa dell'incidenza del DM2 del 33 % come evidenziato dalla metanalisi effettuata su tali studi^[1].

La tipologia dell'intervento dietetico attuato in questi studi è stata piuttosto differente: dieta ipocalorica bilanciata o focalizzata su un aspetto specifico come riduzione dei grassi, riduzione dell'apporto calorico a sera oppure dieta senza restrizione calorica ridotta in grassi o bilanciata. Pertanto, dall'analisi dei diversi studi è difficile, se non impossibile, dire quale intervento sia risultato migliore, anche se la restrizione calorica ottenuta con una dieta equilibrata sembra essere stata nel complesso la strategia più efficace.

Dieta + esercizio fisico

Le abitudini alimentari sono solo una delle componenti dello stile di vita. L'attività fisica sicura-

Tabella 4.1 – Studi per la prevenzione del diabete tipo 2 in individui a rischio effettuati con il solo intervento dietetico.

Studio	Popolazione	Tipo di studio	Durata	Valutazioni	Intervento	Outcome
Jarrett, 1979 (ref. 9)	200 uomini con IGT	Osservazionale	5 anni	OGTT	Diete a basso contenuto in carboidrati, in particolare saccarosio vs fenformina 50 mg	Riduzione non significativa del rischio di diabete del 25%
Pan, 1997 (ref. 4)	577 Cinesi con IGT	RCT	6 anni	OGTT	Dieta ipocalorica bilanciata vs trattamento standard	Riduzione significativa del rischio di diabete del 35%
Swinburn, 2001 (ref. 5)	136 Neozelandesi con IGT	RCT	1 anno	Glicemia 2 ore dopo carico	Dieta isoenergetica ridotta in grassi vs trattamento standard	Riduzione significativa della glicemia 2 ore dopo carico
Watanabe, 2003 (ref. 6)	173 Giapponesi ad alto rischio di diabete	RCT	1 anno	Glicemia 2 ore dopo carico	Riduzione apporto calorico serale vs dieta di controllo	Riduzione significativa della glicemia 2 ore dopo carico
Wein, 1999 (ref. 7)	200 Donne con pregresso diabete gestazionale e IGT	RCT	4 anni	OGTT	Dieta bilanciata senza restrizione calorica vs trattamento standard	Riduzione della glicemia 2 ore dopo carico non significativa ma riduzione significativa dell'incidenza (37%)
Wing, 1998 (ref. 8)	154 Obesi con un genitore affetto da diabete tipo 2	RCT	2 anni	OGTT	Dieta povera in calorie e grassi vs trattamento standard	Riduzione significativa della glicemia 2 ore dopo carico

RCT= Trial randomizzato, controllato; OGTT= Test da carico orale di glucosio

mente rappresenta l'altra componente essenziale e, dal momento che ambedue sono importanti fattori di rischio per il DM2, è presumibile che la strategia più idonea per ottenere il migliore risultato in termini di prevenzione debba basarsi su entrambe. Tutti gli studi effettuati con un intervento più o meno intensivo sullo stile di vita nel suo complesso (dieta + aumento dell'attività fisica) hanno mostrato, con una consistenza impressionante, una riduzione del rischio di diabete, che, nel complesso, è del 50%^[1]. Analisi successive degli studi più importanti e di più ampia numerosità (DPP, DPS)^[10,11], dimostrano abbastanza chiaramente che ciascuna componente dell'intervento - aumento dell'attività fisica, riduzione ponderale, qualità dell'intervento dietetico - rappresenta un fattore indipendentemente associato alla riduzione del rischio di DM2^[12,13]. Infine, due di questi studi hanno chiaramente dimostrato che gli effetti benefici dell'intervento sullo stile di vita si mantengono anche dopo la fine dell'intervento stesso: riduzione del rischio di diabete post-intervento del 36% nello studio finlandese e del 43% in quello cinese^[14,15].

Tipo di dieta utilizzata negli studi di prevenzione

Il tipo di intervento dietetico utilizzato nei diversi studi di prevenzione è stato abbastanza differente. Negli studi di numerosità adeguata e con i risultati più evidenti, le caratteristiche principali della dieta sono state:

- moderata restrizione calorica con l'obiettivo di raggiungere un decremento ponderale del 5-7%
- riduzione dei grassi totali (<30% nello studio DPS o <28% nel DPP)
- riduzione dei grassi saturi (<10% delle calorie totali nello studio finlandese)
- aumento delle fibre vegetali (con aumento di legumi, vegetali, frutta, cereali integrali).

In particolare, il DPS, lo studio in cui l'intervento dietetico è stato meglio caratterizzato, ha dimostrato che sia la riduzione dei grassi della dieta che l'aumento del contenuto in fibre si associano significativamente ed indipendentemente da altri fattori ad un maggiore decremento ponderale e ad una riduzione significativa della progressione ver-

so il diabete^[13]. Quindi, per quanto riguarda la prevenzione del DM2, il tipo di dieta da raccomandare deve essere quello delineato precedentemente. Inoltre, questo tipo di dieta è anche quello che, sia in studi trasversali che prospettici, si associa ad un minor rischio di diabete^[16,17] ed induce effetti positivi anche su obiettivi intermedi, quale l'insulino resistenza^[18,19].

Popolazione generale

Non sono attualmente disponibili studi di intervento per la prevenzione del diabete nella po-

polazione generale. Tuttavia, dati provenienti da un ampio studio prospettico di popolazione dimostrano che l'incidenza di diabete è inversamente associata al numero di obiettivi comportamentali raggiunti (IMC < 25 kg/m², apporto di grassi <30% delle calorie totali, grassi saturi <10% dell'apporto energetico, consumo di fibre ≥ 15g/1000 kcal, attività fisica >4 ore/settimana) e che ciascuno di questi obiettivi è importante nel ridurre il rischio di diabete^[20]. Pertanto, sembra che interventi tesi al raggiungimento di questi obiettivi potrebbero essere efficaci anche nella popolazione generale, caratterizzata da un rischio non elevato di diabete.

Messaggi chiave

- L'intervento dietetico riduce il rischio di DM2 del 33 % nella popolazione a rischio. L'intervento combinato sullo stile di vita (dieta + attività fisica) è ancora più efficace inducendo una riduzione di circa il 50% nella popolazione a rischio.
- Le caratteristiche principali dell'intervento dietetico per la prevenzione del DM2 nella popolazione a rischio devono essere: moderata restrizione calorica (con l'obiettivo di una riduzione ponderale del 5-7%), consumo totale di grassi <30% delle calorie totali, grassi saturi <10% delle calorie totali, fibre ≥15g/1000 calorie.
- Un intervento sullo stile di vita (dieta + attività fisica) potrebbe indurre risultati simili anche nella popolazione generale.

Bibliografia

1. Gillies CL et al. "Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis". *BMJ* 2007; 10 : 299-334
2. Yamaoka K et al. "Efficacy of lifestyle education to prevent type 2 diabetes". *Diabetes Care* 28 2005; 2780-2786,
3. Suzanne GM et al. "An integrative literature review of lifestyle interventions for the prevention of type 2 diabetes mellitus". *Journal of Clinical Nursing* 17;2008: 2243-2256
4. Pan X et al. "Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance". *Diabetes Care* 1997;20: 537-544
5. Swinburn BA et al. "Long-term (5 years) effects of a reduced-fat diet intervention in individuals with glucose intolerance". *Diabetes Care* 2001;24: 619-624
6. Watanabe M et al. "Randomized controlled trial of a new dietary education program to prevent type 2 diabetes in a high-risk group of Japanese male workers". *Diabetes Care* 2003; 26 : 3209-3214
7. Wein P et al. "A trial of simple versus intensified dietary modification for prevention of progression to diabetes mellitus in women with impaired glucose tolerance". *Australia and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999;39 : 162-166
8. Wing RR et al. "Lifestyle intervention in overweight individuals with a family history of diabetes". *Diabetes Care* 1998; 21 : 350-359
9. Jarrett RJ, Keen H, Fuller JH, McCartney M. "Worsening to diabetes in men with impaired glucose tolerance ("borderline diabetes")". *Diabetologia* 1979; 16(1):25-30
10. The Diabetes Prevention Program Research Group. "Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin". *N Engl J Med* 2002;346 : 393-403
11. Tuomilehto J et al. "Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance". *N Engl J Med* 2001; 344 : 1343-1350
12. Hamman RF et al. "Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes". *Diabetes Care* 2006;29 : 2102-2107
13. Lindstrom J et al. "High-fibre, low-fat diet predicts long-term weight loss and decreased type 2 diabetes risk: the Finnish Diabetes Prevention Study". *Diabetologia* 2006;49 : 912-920
14. Lindstrom J et al. "Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study". *Lancet* 2006;368 :1673-79
15. Li G et al. "The long-term effect of lifestyle intervention to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study". *Lancet* 2008;371 : 1783-89
16. Fung TT et al. "A prospective study of overall diet quality and risk of type 2 diabetes in women". *Diabetes Care* 2007;30 : 1753-1757
17. van Dam RM et al. "Dietary patterns and risk for type 2 diabetes mellitus in U.S. men". *Ann Intern Med* 2002;136 :201-209
18. Riserus U et al. "Dietary fats and prevention of type 2 diabetes". *Progress in Lipid Research* 2009;48 :44-51
19. Vessby B et al. "Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and woman: The KANWU study". *Diabetologia* 2001;44 :312-319
20. Simmons RK et al. "How much might achievement of diabetes prevention behaviour goals reduce the incidence of diabetes if implemented at the population level?". *Diabetologia* 2006; 49 :905-911

Attività fisica

Introduzione

L'associazione tra sedentarietà, obesità ed incidenza di diabete mellito di tipo 2 (DM2) è evidente nei paesi industrializzati e ancor di più in quei paesi dove si sta assistendo ad una "occidentalizzazione" dello stile di vita. L'eccessivo accumulo di tessuto adiposo, specie a livello addomino-viscerale, è strettamente correlato con la presenza di insulino-resistenza e d'altra parte sono ben noti gli effetti negativi dell'inattività fisica sull'utilizzo dei substrati energetici, sulla sensibilità insulinica e sulla composizione corporea. La combinazione di un'alterata secrezione beta cellulare in soggetti geneticamente predisposti con una condizione di insulino-resistenza determina il progressivo sviluppo dell'iperglicemia. È perciò fortemente desiderabile che interventi miranti a contrastare l'obesità e ad incrementare l'attività fisica (il cosiddetto stile di vita) possano ridurre l'incidenza di diabete e rientrare quindi nelle strategie di prevenzione primaria nei soggetti a rischio. In questo capitolo vengono presentate le principali evidenze che supportano l'ipotesi del ruolo protettivo dell'attività fisica nei confronti dello sviluppo di diabete di tipo 2^[1-4].

Studi osservazionali

A partire dagli inizi degli anni '90 numerosi studi di coorte hanno dimostrato che l'incremento di attività fisica in soggetti a rischio riduce l'incidenza di DM2^[5-9]; nella tabella 4.2 sono riportate le caratteristiche dei principali studi osservazionali longitudinali. Due studi prospettici hanno cor-

relato lo svolgimento di vari livelli di intensità di attività fisica regolare (da una a numerose volte la settimana) ad una significativa riduzione dell'incidenza di diabete a medio-lungo termine (5 e 14 anni), sia negli uomini che nelle donne^[5,6]. Già in queste segnalazioni veniva registrato un effetto dose-risposta più evidente nelle persone a maggior rischio di sviluppo di DM2. Ad esempio, nel Physician Healthy Study il rischio di sviluppare il diabete valutato in un follow-up di 5 anni in 21.271 medici maschi di età compresa tra 40 e 84 anni, era inversamente correlato alla frequenza dell'esercizio fisico (rischio relativo aggiustato per età: da 0.77 per una seduta/settimana a 0.58 per cinque o più sedute/settimana) ed era particolarmente pronunciato nei soggetti sovrappeso^[5]. Ulteriori conferme sono giunte da un altro poderoso studio prospettico, il Nurses' Health Study, che ha valutato il rischio di diabete in 70.102 donne (suddivise in quintili relativi al livello di attività fisica svolta, MET/settimana) per un follow-up di 8/16 anni (1980-1996)^[7,8]. La riduzione registrata era significativa già per livelli moderati di attività fisica e comunque l'effetto era proporzionale al livello di attività fisica totale. Nelle donne più attive, che avevano una quantità di attività fisica >21.7 MET ore/settimana, la riduzione del rischio era maggiore del 60%^[7]. Laddove il livello di attività fisica è stato categorizzato, la maggior parte degli studi riporta una relazione dose-risposta tra l'ammontare dell'attività fisica (sia in termini di frequenza che di entità del dispendio energetico) e la riduzione del rischio di diabete. Tale effetto rimane anche dopo l'aggiustamento per BMI ma

è tanto più marcato quanto maggiore è l'intensità del lavoro^[3]. Una recente revisione della letteratura ha analizzato i dati pubblicati sulla correlazione tra rischio di DM2 e attività fisica di moderata intensità, più facile da proporre da parte del medico e da accettare da parte del paziente^[10]. Su un totale di 10 studi prospettici analizzati nella metanalisi (301.221 soggetti; 9367 casi di diabete) si osserva una significativa correlazione inversa tra attività fisica di moderata intensità e rischio di DM2. Le persone con una attività fisica moderata regolare (3-6 MET) hanno una riduzione di circa il 30% del rischio di DM2; nel caso specifico del cammino veloce ma anche con altri tipi di esercizio fisico di moderata intensità come il golf, la bicicletta a <16 km/h e il giardinaggio. Questa associazione riguarda entrambi i sessi, si riscontra tanto negli USA quanto in Europa e resta significativa anche dopo aggiustamento per indice di massa corporea (IMC) (riduzione del 17%). Altri studi epidemiologici hanno confermato la riduzione del rischio di DM2 in popolazioni particolari quali gli anziani^[11] ed in etnie specifiche quali gli indiani d'America^[12] o in donne americane afro ispaniche^[13].

Nonostante i limiti degli studi prospettici (mancata valutazione di altri fattori di rischio, eterogeneità delle popolazioni studiate, dimensioni variabili e a volte limitate dei campioni, differenti modalità di raccolta e di definizione dell'attività fisica) tutte le osservazioni concordano nell'attribuire (nella popolazione generale ma in maniera più accentuata in popolazioni a rischio) all'attività fisica regolare anche di moderata intensità (quale il cammino veloce), effetto protettivo rispetto allo sviluppo di DM2 indipendentemente dal peso.

Studi d'intervento

La maggior parte degli studi che hanno valutato l'efficacia di interventi sullo stile di vita nella prevenzione primaria del DM2, è stato incluso l'esercizio fisico. Nella quasi totalità dei casi si è trattato di un intervento complessivo sullo stile di vita (dieta, esercizio fisico e la loro associazione) e quindi non sempre può essere possibile trarre conclusioni definitive sull'efficacia dell'esercizio fisico per sé. Le conclusioni degli studi hanno rilevanza diversa in relazione alla popolazione studiata, alla

tipologia di intervento somministrato e al fatto che si tratti di trial randomizzati controllati o meno. Gli strumenti (questionari o diari) per misurare i comportamenti relativi all'attività fisica possono condurre a risultati meno precisi (soggettivi) della rilevazione di obiettivi oggettivi quali il calo di peso. Gli studi d'intervento analizzati sono *downstream*, cioè diretti verso soggetti a rischio, come quelli con ridotta tolleranza ai carboidrati (IGT), alterata glicemia a digiuno (IFG), ma anche con sovrappeso/obesità, familiarità per diabete, sindrome metabolica, precedente diabete gestazionale, etnie a rischio (afro-americani, ispano-americani, nativi, asio-americani). Accanto all'incidenza di DM2 alcuni studi hanno considerato outcome diversi, quali lo sviluppo di IGT, IFG (quando la popolazione studiata non era selezionata in base alla diagnosi di intolleranza glucidica) e in osservazioni più recenti (studi di follow up) la mortalità e lo sviluppo di complicanze.

Nella tabella 4.2 sono riportate le caratteristiche dei principali studi randomizzati controllati ad oggi pubblicati. Solo due lavori erano disegnati con quattro bracci separati (controllo, dieta, esercizio, dieta+esercizio fisico)^[14,15]; viceversa, quasi tutti i trials includevano l'intervento combinato dieta+esercizio fisico. In alcuni studi^[16,17] è stato previsto anche un braccio d'intervento farmacologico; tre lavori^[18-20] hanno studiato esclusivamente l'intervento sull'attività fisica. Di questi, però, uno^[18] non è pubblicato in lingua inglese^[2]. Nei grandi trials dove si è valutato l'effetto combinato di esercizio e dieta è però possibile estrapolare dati relativi all'efficacia dell'attività fisica laddove l'obiettivo relativo al calo ponderale non è stato raggiunto. La tipologia degli interventi relativi all'esercizio fisico differisce tra i diversi studi. Pur trattandosi quasi esclusivamente di programmi miranti ad aumentare l'attività aerobica, in alcuni sono state promosse attività come camminare, correre, andare in bicicletta, fare lavori domestici per almeno 150 minuti/settimana^[14,17,21-23]; in altri è stato svolto un programma di esercizio fisico controllato e supervisionato che differiva in intensità e modalità nei vari studi^[15,24,25]. In due studi, accanto all'attività aerobica, i soggetti sono stati addestrati ad eseguire anche attività contro resistenza^[19,24]. Con la sola eccezione di un lavoro^[23] il gruppo di

Tabella 4.2 – Principali caratteristiche degli studi osservazionali longitudinali relativi all'efficacia dell'attività fisica nella prevenzione primaria del DM2.

Studio	Soggetti/casi (n°, età)	Popolazione	Durata dell'osservazione (aa)	Metodi di valutazione del livello di attività fisica svolta	Risultati principali relativi al rischio di sviluppare diabete
Helmrich, 1991 (ref. 6)	5990/202 Maschi, 39-55 anni	USA (University of Pennsylvania)	14	Dispendio energetico settimanale in attività diverse (da <500cal/sett a >3500cal/sett)	Ogni incremento di 500cal/sett si osserva una riduzione del 6% del rischio (aggiustato per età); un dispendio ≥ 3500 cal è associato ad una riduzione del rischio di circa il 50%.
Manson, 1992 (ref. 5)	21271/285 Maschi, 40-84 anni	USA (Physicians' Health Study)	5	Sedute di esercizio fisico vigoroso (0,1, 2,3,4,5,>5 sett)	Un esercizio vigoroso svolto 1 o più volte settimana è associato ad una riduzione del rischio rispetto a chi non svolge alcun esercizio (RR=0.71 [0.56-0.91]).
Hu, 1999 (ref.7)	70102/1419 Femmine, 40-65 anni	USA (Nurses' Health Study)	8	Dispendio energetico settimanale suddiviso in quintili MET-ore/sett (0-2, 2.1-4.6, 4.7-10.4, 10.5-21.7)	Il quartile più alto di dispendio energetico si associa ad una riduzione significativa del rischio rispetto al quartile più basso (RR 0.74 [0.62, 0.89]).
Hu, 2001 (ref.8)	84941/3300 Femmine, 40-65 anni	USA (Nurses' Health Study)	16	Ore di esercizio / settimana (<0.5, 0.5-1.9, 2-3.9, 4-6.9, >7ore/sett)	7 o più ore/sett di esercizio si associano ad un rischio significativamente ridotto rispetto a 1/2ora o meno/sett (RR 0.48 [0.38 0.61]).
Meisenger, 2005 (ref.9)	4069/145 maschi 4034/82 femmine 24-74 anni	Germany (MONICA/KORA Ausburg Cohort Study)	7.4	Pratica di esercizio sportivo regolare (<1h, ≥ 1 h/sett)	La pratica regolare di sport ≥ 1 h/sett è associata ad un rischio ridotto nelle donne (HR=0.24 [0.06, 0.98]) ma non negli uomini (HR=0.83 [0.50 1.83]).

controllo riceveva le abituali raccomandazioni relative all'incremento dell'attività fisica e dietetiche miranti ad ottenere il calo ponderale. Nello studio eseguito nella città di Da Qing, 577 soggetti con IGT sono stati randomizzati in tre bracci di confronto tra dieta, esercizio, dieta+esercizio della durata per una durata di 6 anni^[14] ottenendo una riduzione del rischio di diabete del 40-50% in tutti e tre i bracci senza differenze significative rispetto al braccio di controllo. Nei pazienti che non perdevano peso si raggiungeva comunque una riduzione del 46% del rischio di sviluppare DM2. Un limite nel disegno dello studio ha riguardato l'attività fisica (espressa in unità giornaliere, cioè 30

minuti al giorno di passeggio, oppure 20 minuti di passeggio veloce, oppure 10 minuti di corsa o 5 minuti di nuoto) che era significativamente più alta all'ingresso nel gruppo dieta+esercizio rispetto al gruppo di controllo; d'altra parte il mantenimento di un risultato positivo anche per modesti incrementi dell'esercizio potrebbe indicare un forte impatto dello stesso sul rischio. Nel lavoro di follow up pubblicato nel 2008^[26] si conferma l'effetto protettivo anche a lungo termine dello stile di vita (riduzione del 43% del rischio a 20 anni di distanza), ma non viene riscontrata differenza significativa in termini di eventi cardiovascolari e mortalità tra gruppo di controllo e d'intervento.

Lo studio non aveva però una potenza adeguata per valutare questo tipo di esito. I due grandi studi d'intervento che hanno dimostrato l'efficacia di un intervento sullo stile di vita che includesse anche l'attuazione di un programma strutturato di esercizio fisico, sono stati il Diabetes Prevention Study^[25] ed il Diabetes Prevention Program^[24]. Nel DPS 522 soggetti con IGT (età compresa tra 40 e 65 anni, IMC > 25kg/m²) sono stati randomizzati ad un intervento intensivo che aveva questi obiettivi:

- riduzione del peso >5% ,
- apporto di grasso totale <30 % Energia totale,
- apporto di grassi saturi <10 % Energia totale,
- apporto di fibre >15g/1000 kcal,
- esercizio fisico aerobico moderato-vigorous >30min/die.

I soggetti randomizzati nel braccio d'intervento hanno partecipato a sedute individuali di educazione nutrizionale e ad incontri di addestramento di esercizio aerobico personalizzato volto ad aumentare la capacità cardiorespiratoria.

Inoltre, sono stati organizzati incontri di addestramento supervisionato, progressivo di attività contro resistenza. Lo studio, iniziato nel 1993 è stato interrotto nel 2000 poichè l'incidenza di DM2 nel gruppo di intervento è risultato significativamente inferiore a quella del gruppo d'intervento (riduzione complessiva del rischio del 58%). In questo studio non è stato valutato separatamente l'effetto dell'esercizio fisico, ma in coloro che non raggiungevano una perdita di peso del 5% (che era uno degli obiettivi) il fatto di mantenere un'attività complessiva superiore alle 4 ore di esercizio alla settimana ha ridotto comunque il rischio dell'80%. Nel DPS è stato registrato un effetto dose risposta dell'esercizio sulla riduzione del rischio di diabete per diverse intensità di attività fisica (da lieve a intensa). In un follow-up esteso da 3.2 a 4.1 anni, in 487 pazienti sono stati registrati 107 nuovi casi di DM2^[27]: il rischio di sviluppare diabete è risultato del 44 % inferiore nei soggetti che hanno incrementato rispetto al basale il livello di attività moderata-intensa (≥ 2.5 ore/settimana; n= 265/487) rispetto a i sedentari (< 1 ora/settimana; n= 97/487) indipendentemente da fattori dietetici e IMC. Nel follow-up del DPS^[19] la riduzione del rischio si è mantenuta (36%). Il

DPP (studio americano, 3234 soggetti obesi con IFG e IGT, IMC medio di 34 kg/m², età media di 51 anni) ha messo a confronto l'efficacia di un intervento sullo stile di vita (dieta+esercizio) e di uno farmacologico (metformina) nel raggiungere un calo del peso corporeo del 7% ed aumentare il dispendio energetico di 700 Kcal/sett (cammino a passo svelto per 150 minuti/settimana). In 3 anni, la riduzione dell'incidenza del DM2 nel gruppo trattato mediante il cambiamento dello stile di vita è stata del 58%, mentre la riduzione dell'incidenza di diabete ottenuta con la metformina è stata del 31%^[17]. Anche nel DPP questi risultati sono stati ottenuti grazie all'utilizzo di metodologie strutturate e standardizzate che hanno utilizzato personale specializzato, colloqui, obiettivi e percorsi individualizzati, strategie di rinforzo per il mantenimento a lungo termine sia individuali che di gruppo. Il raggiungimento dei 150 min/settimana di attività aerobica è stato sostanzialmente ed indipendentemente in grado di ridurre lo sviluppo di DM2 anche in chi non aveva raggiunto l'obiettivo della perdita di peso (44% di riduzione del rischio a fronte di una perdita di solo 2.9 kg di peso): questo andrebbe ad indicare un effetto indipendente dell'attività fisica. Nel follow up del DPP, (a 10 anni) l'incidenza di diabete si è mantenuta ridotta del 34% nel gruppo di intervento con lo stile di vita e del 18% nel gruppo trattato con metformina rispetto al gruppo di controllo; complessivamente, la diagnosi di diabete è ritardata di 4 anni nel gruppo di intervento con lo stile di vita e di 2 anni nel gruppo trattato con metformina^[28]. Altri studi randomizzati hanno confermato che interventi sullo stile di vita che includano un incremento dell'esercizio di moderata intensità sono in grado di determinare una significativa riduzione dell'incidenza di diabete (dal 28 al 63%)^[3] in diverse popolazioni ed in diversi setting^[21-23]. L'effetto è stato superiore laddove è stata ottenuta una maggiore riduzione del peso corporeo, anche se numerosi dati sostengono un effetto indipendente dell'esercizio. Anche nell'IDPP si è ottenuta una riduzione del 28.5% dell'incidenza di diabete senza perdita di peso o variazione della circonferenza vita^[17]. Un recente studio randomizzato ha dimostrato in 87 soggetti con IGT l'efficacia sulla glicemia a due ore dal carico e sulla glicemia a

Tabella 4.3 – Principali caratteristiche dei RCT che includevano un intervento sull'esercizio fisico nella prevenzione primaria del DM2.

Studio	Soggetti (n°, criteri inclusione)	Popolazione	Durata (anni)	Intervento (+gruppo controllo)	RR (intervallo confidenza) incidenza del DM2
Da Qing, 1997 ^[14]	577 IGT >25 anni	Cina	6	1. Dieta 2. Esercizio 3. Dieta + esercizio	0.53 [0.34- 0.82]
Wing, 1998 ^[15]	154, 40-50 anni Soprappeso (30- 100% del peso corporeo ideale) Familiarità per DMT2	USA	2	1. Dieta 2. Esercizio 3. Dieta + esercizio	2.00 [0.54-7.43]
DPS, 2001 ^[24]	522 IGT BMI>25kg/m2	Finlandia	3,2	Dieta ed esercizio (aerobico e contro resistenza)	0.42 [0.34-0.52]
DPP, 2002 ^[16]	3234 IGT >25aa	USA (54% caucasici)	2.8	1. Dieta ed esercizio 2. Metformina	0.42 [0.34-0.52]
Tao, 2004 ^[18]	60 IGT 34-65 anni	Cina	2.58	Esercizio	0.30 [0.10-0.93]
Oldroyd, 2005 ^[23]	54 IGT 24-75 anni	UK	2	Dieta+ esercizio	0.8 [0.35-1.82]
Kosaka, 2005 ^[21]	458 IGT Maschi 30-70 anni	Giappone	4	Dieta + esercizio	0.30 [0.09-0.98]
IDPP, 2006 ^[17]	531 IGT	India	2.5	1. Dieta + esercizio 2. Metformina 3. Metformina + dieta+esercizio	0.62 [0.42-0.92]
Bo, 2007 ^[22]	375 Sindrome metabolica 45-64 anni	Italia	1	Dieta + esercizio	0.29 [0.1-0.85]
Yates, 2009 ^[20]	87 IGT, BMI>25%	UK	1	Esercizio (cammino) con conta passi	Riduzione glicemia digiuno 2hcarico p= 0.028 p=0.004

In neretto gli studi dove esiste una valutazione specifica dell'intervento su esercizio fisico; negli altri casi RR è riferito all'effetto combinato di esercizio + dieta; *non riportato in lingua inglese

digiuno di un programma educativo (PREPARE) per promuovere il cammino con o senza l'ausilio di un podometro^[20]. Questo studio sembra indicare la possibilità di realizzare interventi efficaci abbastanza semplici e comunque riproducibili in diversi setting assistenziali soprattutto se vengono utiliz-

zati strumenti quali un conta passi. Anche se i dati riguardanti esclusivamente l'efficacia dell'esercizio fisico sono limitati e, quindi, le valutazioni quantitative non possono essere molto robuste (da 0.49, 95% 0.32-0.74 a 0.59, 95% CI 0.37-0.92) (2,4), tutte gli studi convergono nel confermare l'effica-

cia dell'esercizio fisico per sé con un'unica eccezione^[15]. Lo studio di Wing infatti non ha rilevato alcun effetto positivo dell'esercizio nel ridurre il rischio di DM2. Tuttavia, tale studio presentava una forte limitazione metodologica nella selezione dei soggetti, già fisicamente molto attivi nel gruppo di intervento all'inizio dello studio stesso. Nel DPP e del DPS il successo è dipeso dal notevole investimento in risorse e dall'integrazione in un team di varie competenze (nutrizionale, diabetologica, psicologica). L'osservazione principale a questi studi risiede nella questione se tale tipo di intervento sia proponibile e sostenibile su vasta scala: d'altra parte le stime economiche del rapporto beneficio/costo del DPP hanno confermato che, malgrado lo sforzo economico e organizzati-

vo, l'intervento sullo stile di vita è risultato cost-effective anche a distanza dalla conclusione dello studio^[29]. Per definire l'impatto concreto degli interventi sullo stile di vita e superare i dubbi sulla trasferibilità di interventi educativi strutturati particolarmente complessi quali quelli del DPS e del DPP, sono necessari studi di implementazione "real world" che utilizzino i modelli proposti dai grandi trial sperimentandoli in realtà cliniche. Uno studio recente (BDPPI) ha dimostrato in 122 soggetti con IGT o IFG l'efficacia di un programma di attività fisica a basso costo (a domicilio o supervisionato) che comprendesse oltre che un allenamento aerobico anche attività contro resistenza nel ridurre glicemia basale e a due ore dopo il carico^[19].

Messaggi chiave

- Nei soggetti con IGT una modifica dello stile di vita che includa un'attività fisica aerobica di moderata intensità e della durata di almeno 20-30 minuti al giorno o 150 minuti/settimana riduce di circa il 60% l'incidenza del diabete mellito tipo 2.
- L'efficacia dell'esercizio fisico nella prevenzione del diabete nei soggetti a rischio è, almeno in parte, indipendente dalla perdita di peso ed è dose dipendente.
- L'inserimento di esercizio fisico contro resistenza in alcuni soggetti può migliorare l'efficacia di interventi sullo stile di vita nel miglioramento della tolleranza glucidica.

Bibliografia

1. Yamaoka K, Tango T. Efficacy of Lifestyle Education to Prevent Type 2 Diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2005; 28:2780-2786.
2. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT, Khunti K. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;334(7588):299-303
3. Gill Physical Activity and prevention of Type 2 diabetes mellitus *Sports Med* 2008; 38 (10): 807-824
4. Orozco LJ, Buchleitner AM, Gimenez-Perez G, Roqué i Figuls M, Richter B, Mauricio D. Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus (Review). *The Cochrane Library*, 2009; Issue 2
5. Manson JE, Nathan DM, Krolewski AS, Stampfer MJ, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of exercise and incidence of diabetes among U.S. male physicians. *JAMA* 1992;268(1):63-7.
6. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS Jr. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 1991;325:147-52.
7. Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Speizer FE, Manson. Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *JAMA*. 1999;282(15):1433-9.
8. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC. Diet, lifestyle and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *New Engl J Med* 2001;345:790-7.
9. Meisinger C, Löwel H, Thorand B, Döring A. Leisure time physical activity and the risk of type 2 diabetes in men and women from the general population. The MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Diabetologia*. 2005;48(1):27-34.
10. Jeon CY, Lokken RP, Hu FB, van Dam RM. Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2007;30(3):744-52.
11. Mozaffarian D, Kamineni A, Carnethon M, Djoussé L, Mukamal KJ, Siscovick D. Lifestyle risk factors and new-onset diabetes mellitus in older adults: the cardiovascular health study. *Arch Intern Med* 2009; 169(8):798-807.
12. Fretts AM, Howard BV, Kriska AM, Smith NL, Lumley T, Lee ET, Russell M. Physical activity and incident diabetes in American Indians: the Strong Heart Study. *Siscovick D. Am J Epidemiol*. 2009;170(5):632-9.
13. Krishnan S, Rosenberg L, Palmer JR. Physical activity and television watching in relation to risk of type 2 diabetes: the Black Women's Health Study. *Am J Epidemiol*. 2009;169(4):428-34.
14. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV. Effects of

- diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20(4):537-44.
15. Wing RR, Venditti E, Jakicic JM, Polley BA, Lang W. Lifestyle intervention in overweight individuals with a family history of diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21(3):350-9.
 16. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403.
 17. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006; 49: 289-297.
 18. Tao LL, Deng YB, Fan XB, Bao QD. Effect of exercise training in patients with impaired glucose tolerance. *Zhongguo Linchuang Kangfu* 2004;8:2912-3
 19. Payne WR, Walsh KJ, Harvey JT, Livy MF, McKenzie KJ, Donaldson A, Atkinson MG, Keogh JB, Moss RS, Dunstan DW, Hubbard WA. Effect of a low-resource-intensive lifestyle modification program incorporating gymnasium-based and home-based resistance training on type 2 diabetes risk in Australian adults. *Diabetes Care* 2008;31(12):2244-50.
 20. Yates T, Davies M, Gorely T, Bull F, Khunti K. Effectiveness of a pragmatic education program designed to promote walking activity in individuals with impaired glucose tolerance: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2009;32(8):1404-10.
 21. Kosaka K, Noda M, Kuzuya T: Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. Toranomom study *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 67:152-162.
 22. Bo S, Ciccone G, Baldi C, Benini L, Dusio F, Forastiere G, Lucia C, Nuti C, Durazzo M, Cassader M, Gentile L, Pagano G. Effectiveness of a lifestyle intervention on metabolic syndrome. A randomized controlled trial. *J Gen Intern Med*. 2007 22(12):1695-703.
 23. Oldroyd JC, Unwin NC, White M, Mathers JC, Alberti KG. Randomised controlled trial evaluating lifestyle interventions in people with impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;72(2):117-27.
 24. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1343-1350.
 25. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Physical Activity in the Prevention of Type 2 Diabetes. The Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes* 2005; 54:158-165.
 26. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, Li H, Li H, Jiang Y, An Y, The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008; 371:1783-1789.
 27. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006; 368:1673-1679
 28. Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009; 374:1677-86
 29. Herman WH, Hoerger TJ, Brandle M, Hicks K, Sorensen S, Zhang P, Hamman RF, Ackermann RT, Engelgau MM, Ratner RE; Diabetes Prevention Program Research Group. The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. *Ann Intern Med*. 2005;142(5):323-32.

I farmaci anti-iperglicemici

Dall'inizio del terzo millennio, a fronte di una crescente incidenza del diabete di tipo 2 (DM2) nel mondo, sono stati pubblicati diversi studi randomizzati e controllati per verificare l'impatto di un intervento farmacologico sul tasso di sviluppo del diabete 2 in gruppi ad alto rischio^[1-4,6] (Tabella 4.4). Gran parte degli studi^[1-4,6] hanno dimostrato che è possibile ridurre il numero delle persone che sviluppano il diabete del 25-60%, almeno nei 3 - 6 anni della durata degli studi e con alcuni dei farmaci utilizzati. Questi risultati, almeno apparentemente positivi, hanno determinato un ampliamento della discussione sulla prevenzione del diabete, spostandolo da una più efficace^[1], ma più difficilmente applicabile, strategia di prevenzione sullo stile di vita, ad un trattamento farmacologico 'preventivo'. Lo stesso concetto di 'prevenzione farmacologica' del diabete è, in qualche modo, discutibile. Quasi tutti i farmaci utilizzati nei diversi trials di prevenzione sono comunque farmaci per la terapia del diabete; prescrivere dunque un farmaco utilizzato per la terapia di una malattia prima ancora che la malattia appaia significa, in realtà, 'anticipare' la stessa terapia e, quindi, la diagnosi di una malattia ancora non presente. Le possibili ricadute psicologiche ed economiche di una 'terapia anticipata' sono facilmente immaginabili. D'altra parte, la maggiore comprensione della fisiopatologia del DM2, la forma di diabete che cerchiamo di prevenire, sembra suggerire che un approccio preventivo può diventare la strategia maggiormente efficace. Se infatti il DM2 è una malattia progressiva, caratterizzata da una graduale perdita di capacità secretoria di insulina, e se un trattamento aggressi-

vo e precoce sembra essere il metodo migliore per prevenirne o ritardarne l'inesorabile progressione (dovuta prevalentemente alla gluco-tossicità, 7), anticipare la terapia e la diagnosi della malattia potrebbe permettere, almeno in teoria, di modificare la storia naturale del diabete. Nonostante le valide premesse, non è possibile stabilire una strategia univoca per la prevenzione farmacologica (o il pretrattamento) del DM2. Tuttavia il riesame delle ormai corpose informazioni presenti in letteratura può essere sufficiente per formulare importanti considerazioni se non per la prevenzione, almeno per le fasi iniziali della malattia. Il DM2 si sviluppa a seguito di una perdita cronica e progressiva di secrezione di insulina su uno sfondo di insulino-resistenza, anch'essa cronica e spesso progressiva^[7]. Per convenzione, la diagnosi clinica di diabete si pone per valori determinati di glicemia (≥ 126 mg/dl a digiuno e/o ≥ 200 mg/dl dopo carico orale di glucosio) perché è per questi valori che inizia ad apparire la retinopatia diabetica, complicanza specifica dell'iperglicemia nel diabete. Più studi longitudinali condotti su indiani Pima, in donne ispano-americane con pregresso diabete gestazionale^[9] ed in diverse etnie nello studio IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study,^[10]), tuttavia, dimostrano che il deficit secretorio di insulina e l'insulino-resistenza (le alterazioni fisiopatologiche che determinano il diabete di tipo 2) precedono la diagnosi clinica. La progressione di queste alterazioni può condurre a diabete in pochi anni^[8,10], ma può anche richiedere molto più tempo^[11,12]. La comprensione del rapporto tra la progressione clinica (basata su livelli circolanti di

glucosio) e la progressione fisiopatologica (in gran parte basata sui cambiamenti nel rapporto tra resistenza e secrezione insulinica) è cruciale per la comprensione della prevenzione del diabete nel contesto clinico. Lo studio condotto sulle donne ispano-americane^[9], infatti, ha dimostrato come la glicemia a digiuno subisca solo piccole variazioni nel tempo, a fronte di una riduzione della secrezione di insulina che può ridursi dell'80% rispetto ai soggetti normali. Ulteriori, anche modeste, riduzioni della secrezione β -cellulare sono al contrario accompagnate da un ben più drammatico aumento nei livelli di glicemia a digiuno. Questi risultati sono confermati anche dallo studio trasversale di Ferrannini et al.^[13]. Questi due studi rivelano che il "segnale" fornito da livelli circolanti di glucosio è troppo debole per acquisire informazioni sul notevole deterioramento della funzione β -cellulare. Il segnale diventa più forte solo quando la funzione β -cellulare è già sostanzialmente compromessa. In altre parole, la prevenzione farmacologica del diabete in soggetti ad elevato rischio (con glicemia a digiuno già superiore a 99 mg/dl e/o dopo carico orale di glucosio superiore a 139 mg/dl) avviene quando le alterazioni fisiopatologiche tipiche del diabete sono già presenti e, in particolare, la secrezione di insulina è già notevolmente compromessa. Queste alterazioni, dunque, precedono la diagnosi clinica, determinano l'insorgenza e peggiorano con la storia naturale del diabete.

Quasi tutti gli studi di prevenzione del diabete^[1,2,4] (tabella 4.4) sono stati condotti in soggetti già con alterata glicemia (a digiuno e/o dopo carico); è evidente che tali studi si dimostrerebbero particolarmente significativi se comprovassero la loro efficacia non tanto nella prevenzione del numero di casi con glicemia al di sopra della soglia di diabete (prevenzione del numero di casi 'formali') quanto in un possibile arresto dell'evoluzione o, meglio, nella regressione delle alterazioni tipiche del DM2 (prevenzione della progressione del diabete). Ne sia riprova il fatto che la stessa definizione di diabete e alterata glicemia a digiuno è mutata più volte nel tempo, influenzando i criteri di arruolamento e i tassi di incidenza di diabete dei diversi trial (vedi tabella 4.4 per un confronto). Più utile, forse, sarebbe stato il confronto, nei diversi trial e fra i diversi gruppi, delle glicemie medie.

Per meglio chiarire la differenza fra pretrattamento e prevenzione immaginiamo un trial in cui due farmaci ipoglicemizzanti vengano messi a confronto (figura 4.1). Le alterazioni fisiopatologiche che determinano l'insorgenza del diabete sono pre-esistenti alla diagnosi della malattia e sono evidenziabili, seppure grossolanamente, con la glicemia media. Piuttosto che indicare le differenze fra i gruppi in termini di incidenza cumulativa (numero di casi con glicemia ≥ 126 mg/dl a digiuno e/o 200 mg/dl dopo carico orale di glucosio) utilizziamo, come indice di efficacia di intervento

Tabella 4.4 – Principali trials di prevenzione del diabete con farmaci ipoglicemizzanti.

Studio	DPP-met.	STOP-NIDDM	TRIPOD	DREAM	Navigator	DPP-trog. **	Act Now	
riduzione rischio	%	31	25	55	60	No	75	72
farmaco	metformina	acarbiosio	trogli tazone	rosigli tazone	nateglinide	trogli tazone	piogli tazone	
Dose	mg die	1700	300	400	8	80	400	30
def. IFG*	mg/dl	95-125	100-129	Gestazionale	110-125	95-125	95-125	95-125
follow up	anni	2,8	3,9	2,5	3,0	5,0	0,92	2,4
incidenza controlli	casi % / anno	11	13	12	9	6,8	12	7,6
rischio con farmaco	media (C.I.)	0,69 (0,57-0,83)	0,75 (0,63-0,90)	0,45 (0,25-0,83)	0,40 (0,35-0,46)	1,07 (1,00-1,15)	0,25 (0,14-0,43)	0,28 (0,16-0,49)
referenza		1	2	3	4	5	16	6

* Con la sola eccezione dello studio TRIPOD (che aveva arruolato donne con pregresso diabete gestazionale), tutti gli studi avevano arruolato soggetti IGT (glicemia dopo carico orale compresa fra 140 e 199 mg/dl) e/o IFG (alterata glicemia a digiuno). Nel corso degli anni la definizione di diabete e di IFG è mutata; di conseguenza i criteri di arruolamento (e le incidenze) dei vari studi sono diversi fra loro.

** Il braccio con trogli tazone dello studio DPP è stato interrotto precocemente.

sulle alterazioni che portano al diabete, le glicemie medie in un ipotetico gruppo di controllo e gruppi trattati con un farmaco A e un farmaco B. Nel gruppo di controllo (figura 4.1, cerchi) assisteremo ad una continua elevazione della glicemia media, cui corrisponderà un aumento costante del numero di casi, con un'incidenza stabile nel tempo. Nel gruppo trattato con il farmaco A (figura 4.1,

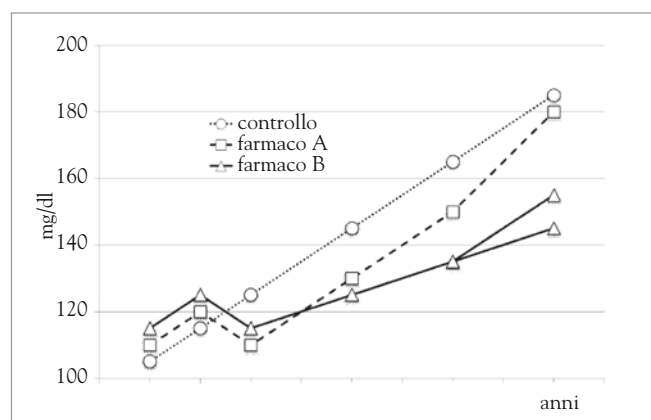


Figura 4.1 - In questa figura sono rappresentate le possibili glicemie medie di un trial di prevenzione del diabete. Le alterazioni fisiopatologiche che determinano l'insorgenza del diabete sono preesistenti alla diagnosi della malattia e sono evidenzianti, seppure grossolanamente, con la glicemia media. Piuttosto che indicare le differenze fra i gruppi in termini di incidenza cumulativa (numero di casi con glicemia ≥ 126 mg/dl a digiuno e/o 200 mg/dl dopo OGTT) in questa figura sono dunque rappresentate, come indice di efficacia di intervento sulle alterazioni che portano al diabete, le glicemie medie in un ipotetico gruppo di controllo (cerchi) e gruppi trattati con un farmaco A (quadrati) e un farmaco B (triangoli). Nel gruppo di controllo (cerchi) assisteremo ad una continua elevazione della glicemia media, cui corrisponderà un aumento costante del numero di casi, con un'incidenza stabile nel tempo.

Nel gruppo trattato con il farmaco A (quadrati) assisteremo ad una iniziale riduzione della glicemia media, ovviamente per l'effetto ipoglicemizzante del farmaco. Nonostante l'effetto del farmaco sarà comunque evidenziale una elevazione costante della glicemia media, con la stessa pendenza del gruppo di controllo. Il farmaco A sarà dunque efficace nel ridurre il numero di casi di diabete, ma l'incidenza (pendenza della curva) è rimasta la stessa. Con ogni probabilità, alla sospensione del farmaco la glicemia media (ed il numero di casi di diabete) torneranno uguali a quelli del gruppo di controllo. Con il farmaco A stiamo sostanzialmente 'pretrattando' il diabete, senza alcun effetto sulla storia naturale.

Nel gruppo trattato con il farmaco B (triangoli) assisteremo alla stessa iniziale riduzione della glicemia media ottenuta con il farmaco A. La successiva elevazione della glicemia media avrà tuttavia una pendenza inferiore del gruppo di controllo. Alla sospensione del farmaco l'elevazione potrebbe tornare con la stessa pendenza del gruppo di controllo, ma anche rimanere stabile. In questo caso, il farmaco B sta arrestando o rallentando i processi fisiopatologici che determinano il diabete di tipo 2, modificandone la storia naturale.

quadrati) assisteremo ad una iniziale riduzione della glicemia media, ovviamente per l'effetto ipoglicemizzante del farmaco. Nonostante l'effetto iniziale del farmaco, successivamente sarà comunque evidenziale una elevazione costante della glicemia media, con la stessa pendenza del gruppo di controllo. Il farmaco A sarà dunque efficace nel ridurre il numero di casi di diabete, ma l'incidenza (pendenza della curva) è rimasta la stessa. Con ogni probabilità, alla sospensione del farmaco la glicemia media (ed il numero di casi di diabete) torneranno uguali a quello del gruppo di controllo. Con il farmaco A stiamo dunque sostanzialmente 'pretrattando' il diabete, senza alcun effetto sulla storia naturale. Nel gruppo trattato con il farmaco B (figura 4.1, triangoli) assisteremo alla stessa iniziale riduzione della glicemia media ottenuta con il farmaco A. La successiva elevazione della glicemia media avrà tuttavia una pendenza inferiore del gruppo di controllo. Alla sospensione del farmaco l'elevazione potrebbe tornare con la stessa pendenza del gruppo di controllo, ma anche rimanere stabile. In questo caso, il farmaco B sta arrestando o rallentando i processi fisiopatologici che determinano il diabete di tipo 2, modificandone la storia naturale. Sarà dunque vera prevenzione del diabete. Sebbene indirettamente, questa ipotesi di confronto di reale efficacia preventiva fra più farmaci è chiaramente confermata dal recente studio condotto con nateglinide^[5], dove, nonostante l'iniziale riduzione della glicemia e dell'emoglobina glicosilata, l'aggiunta del farmaco meramente 'ipoglicemizzante' è stato inefficace nel ridurre i nuovi casi di diabete. Questa distinzione sarebbe semplicemente semantica se fosse impossibile modificare la storia naturale del diabete. Tuttavia, come meglio descritto più avanti in questo capitolo, gli studi TRIPOD^[3], DREAM^[4] e ACT-NOW^[5] hanno dimostrato che modificare la storia naturale del diabete è possibile.

Le strategie fin qui utilizzate nei trials di prevenzione farmacologica del diabete sfruttano diversi meccanismi di azione. Nell'ultimo decennio sono stati pubblicati diversi trial clinici di prevenzione farmacologica del diabete, utilizzando sostanzialmente tre diversi approcci: 1) la metformina^[1] o l'acarbiosio^[2], che riducono la comparsa del glucosio in circolo (proveniente dal fegato

per la metformina e dal tratto gastrointestinale per l'acarbosio) 2) i tiazolidinedioni, che redistribuendo il grasso corporeo (dal viscerale al sottocutaneo) riducono l'impatto del grasso in eccesso sulla sensibilità all'insulina e possono avere una certa protezione sulle β -cellule^[7,14], e 3) la nateglinide, che attraverso una rapida stimolazione delle beta cellule cerca di ripristinare la prima fase di secrezione dell'insulina, uno dei primi deficit nella storia naturale del diabete^[5]. Non tutti i trials hanno significativamente ridotto il numero di nuovi casi di diabete durante i 3-6 anni di trattamento. Nello studio DPP^[1] la metformina ha determinato una riduzione del rischio relativo per la comparsa di diabete del 31%, mentre nello studio STOP-NIDDM^[2] l'acarbosio ha determinato una riduzione del rischio del 25%. In entrambi gli studi l'uso del farmaco si è dunque dimostrato efficace nella prevenzione del diabete. Tuttavia, osservando bene la pendenza dell'incidenza cumulativa, in entrambi gli studi si può evidenziare che le curve dei soggetti trattati con il farmaco divergono rapidamente dai gruppi trattati con placebo nei primi mesi di terapia, per poi risalire con una pendenza simile, parallela, al gruppo trattato con placebo.

Nello studio DPP, nelle 2-4 settimane di osservazione dopo la sospensione della metformina, i soggetti precedentemente trattati dimostravano un'incidenza di nuovi casi diabete praticamente doppia rispetto a quelli trattati con placebo^[15], anche se, in realtà, il dato è principalmente dovuto ad una riduzione dei nuovi casi in quest'ultimo gruppo. Allo stesso modo, durante i 3 mesi di osservazione post trattamento dello studio STOP-NIDDM, il tasso dei nuovi casi di diabete era del 45% più elevato nel gruppo precedentemente trattato con acarbosio^[2]. Ciononostante, la percentuale di persone affette da diabete, alla fine del wash-out, è rimasta più bassa nei gruppi di trattamento con il farmaco (metformina o acarbosio) anche dopo la sospensione dello stesso. Se, dunque, metformina ed acarbosio agiscono sostanzialmente 'pretrattando' i soggetti a rischio di diabete, la presenza di una riduzione della glicemia media è comunque in grado, almeno parzialmente, di rallentare la progressione del diabete. L'effetto protettivo permane inoltre negli anni. Al termine dello studio DPP gran parte dei soggetti sono stati riallocati al gruppo di origine (in aperto e

con una forte riduzione del sostegno per l'intervento sullo stile di vita) e seguiti per 10 anni dall'iniziale randomizzazione. Anche dopo 10 anni le curve di incidenza di diabete rimangono fra loro parallele^[16]. Questi risultati suggeriscono dunque che sia metformina che acarbosio riducono gran parte dei nuovi casi di diabete sostanzialmente iniziando il trattamento farmacologico prima della diagnosi 'formale' di diabete. Una volta che il farmaco è sospeso gran parte dell'effetto preventivo viene sostanzialmente perso. Una percentuale significativa di soggetti, tuttavia, rimane comunque libera dalla diagnosi di diabete; seppure marginalmente, la rimozione della gluco-tossicità ha, in questi soggetti, determinato un effetto preventivo. Questa ipotesi è straordinariamente confermata dal più recente studio Navigator, dove la nateglinide ha significativamente ridotto, rispetto al gruppo trattato con placebo, sia l'emoglobina glicosilata che la glicemia a digiuno, ma non l'incidenza del diabete, risultata identica fra i due gruppi. Al contrario di metformina acarbosio e nateglinide, l'uso di tiazolidinedioni ha determinato una riduzione del rischio di diabete intorno al 60% (75% nel gruppo trattato con troglitazone nello studio DPP, 17). Particolarmente interessanti sono i dati provenienti dallo studio TRIPOD. In questo studio, infatti, i soggetti arruolati erano donne ispaniche con pregresso diabete gestazionale. Tali soggetti sono a rischio particolarmente elevato di sviluppare diabete, ma probabilmente hanno, al momento dell'arruolamento, una minore evidenza delle alterazioni fisiopatologiche. Nello studio TRIPOD l'uso di troglitazone ha determinato una riduzione del rischio del 55%, ma soprattutto le curve dei tassi di incidenza di diabete dei due gruppi sono risultati divergenti; nella parte di studio successiva alla sospensione del farmaco, durata 8 mesi, le curve di incidenza di nuovi casi di diabete sono infine rimaste parallele. In questo caso, dunque, il troglitazone non ha solo "pretrattato" i soggetti a rischio di diabete, ma ha anche rallentato la progressione della malattia. I dati derivanti dallo studio della secrezione, infatti, hanno evidenziato che le donne trattate con il farmaco hanno sostanzialmente beneficiato di un arresto del deterioramento della funzione beta-cellulare. Inoltre, le donne che non avevano sviluppato il diabete durante il trial hanno poi mantenuto gli-

cemia e funzione β -cellulare stabile nel tempo sia durante il trial che negli 8 mesi successivi alla sospensione. Alcuni soggetti dello studio TRIPOD (interrotto per la sospensione dal mercato del troglitazone) hanno proseguito il trial per 3,5 anni con il pioglitazone (PIPOD, 18), confermando il ruolo dei tiazolidinedioni nella protezione β -cellulare. Il ben più vasto studio DREAM^[4] ha fornito la conferma definitiva dell'efficacia preventiva dei tiazolidinedioni nel diabete. La riduzione del rischio relativo per diabete durante i 4 anni di trattamento con rosiglitazone è stata del 62%. L'incidenza cumulativa di diabete nei gruppi di intervento e di controllo divergevano nel corso dello studio. Sebbene durante il wash-out il numero di nuovi casi raggiungesse un numero piuttosto elevato, l'incidenza raggiunta è rimasta comunque uguale al gruppo trattato con placebo. Nonostante le numerose segnalazioni di studi precedenti, nello studio DREAM il ramipril non ha avuto alcun impatto significativo sul rischio di diabete. Com'è noto, il rosiglitazone è stato recentemente sospeso dal mercato Europeo^[20] per un possibile aumento del rischio di eventi cardiovascolari^[21].

Sebbene la prevenzione farmacologica del diabete non sia ad oggi clinicamente proponibile (a meno che non si dimostri premiante anche in termini di reale costo-efficacia) l'osservazione del fatto che alcuni farmaci, rispetto ad altri, siano in gra-

do di arrestare la progressione della malattia apre importanti prospettive cliniche. I tiazolidinedioni, infatti, sembrano essere in grado di esercitare un effetto protettivo sulla beta cellula, sia indirettamente (attraverso una minore "richiesta" di insulina per miglioramento dell'insulino-resistenza), sia direttamente. L'arresto, o quanto meno la riduzione, del peggioramento delle alterazioni fisiopatologiche del diabete rappresenta uno degli obiettivi principali della terapia farmacologica del diabete. Dunque, l'uso di questi farmaci è raccomandabile soprattutto nelle prime fasi della malattia diabetica. Il più recente studio ADOPT^[22] dove diversi farmaci sono stati messi a confronto in pazienti con diagnosi recente, conferma questa ipotesi. Se dunque la metformina, per i suoi effetti preventivi sulle malattie cardiovascolari, rappresenta il primo farmaco per il diabete di tipo 2, se obiettivo della terapia farmacologica del diabete è l'arresto della progressione delle sue alterazioni fisiopatologiche, i tiazolidinedioni (ed in particolare il pioglitazone, attualmente l'unico disponibile) devono essere considerati, sulla base degli studi di prevenzione del diabete ma anche sulla base dei grandi trial effettuati su pazienti dopo la diagnosi, i farmaci da associare, il più precocemente e preventivamente possibile, alla metformina. Al contrario, l'unica strategia efficace e percorribile per la prevenzione del diabete rimane, ad oggi solo l'intervento sullo stile di vita^[23].

Messaggi chiave

- Iniziare una terapia farmacologica prima dell'insorgenza del DM2, seppure in soggetti già ad elevato rischio, può essere considerata una strategia efficace solo se è in grado di modificare la storia naturale del diabete (insulino-resistenza associata a deficit progressivo della secrezione di insulina) e se non si limita ad un semplice trattamento preclinico.
- Il rosiglitazone (DREAM), il troglitazone (DPP e TRIPOD) ed il pioglitazone (ACT-NOW), riducendo l'insulino-resistenza e/o proteggendo la beta-cellula con meccanismi ancora non noti, hanno realmente dimostrato una efficacia preventiva del DM2.
- Allo stato, l'unica strategia percorribile per la prevenzione del DM2 rimane il cambiamento dello stile di vita.

Bibliografia

1. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346(6):393-403.
2. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9323):2072-7.
3. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, Ochoa C, Tan S, Berkowitz K, Hodis HN, Azen SP. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes.* 2002;51(9):2796-803.

4. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368(9541):1096-105.
5. The NAVIGATOR Study Group. Effect of Nateglinide on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2010; 362(16):1463-76
6. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, Clement SC, Henry RR, Hodis HN, Kitabchi AE, Mack WJ, Mudaliar S, Ratner RE, Williams K, Stentz FB, Musi N, Reaven PD. ACT NOW Study. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2011 24;364(12):1104-15.
7. Giaccari A, Sorice G, Muscogiuri G. Glucose toxicity: the leading actor in the pathogenesis and clinical history of type 2 diabetes - mechanisms and potentials for treatment. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19(5):365-77.
8. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1999 ;104(6):787-94.
9. Xiang AH, Wang C, Peters RK, Trigo E, Kjos SL, Buchanan TA. Coordinate changes in plasma glucose and pancreatic beta-cell function in Latino women at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes*. 2006 ;55(4):1074-9.
10. Festa A, Williams K, D'Agostino R Jr, Wagenknecht LE, Haffner SM. The natural course of beta-cell function in nondiabetic and diabetic individuals: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes*. 2006 ;55(4):1114-20.
11. Goldfine AB, Bouche C, Parker RA, Kim C, Kerivan A, Soeldner JS, Martin BC, Warram JH, Kahn CR. Insulin resistance is a poor predictor of type 2 diabetes in individuals with no family history of disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(5):2724-9.
12. Haffner SM, Miettinen H, Gaskill SP, Stern MP. Decreased insulin action and insulin secretion predict the development of impaired glucose tolerance. *Diabetologia*. 1996 ;39(10):1201-7.
13. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, DeFronzo RA. Beta-Cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(1):493-500.
14. Lin CY, Gurlo T, Haataja L, Hsueh WA, Butler PC. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma by rosiglitazone protects human islet cells against human islet amyloid polypeptide toxicity by a phosphatidylinositol 3'-kinase-dependent pathway. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 ; 90(12):6678-86.
15. Diabetes Prevention Program Research Group. Effects of withdrawal from metformin on the development of diabetes in the diabetes prevention program. *Diabetes Care*. 2003 ;26(4):977-80.
16. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, Brown-Friday JO, Goldberg R, Venditti E, Nathan DM. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009 ;374(9702):1677-86.
17. Knowler WC, Hamman RF, Edelstein SL, Barrett-Connor E, Ehrmann DA, Walker EA, Fowler SE, Nathan DM, Kahn SE; Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes*. 2005;54(4):1150-6.
18. Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, Ochoa C, Kawakubo M, Buchanan TA. Effect of pioglitazone on pancreatic beta-cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes. *Diabetes*. 2006;55(2):517-22.
19. DREAM Trial Investigators, Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, Diaz R, Avezum A, Lanus F, Probstfield J, Fodor G, Holman RR. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med*. 2006;355(15):1551-62.
20. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2010/09/human_pharmaceutical_000020.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=
21. Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*. 2010;170(14):1191-1201.
22. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2427-43.
23. Nathan DM. Navigating the choices for diabetes prevention. *N Engl J Med*. 2010;362(16):1533-5.

I farmaci inibitori del sistema RAS

È noto che i farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina (RAS), cioè gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) ed i bloccanti del recettore AT-1 dell'angiotensina II (ARB), hanno un lieve effetto positivo sul compenso metabolico diversamente dai farmaci anti-ipertensivi di vecchia generazione, diuretici e β -bloccanti, che mostrano un modesto effetto peggiorativo sull'omeostasi glucidica^[1]. Studi condotti negli anni '80 hanno evidenziato che nei soggetti ipertesi non diabetici il trattamento con diuretici ad alte dosi e/o β -bloccanti non selettivi determina un significativo aumento del rischio di sviluppare diabete mellito di tipo 2 (DM2), un dato recentemente confermato dallo studio SHEP (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*)^[2,3]. Tale osservazione ha indotto a valutare se i farmaci che bloccano il RAS, paragonati ai diuretici ed ai β -bloccanti, fossero in grado di ridurre l'incidenza di nuovi casi di diabete. Gli studi CAPPP (*Captopril Prevention Project*), STOP2 (*Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2*), ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) hanno paragonato l'ACE-inibitore al diuretico o all'associazione diuretico/ β -bloccante^[4-6]; mentre gli studi LIFE (*Losartan Intervention for End Point Reduction in Hypertension*) ed ALPINE (*Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation*) hanno confrontato l'ARB rispettivamente con il β -bloccante e il diuretico^[7,8]. Sebbene questi studi abbiano dimostrato una significativa riduzione del rischio relativo di sviluppare DM2 nei pazienti trattati con ACE-inibitore

o ARB rispetto ai pazienti trattati con i farmaci di vecchia generazione (riduzione del 20-30% negli studi più ampi), sono gravati dalla presenza di molteplici limiti metodologici: presenza di casistiche disomogenee, variabilità nella definizione di DM2, mancata esecuzione di OGTT al baseline per escludere la presenza di diabete subclinico. Inoltre, in nessuno di questi studi l'incidenza di DM2 era un outcome primario, si trattava per lo più di analisi post-hoc oppure l'incidenza di DM2 era un outcome secondario. Gli studi di confronto tra i bloccanti del RAS ed i calcio antagonisti, ritenuti neutri dal profilo glicometabolico, hanno condotto a risultati meno omogenei. Gli studi STOP2 ed ALLHAT non hanno evidenziato differenze significative tra ACE-inibitori e calcio antagonisti, mentre nello studio VALUE (*Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation*) vi era riduzione significativa del 23% del rischio di DM2 nel gruppo trattato con valsartan rispetto al gruppo trattato con amlodipina^[9]. Inoltre, nello studio ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm*) l'associazione amlodipina-perindopril riduceva il rischio relativo di DM2 del 30% rispetto al gruppo trattato con diuretici o β -bloccanti, dimostrando il vantaggio della associazione dei farmaci antipertensivi di nuova generazione rispetto ai diuretici e/o ai β -bloccanti^[10]. Gli studi di confronto tra bloccanti del RAS ed altri farmaci anti-ipertensivi non permettono, peraltro, di chiarire se la riduzione nell'incidenza di DM2 sia da attribuirsi al mancato utilizzo di farmaci potenzialmente pro-diabetogeni o se i farmaci anti-ipertensivi che bloccano il RAS

abbiano di per sé un effetto protettivo. Una risposta in tale senso è venuta dagli studi di confronto tra bloccanti del RAS e placebo. Nello studio HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) il trattamento con l'ACE-inibitore ramipril riduceva il rischio relativo di DM2 del ~30% rispetto al placebo e tale effetto benefico perdurava e si accentuava ulteriormente nello studio di follow-up (HOPE-TOO)^[11,12]. Analoghi risultati sono stati ottenuti più recentemente dagli studi PEACE (*Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition*), SOLVD (*Studies of Left Ventricular Dysfunction*) e CHARM (*Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Morbidity and Mortality*)^[13-15]. Questi studi sono stati, peraltro, condotti su soggetti con patologia cardiovascolare manifesta e nella maggior parte dei casi ipertesi. Inoltre, il bloccante del RAS veniva aggiunto ad una complessa terapia con diuretici o β -bloccanti in entrambi i bracci dello studio, rendendo più ardua l'interpretazione dei risultati ottenuti. Infine, la valutazione dell'incidenza di DM2 era, ancora una volta, un outcome secondario o il risultato di analisi post-hoc. Pur con questi limiti, i risultati ottenuti sostanziano l'ipotesi di un effetto protettivo del blocco del RAS nella prevenzione del DM2 ed ad un'analogia conclusione conducevano le metanalisi pubblicate nel 2007. Infatti, nella metanalisi di Brown et al. l'uso dei farmaci che bloccano il RAS, come terapia antiipertensiva, riduceva il rischio relativo di DM2 del 25%^[16]. In quella di Elliott WJ et al, che essendo una network metanalisi consentiva il confronto di

farmaci che non erano mai stati paragonati direttamente in uno studio, dimostrava che i farmaci anti-ipertensivi di nuova generazione erano più protettivi rispetto al diuretico, preso come punto di riferimento. La massima riduzione del rischio ~43% si osservava con l'ARB seguito dall'ACE-inibitore con una riduzione del rischio relativo del 33%^[17]. Questi risultati incoraggianti hanno aperto la strada a studi di ricerca di base finalizzati a chiarire il meccanismo protettivo del blocco del RAS. Inoltre, hanno costituito il presupposto logico per successivi studi clinici disegnati allo scopo di dimostrare l'efficacia dei farmaci che bloccano il RAS nella prevenzione primaria del DM2.

Meccanismi dell'effetto protettivo del blocco del RAS

L'azione protettiva dei farmaci che bloccano il RAS è stata attribuita ai loro effetti emodinamici sul microcircolo. Questi farmaci, infatti, inducono vasodilatazione e possono, quindi, migliorare la perfusione sia del muscolo che della β cellula, con conseguente riduzione dell'insulino-resistenza ed aumento della secrezione insulinica^[18]. Alternativamente l'effetto protettivo potrebbe essere non-emodinamico e dovuto al blocco degli effetti deleteri diretti dell'angiotensina II come citochina. È noto, infatti, che molti tessuti hanno un RAS indipendente e che l'angiotensina II ha importanti effetti su infiammazione, stress ossidativo, disfunzione endoteliale, remodelling e

Tabella 4.5 - Rischio di diabete di nuova diagnosi: ACE-I o ARB vs placebo.

STUDIO	Soggetti	Farmaco	Follow up medio	RR	P
CHARM (ref. 15)	5934	Candesartan	3.1	28%	0.02
HOPE (ref. 11)	5270	Ramipril	4.5	34%	<0.001
SOLVD (ref. 14)	291	Enalapril	2.9	74%	<0.0001
PEACE (ref.13)	6904	Trandolapril	4.8	17%	0.01
DREAM (ref. 21)	5260	Ramipril	3	-	ns
TRASCEND (ref. 23)	5926	Telmisartan	4.5	-	ns
PROFESS (ref. 24)	20332	Telmisartan	2.5	-	ns
ONTARGET (ref.22)	25620	Telmisartan Ramipril o entrambi	4.5	-	Ns
NAVIGATOR (ref. 25)	9306	Valsartan	5	14%	<0.001

Solo negli studi n.21 e n.25 l'incidenza di DM2 era un outcome primario, in tutti gli altri era un outcome secondario o ricavato da un'analisi post-hoc

differenziazione cellulare. I farmaci che bloccano il RAS potrebbero ridurre l'insulino-resistenza periferica aumentando l'espressione del GLUT-4 e quindi l'uptake periferico di glucosio od inducendo il rilascio di citochine insulino-sensibilizzanti, come l'adiponectina, o riducendo lo stress ossidativo^[19]. Studi recenti dimostrano, inoltre, un'azione diretta dei farmaci che bloccano il RAS sulla β -cellula. Infatti, nello Zucker fatty rat, un modello animale di diabete di tipo 2 e dismetabolismo, i componenti del RAS sono iperespressi a livello delle insule ed il trattamento con ACE-inibitore o ARB è in grado di prevenire completamente la fibrosi insulare ed il sovvertimento dell'architettura dell'insula^[20].

Nuove evidenze dagli studi più recenti

Lo studio DREAM (*Diabetes Reduction with Ramipril and/or Rosiglitazone Medication*) è stato disegnato allo scopo di dimostrare l'utilità dell'ACE-inibitore ramipril nella prevenzione primaria del diabete mellito di tipo 2 in soggetti ad alto rischio di diabete. Lo studio, multicentrico, multinazionale, in doppio-cieco, randomizzato e controllato, è stato condotto su 5.260 soggetti di età superiore ai 30 anni con ridotta tolleranza ai carboidrati (IGT) o alterata glicemia a digiuno (IFG) trattati con ramipril 15 mg o placebo per un follow-up medio di 3 anni. I risultati dello studio hanno mostrato una riduzione non significativa del 9% nell'incidenza di DM2 nel gruppo trattato con ramipril rispetto al gruppo trattato con placebo. Nei soggetti trattati con l'ACE-inibitore si osservava, peraltro, un significativo aumento (16%) della regressione a normoglicemia (outcome secondario). Quindi, il ramipril, in soggetti con IFG o con IGT, non è in grado di ridurre l'incidenza di diabete, anche se determina una maggiore regressione a normoglicemia^[21].

Sono state fornite varie interpretazioni per spiegare la discrepanza tra i risultati del DREAM e quelli degli studi precedenti:

- lo studio DREAM è stato interrotto troppo precocemente e la dose di ramipril titolata troppo lentamente per evidenziare una differenza significativa,
- i soggetti reclutati nello studio DREAM diffe-

rivano da quelli reclutati negli studi precedenti per il fatto di essere più giovani e di non avere patologia cardiovascolare in atto o ipertensione non controllata. La minore attivazione del RAS in questi soggetti potrebbe spiegare la mancata efficacia dell'ACE-inibitore,

- l'effetto benefico degli ACE-inibitore è molto più modesto di quanto precedentemente ipotizzato ed i risultati degli studi precedenti non sono attendibili perchè derivanti da analisi post-hoc/outcome secondari e per i limiti insiti nella selezione della casistica (inclusione di soggetti trattati con diuretici e β -bloccanti, mancata esclusione del diabete subclinico).

Altrettanto deludenti sono stati i risultati di recenti studi clinici, che, sebbene disegnati per valutare l'effetto degli ARB su end-points cardiovascolari, includevano l'incidenza di DM2 tra gli outcome secondari. Nello studio ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*), che ha randomizzato 25.620 pazienti al trattamento con ramipril, telmisartan o combinazione dei due, non si sono osservate differenze significative nell'incidenza di DM2 tra i tre bracci dello studio^[22]. Nello studio TRANSCEND (*Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease*), uno studio randomizzato e controllato che ha valutato l'effetto dell'ARB telmisartan sugli eventi cardiovascolari in 5.926 pazienti ad alto rischio intolleranti all'ACE-inibitore, il trattamento con telmisartan non riduceva l'incidenza di DM2 rispetto al placebo^[23]. Nello studio PROfESS (*Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes*), un ampio studio multicentrico condotto su 20.332 soggetti con recente ictus ischemico e randomizzati al trattamento con telmisartan o placebo, non si è evidenziato, dopo un follow up di 2,5 anni, un effetto benefico del telmisartan nella prevenzione del DM2^[24].

Recentemente sono stati pubblicati i risultati del NAVIGATOR (*Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research*), uno studio prospettico con follow up medio 5 anni, multinazionale, randomizzato, in doppio cieco condotto su 9.306 soggetti con IGT ed elevato rischio cardiovascolare (presenza di patologia cardiovascolare o fattori di rischio cardiovascola-

ri), randomizzati al trattamento con nateglinide ed intervento sullo stile di vita e/o valsartan ed intervento sullo stile di vita. L'incidenza di DM2 e gli eventi cardiovascolari erano outcomes primari; inoltre, lo studio aveva un potere statistico sufficiente per valutare se la riduzione del rischio di diabete si associasse ad una riduzione degli eventi cardiovascolari. I risultati del NAVIGATOR sono stati deludenti in quanto si è osservata solo una modesta riduzione del 14% dell'incidenza di DM2 nei soggetti trattati con valsartan e nessun effetto sugli outcomes cardiovascolari^[25]. La sorprendente mancanza di efficacia del valsartan sugli endpoints cardiovascolari può, almeno in parte, essere spiegata dall'elevata percentuale di soggetti persi al follow up (13%), scarsamente aderenti al trat-

tamento con valsartan (34% alla fine dello studio) e trattati con ACE-inibitori o ARB nel gruppo placebo (al di fuori dello studio come terapia prescritta dal curante). Sebbene lo studio abbia dimostrato una riduzione significativa dell'incidenza di diabete, tale riduzione è stata modesta ed inferiore a quella osservata con l'intervento sullo stile di vita o altri agenti farmacologici. A tale proposito, è importante sottolineare che l'intervento sullo stile di vita, sebbene previsto dallo studio NAVIGATOR per tutti i soggetti reclutati, è stato scarsamente implementato. Infatti, il calo ponderale è stato minimo e l'incidenza annuale di diabete nel gruppo placebo (8%) è stata simile a quella osservata nei gruppi di controllo di altri studi che non prevedevano un intervento sullo stile di vita.

Messaggi chiave

- Non ci sono evidenze significative per supportare l'utilizzo dei bloccanti dei RAS per la prevenzione primaria del DM2.
- Nei pazienti ipertesi ad alto rischio per lo sviluppo di DM2, i farmaci che bloccano il RAS sono da considerarsi tra i farmaci anti-ipertensivi di prima scelta.

Bibliografia

1. Lithell HO. Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism. *Diabetes Care* 1991; 14 : 203-209.
2. Bengtsson C, Blohmé G, Lapidus L, Lindquist O, Lundgren H, Nyström E, Petersen K, Sigurdsson JA. Do antihypertensive drugs precipitate diabetes? *Br Med J* 1984;289:1495-7.
3. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR; SHEP Collaborative Research Group. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol.* 2005;95:29-35.
4. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al.: Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999, 353:611-616.
5. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén B, Wester PO, Hedner T, de Faire U. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet.* 1999;354:1751-6.
6. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002;288:2981-97.
7. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al.: Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002, 359:1004-1010.
8. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens.* 2003;21:1563-74.
9. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al., for the VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-31.
10. Gupta AK, Dahlöf B, Dobson J et al. Determinants of new-onset diabetes among 19,257 hypertensive patients randomized in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm and the relative influence of antihypertensive medication. *Diabetes Care* 2008; 31: 982-8.
11. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al.: Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000, 342:145-153.
12. Bosch J, Lonn E, Pogue J, Arnold JM, Dagenais GR, Yusuf S. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension. *Circulation* 2005;112:1339-1346.
13. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD, Rouleau JL; PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004;351:2058-68.

14. Vermes E, Ducharme A, Bourassa MG, Lessard M, White M, Tardif JC; Studies Of Left Ventricular Dysfunction. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation*. 2003;107:1291-6.
15. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al., for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759–66.
16. Andraws R, Brown DL. Effect of inhibition of the renin-angiotensin system on development of type 2 diabetes mellitus (meta-analysis of randomized trials). *Am J Cardiol*. 2007;99:1006-12.
17. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201–207.
18. Braga MFB, Leiter LA. Role of Renin-angiotensin system blockade in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2009;104:835– 839.
19. Jandeleit-Dahm KA, Tikellis C, Reid CM, Johnston CI, Cooper ME. Why blockade of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes. *J Hypertens*. 2005;23:463-73.
20. Tikellis C, Wookey PJ, Candido R, et al.: Improved islet morphology after blockade of the renin-angiotensin system in the ZDF rat. *Diabetes* 2004, 53:989–997.
21. DREAM Trial Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006; 355: 1551–62.
22. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547–59.
23. The Telmisartan Randomised AssessmentNT Study in ACE iNTolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1174–83.
24. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlöf B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, VanderMaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW; PRoFESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008, 359:1225-1237.
25. NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2010; 362:1477-90.

I farmaci per l'obesità

Il Diabete Tipo 2 (DM2) è fortemente associato con l'obesità. L'obesità specialmente quando associata a distribuzione addominale del grasso, aumenta il rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare. Più dell'80% dei pazienti con DM2 sono sovrappeso o obesi, ed il rischio di sviluppare diabete aumenta in maniera esponenziale con l'aumento dell'indice di massa corporea (IMC)^[1]; più ancora dell'obesità è l'adiposità addominale con accumulo viscerale e, quindi, la circonferenza della vita ad essere associata al rischio di sviluppare diabete^[2-3]. Infatti al tessuto adiposo viscerale, si riconosce oggi un ruolo patogenetico nell'indurre il difetto beta-cellulare che causa la disglucemia prima, ed il diabete conclamato in seguito. Non desta, quindi, particolare sorpresa il fatto che uno dei principali determinanti del successo nel prevenire il diabete, ottenuto grazie alle modifiche dello stile di vita nello studio DPP (Diabetes Prevention Program), sia rappresentato dal calo ponderale^[4]. A sua volta lo scopo primario del trattamento dell'obesità dovrebbe essere quello di ottenere e di mantenere una perdita di peso utile a ridurre il rischio di complicanze, e di fatto i trattamenti attualmente approvati per l'obesità, assieme ad alcuni dei presidi terapeutici in sviluppo, inducono perdita di peso e quindi rappresentano potenzialmente strumenti di prevenzione delle complicanze. Tuttavia tali terapie mostrano il limite di indurre solo una modesta perdita di peso nel tempo e sono inoltre seguite, all'interruzione del trattamento, da un rapido riguadagno ponderale. Quindi un fattore chiave nel trattamento dei diabetici tipo 2 obesi è l'ottenimento di una perdita di peso significativa e duratura quale, purtroppo, ad oggi, si riesce ad ottenere solo ricorrendo alla chi-

urgia bariatrica. È evidente quindi che i farmaci per il trattamento dell'obesità possono essere visti come agenti utili nella prevenzione del DM2 specie in soggetti con intolleranza ai carboidrati; tuttavia gli studi che hanno valutato l'efficacia dei farmaci anti-obesità nella prevenzione del DM2 sono limitati, anche in ragione dell'esiguo numero di farmaci attualmente disponibili sul mercato ed approvati per il trattamento dell'obesità:

- orlistat, un inibitore della lipasi intestinale la cui efficacia nella perdita di peso risiede nell'effetto di diminuzione dell'introito calorico tramite inibizione dell'assorbimento di grassi. L'azione di questo farmaco è quindi esclusivamente locale e gli eventuali effetti metabolici che esso induce sono legati in modo diretto alla perdita di peso.
- sibutramina, un inibitore del re-uptake della serotonina e della noradrenalina, agisce invece a livello del sistema nervoso centrale dove aumenta il senso di sazietà.

Per entrambi questi farmaci, gli studi di efficacia hanno dimostrato una perdita di peso maggiore rispetto ai gruppi di controllo.

L'iperglicemia del diabete risulta da una combinazione di insulino-resistenza e disfunzione beta cellulare; pertanto, la riduzione del rischio di andare incontro a diabete deve passare attraverso il miglioramento della sensibilità insulinica e/o della funzione beta-cellulare^[5]. I farmaci attualmente disponibili per il trattamento dell'obesità, inducendo perdita di peso sono più verosimilmente coinvolti nel miglioramento della sensibilità insulinica, tuttavia la riduzione della lipotossicità e dell'infiammazione di

basso grado conseguente alla diminuzione del grasso viscerale potrebbe rappresentare un altro meccanismo attraverso il quale questi farmaci possono eventualmente rivelarsi utili nella prevenzione del diabete. Evidenze sperimentali forti in tal senso esistono solo per l'*orlistat*: lo studio XENDOS ha infatti dimostrato una riduzione dell'incidenza di diabete in soggetti obesi con normale o alterata tolleranza ai carboidrati trattati con questo farmaco. Tale studio muove da una precedente osservazione *post hoc* dello stesso gruppo di autori svedesi che rivedendo i dati di 3 diversi trials randomizzati controllati^[6] evidenziarono che su un totale di 675 pazienti arruolati, con un follow up medio di 582 giorni, i soggetti trattati con orlistat (120 mg 3 volte al giorno) mostravano un miglioramento della tolleranza al glucosio e dei livelli plasmatici di glucosio e insulina insieme ad un effetto modesto sulla perdita di peso; inoltre, l'orlistat riduceva la progressione verso il diabete sia nei soggetti intolleranti (3% vs 7.6% del gruppo placebo, $p=0.04$) che nei soggetti con normale tolleranza al glucosio suggerendo che il trattamento con orlistat combinato con dieta ed esercizio fisico potesse agire migliorando la sensibilità insulinica. Lo studio XENDOS^[7] è l'unico studio condotto con lo scopo primario di valutare l'effetto di orlistat associato con dieta ed esercizio fisico nel ridurre la progressione verso il diabete. In questo studio, multicentrico randomizzato controllato in doppio-cieco, della durata di 4 anni su 3305 pazienti obesi con normale o alterata tolleranza ai carboidrati (IGT) divisi in due gruppi trattati con il solo cambiamento dello stile di vita e placebo o cambiamenti di stile di vita più orlistat, gli end-points primari erano: 1) il tempo all'esordio del diabete e 2) modifiche del peso. I risultati hanno dimostrato l'efficacia di orlistat nell'indurre una perdita di peso significativamente maggiore rispetto ai soli cambiamenti di stile di vita (media 5.8 vs. 3 kg; $p<0.001$) e nel prevenire l'esordio del diabete sia nei pazienti IGT (-45%; $p=0.0024$, di incidenza cumulativa nei 4 anni dello studio) che nella popolazione in toto (-37.3%; $p=0.0032$); nessuna diffe-

renza associata al trattamento è stata evidenziata nei pazienti con normale tolleranza al glucosio al basale probabilmente a causa della bassa incidenza di nuovi casi di diabete in questo sottogruppo (tabella 4.6). Inoltre a questo riguardo bisogna sottolineare che all'epoca dello studio furono classificati come IGT soggetti con glicemia a digiuno fino a 140 mg/dl (criteri WHO 1994), valore che è oltre il limite attuale per la diagnosi di diabete e che comprende anche la categoria di Impaired Fasting Glucose (IFG) ad alto rischio di diabete. Lo studio XENDOS ha dimostrato per la prima volta che un farmaco per la perdita di peso in combinazione con cambiamenti di stile di vita induce un beneficio maggiore rispetto ai soli cambiamenti di stile di vita nel ridurre l'incidenza di DM2 e di altri fattori di rischio cardiovascolare (end-points secondari). Una recente analisi degli studi di prevenzione^[8] ha calcolato che il *Number Needed to Treat* (NNT) per orlistat sulla base di XENDOS e degli studi precedenti^[6] è favorevole e varia da 4.1 a 7.6 (CI 95%). I risultati dello XENDOS sono stati in qualche modo confermati da un ampio studio di sorveglianza *post marketing* condotto in Germania su più di 15.000 pazienti diabetici e non diabetici ai quali era stato prescritto orlistat per il trattamento dell'obesità: in questo studio il trattamento con orlistat ha prodotto una diminuzione media della glicemia a digiuno del 7.5% nella popolazione in toto, del 5.1% nei soggetti non diabetici e del 15% nei soggetti diabetici^[9]. Una recente nota informativa dell'AlFA (2009) segnala l'insorgenza di casi di nefropatia da ossalati e di pancreatite associati all'uso di orlistat, sebbene il profilo beneficio/rischio del farmaco continua ad essere favorevole.

Per la *sibutramina* non esistono studi randomizzati-controllati con numerosità adeguata che abbiano valutato l'efficacia di questo farmaco nel prevenire il diabete sebbene alcuni studi di confronto abbiano dimostrato una superiorità di sibutramina vs orlistat nell'indurre perdita di peso^[10]. Infatti, in letteratura sono presenti solo studi con bassa numerosità campionaria che hanno valutato l'impatto del calo di

Tabella 4.6 – Studio clinico sull'uso di orlistat.

	Farmaco	Pazienti	Durata	RRR (tutti i pazienti)	RRR (pz. IGT)
XENDOS trial (RCT) (Ref. 7)	Orlistat 120 mg x3 /die	3305 obesi con NGT o IGT	4 anni	37.3%	45%

peso indotto dal trattamento con sibutramina sulla sensibilità insulinica: un primo lavoro^[11] ha valutato l'effetto di sibutramina per 24 settimane sulla sensibilità insulinica in un piccolo gruppo di pazienti obesi (n=17): in questi soggetti il trattamento ha indotto miglioramento valutato sia tramite HOMA-IR che durante test di tolleranza insulinica (K_{ITT}) rispetto al gruppo di controllo trattato con sola dieta; inoltre gli autori evidenziano una diminuzione dell'HOMA- β e spiegano tale risultato come un effetto di "risparmio" della funzione beta cellulare in seguito al miglioramento della sensibilità insulinica. Un secondo studio ha valutato l'effetto della sibutramina sulla sensibilità insulinica e sulla tolleranza al glucosio in donne obese con policistosi ovarica, ma l'effetto di miglioramento della sensibilità rilevato nelle donne trattate con sibutramina per 24 settimane non è significativamente diverso da quello ottenuto con la perdita di peso indotta dalla sola dieta^[12]. Tuttavia la sibutramina si è dimostrata efficace nel migliorare la perdita di peso e parallelamente il controllo glicemico (valutato sia come glicemia a digiuno che come HbA1c) in uno studio randomizzato controllato di 12 mesi su un totale di 195 soggetti diabetici con BMI ≥ 27 trattati con metformina^[13]. Lo studio SCOUT (Sibutramine Cardiovascular OUTcomes) è un trial da poco terminato, prospettico, randomizzato, multicentrico controllato, in doppio cieco che ha arruolato 10.742 pazienti sovrappeso ed obesi con età superiore ai 55 anni, ad alto rischio cardiovascolare (97% con storia di malattia cardiovascolare, 88% con ipertensione and 84% con diabete tipo 2) per valutare l'effetto della perdita di peso indotta dal trattamento con sibutramina e cambiamenti di stile di vita sulla morbilità e mortalità. È tuttavia da sottolineare che la prevenzione del diabete non è tra gli *outcome* primari dello studio^[14]. Sono da poco stati pubblicati i dati

del periodo di *lead-in* di sei settimane del trial che aveva il fine di valutare la sensibilità individuale di questi pazienti agli effetti pressori e cardiaci della sibutramina, al termine del tale periodo i pazienti sono stati randomizzati nel braccio a placebo e in quello a sibutramina (10 o 15 mg die) per una durata fino a sei anni. La breve osservazione ha evidenziato (e confermato) una maggiore difficoltà nella perdita di peso dei pazienti diabetici, ma soprattutto ha evidenziato un decremento della pressione arteriosa, proporzionale alla perdita di peso anche nei pazienti diabetici, a fronte di un modesto aumento della frequenza cardiaca. Questi dati attendono naturalmente di essere affiancati da quelli relativi alla parte del trial vero e proprio in doppio cieco, placebo-controllato che dovrebbe essere pubblicati a breve. È da segnalare che nel gennaio 2010 l'EMA (European Medicine Agency, già EMEA) ha diffuso un comunicato stampa nel quale raccomanda, come misura cautelativa, la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio della sibutramina in tutta l'Unione Europea. Tale decisione è stata motivata dal fatto che i dati provenienti dallo studio SCOUT hanno mostrato un aumentato rischio di eventi cardiovascolari gravi, non fatali, come ictus o infarto, con sibutramina rispetto al placebo. Sebbene il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA abbia osservato che la maggior parte dei pazienti dello studio SCOUT non avrebbe avuto accesso al farmaco nella comune pratica clinica perché ad elevato rischio cardiovascolare e che la durata del trattamento è stata più lunga di quanto di solito raccomandato, tuttavia, poiché anche i pazienti obesi senza storia di patologia cardiovascolare sono potenzialmente più a rischio di eventi cardiovascolari, il Comitato ha ritenuto che i dati dello studio SCOUT sono rilevanti per l'uso del farmaco nella pratica clinica.

Messaggi chiave

- La relazione tra obesità, soprattutto addominale, e diabete è un dato ormai fortemente provato da studi osservazionali e di intervento. Altrettanto sicura è l'associazione tra perdita di peso e prevenzione primaria del diabete: in questo senso i farmaci utilizzati per il trattamento dell'obesità rivestono un ruolo potenziale in quanto, associati a dieta e cambiamenti di stile di vita, rappresentano uno strumento efficace per indurre perdita di peso.
- Gli studi disponibili sono tuttavia scarsi, e tranne che per l'orlistat, non esistono prove certe di efficacia e sicurezza per altri agenti anti-obesità.
- Il trattamento con orlistat è in grado di prevenire il DM2 in soggetti obesi con IGT.

Bibliografia

1. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med.* 2001 13;345(11):790-7.
2. Hanley AJ, Wagenknecht LE, Norris JM, Bryer-Ash M, Chen YI, Anderson AM, Bergman R, Haffner SM. Insulin resistance, beta cell dysfunction and visceral adiposity as predictors of incident diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Family study. *Diabetologia.* 2009; 52(10):2079-86
3. Balkau B, Deanfield JE, Despres J-P et al. International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168 000 primary care patients in 63 countries. *Circulation* 2007; 116: 1942-1951
4. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, Lachin JM, Bray GA, Delahanty L, Hoskin M, Kriska AM, Mayer-Davis EJ, Pi-Sunyer X, Regensteiner J, Venditti B, Wylie-Rosett J. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29(9):2102-7
5. Perreault L, Kahn SE, Christophi CA, Knowler WC, Hamman RF; Diabetes Prevention Program Research Group. Regression from pre-diabetes to normal glucose regulation in the diabetes prevention program. *Diabetes Care.* 2009; 32(9):1583-8.
6. Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, Lucas CP, Boldrin MN, Rissanen A, Wilding JP, Sjöström L: Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med* 2000;160:1321-1326,
7. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care.* 2004;27(1):155-61
8. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT, Khunti K. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007, 10;334(7588):299.
9. Wirth A. Reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: The XXL- Primary Health Care Trial. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7:21-27
10. Neovius M, Johansson K, Rössner S. Head-to-head studies evaluating efficacy of pharmacotherapy for obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2008; 9(5):420-7
11. Tambascia M, Geloneze B, Repetto E, Geloneze S, Picolo M, Magro D. Sibutramine enhances insulin sensitivity ameliorating metabolic parameters in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5: 338-344
12. Florakis D, Diamanti-Kandarakis E, Katsikis I, et al. Effect of hypocaloric diet plus sibutramine treatment on hormonal and metabolic features in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, 24-week study. *Int J Obes.* 2008; 32(4):692-699
13. McNulty SJ, Ur E, Williams G; Multicenter Sibutramine Study Group. A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. *Diabetes Care.* 2003; 26(1):125-31
14. Van Gaal LF, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Maggioni AP, Sharma AM, Torp-Pedersen C, Ge H, Moran SA, Shepherd GM, James WP; on behalf of the SCOUT Investigators. Weight and blood pressure response to weight management and sibutramine in diabetic and non-diabetic high-risk patients: an analysis from the 6-week lead-in period of the sibutramine cardiovascular outcomes (SCOUT) trial. *Diabetes Obes Metab.* 2009, (Epub ahead of print).

La chirurgia bariatrica

L'obesità rappresenta il principale fattore di rischio indipendente per lo sviluppo del Diabete Mellito Tipo 2 (DM2)^[1]. Il rapido incremento della prevalenza dell'obesità osservato nelle ultime decadi si associa, pertanto, a quello del DM2 e l'epidemia di queste due patologie comporta importanti conseguenze in termini di morbilità e mortalità^[2]. Sfortunatamente, la terapia dell'obesità basata sulle modifiche dello stile di vita (dieta, attività fisica, modifiche comportamentali), anche in aggiunta ai farmaci, è spesso inefficace nel determinare un significativo decremento ponderale a lungo termine^[3]. Pertanto, nei pazienti in cui non è stato possibile ottenere una significativa e duratura perdita di peso con la terapia dietetico-comportamentale e farmacologica, la chirurgia bariatrica rappresenta l'unico approccio per la prevenzione, il miglioramento e/o la risoluzione delle complicanze associate all'obesità, tra cui il DM2^[4]. Negli ultimi anni si è sviluppato un grande interesse scientifico intorno all'effetto della chirurgia bariatrica, più recentemente ribattezzata "chirurgia metabolica", sul netto miglioramento del controllo metabolico del DM2. Diversi studi, infatti, hanno dimostrato un importante effetto della chirurgia bariatrica, sul miglioramento o, addirittura, sulla remissione del DM2^[5]. I dati disponibili in termini di prevenzione del DM2 nei pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica, invece, sono meno numerosi e non conclusivi.

Gli interventi di chirurgia bariatrica (figura 4.2) possono essere raggruppati, per modalità d'azione, in restrittivi gastrici, malassorbitivi e misti:

- l'approccio restrittivo consente di diminuire l'apporto alimentare, riducendo significativamente

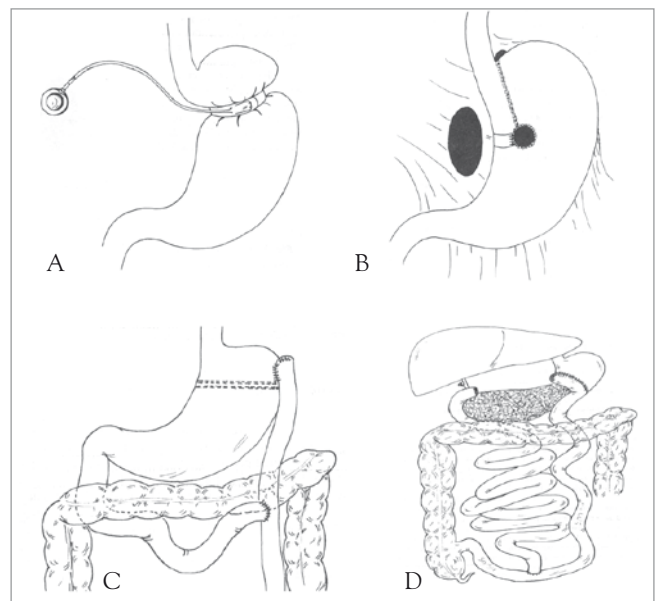


Figura 4.2 - Interventi di chirurgia bariatrica. A) Bendaggio gastrico regolabile. B) Gastroplastica verticale. C) By-pass gastrico. D) Diversione bilio-pancreatica.

il volume gastrico e limitando pertanto l'assunzione di cibo (gastroplastica verticale, bendaggio gastrico regolabile); rispetto agli interventi malassorbitivi, si tratta di metodiche conservative ed a più basso rischio di complicanze, ma con minore effetto sul calo ponderale;

- l'approccio malassorbitivo modifica i processi digestivi provocando un assorbimento incompleto dei nutrienti; si tratta di metodiche più radicali, come ad esempio la diversione bilio-pancreatica, oggi meno utilizzate nonostante l'efficacia sul decremento ponderale per il più elevato rischio di morbilità e mortalità;

- le *metodiche miste* (ad esempio il by-pass gastrico) si basano su entrambi i principi.

Bendaggio gastrico regolabile

Il bendaggio gastrico regolabile (BGR) rappresenta una delle più recenti tecniche di restrizione gastrica e consiste nell'applicazione di un anello in silicone subito al di sotto della giunzione esofago-gastrica, creando una tasca gastrica pressoché virtuale. L'intervento è totalmente reversibile ed il passaggio degli alimenti può essere opportunamente regolato iniettando soluzione fisiologica all'interno dell'anello, secondo la necessità di ogni singolo paziente, attraverso un serbatoio posizionato nel tessuto sottocutaneo della parete addominale.

Bypass gastrico

L'intervento consiste nella creazione di una piccola tasca gastrica (circa 15-20 ml), separata dalla restante porzione di stomaco mediante una quadrupla linea di sutura meccanica per evitare rotture e deiscenze. Si confeziona, inoltre, una gastro-digiuno anastomosi su ansa alla Roux-en-Y con cucitrice meccanica circolare di 21 mm di diametro. La sezione digiunale avviene a 50 cm dal "Treitz" e l'entero-entero anastomosi è eseguita a 150 cm dalla gastro-entero anastomosi. I meccanismi fisiopatologici che stanno alla base dei risultati ottenuti sono molto semplici e principalmente individuabili nella marcata riduzione della capacità gastrica e nell'accelerato svuotamento di cibi non adeguatamente preparati in digiuno, con effetto tipo dumping. Per tale motivo l'intervento si è rivelato particolarmente efficace nei pazienti che all'anamnesi alimentare pre-operatoria riferivano un rilevante introito di cibi dolci (sweet eaters). In questi soggetti, infatti, si evidenzia l'impossibilità di introdurre dolci anche sotto forma di bevande per l'immediata comparsa di "dumping sindrome" (diarrea, sudorazione, nausea, flushing).

Diversione bilio-pancreatica

I punti fondamentali dell'intervento, che determina la creazione di due vie intestinali separate

tra loro, la prima deputata al trasporto alimentare e la seconda al trasporto del succo biliopancreatico, che si uniscono in prossimità della valvola ileo-cecale, sono:

- una gastro-resezione modulata sul singolo paziente (stomaco ad hoc di volume compreso tra 200 e 500 ml);
- una anastomosi termino-terminale di un tratto del digiuno residuo di 200 cm (misura fissa) ed un tratto di ileo di circa 50 cm;
- esclusione dal transito alimentare delle rimanenti porzioni intestinali con anastomosi termino-laterale sull'ileo terminale.

I risultati riportati sono importanti in termini di calo ponderale sulla quasi totalità dei pazienti, ma la percentuale d'incidenza di complicanze (ulcere stomali, malnutrizione calorico-proteica, neuropatia periferica da deficit di tiamina, demineralizzazione ossea, calcolosi renale, colelitiasi) è più elevata rispetto ad altri tipi di interventi.

Chirurgia bariatrica e remissione del DM2

Nel 1987 Pories pubblicò l'interessante osservazione che la quasi totalità dei soggetti affetti da obesità grave associata a DM2 o ad intolleranza ai carboidrati, e sottoposti ad intervento di bypass gastrico, andava incontro a normalizzazione dei valori della glicemia^[6]. Questo effetto era inoltre molto precoce (entro i primi 10 giorni dall'intervento chirurgico), persino in soggetti sottoposti a terapia insulinica ad alto dosaggio. Negli anni successivi, altri autori hanno dimostrato che entrambi i tipi di chirurgia bariatrica, quella restrittiva e quella il cui meccanismo d'azione è legato al malassorbimento, erano capaci di migliorare il compenso glicemico o di indurre la completa remissione della malattia diabetica, già prima di un significativo calo ponderale^[5]. È interessante notare che la reversibilità del diabete è stata descritta anche in una piccola casistica di soggetti normopeso affetti da DM2 dopo intervento di diversione bilio-pancreatica^[7]. Una recente meta-analisi riporta che l'effetto della chirurgia bariatrica, in termini di miglioramento/risoluzione del DM2, è molto diverso in base alla tecnica chirur-

gica adoperata^[5]. Mentre la reversibilità del diabete è riportata nel 95.1% dei pazienti sottoposti a diversione bilio-pancreatica, si riduce a 80.3% nel bypass gastrico, a 79.7% nella gastroplastica e a 56.7% nel BGR. In definitiva, la chirurgia bariatrica è efficace nel determinare il miglioramento o la remissione del DM2 nei pazienti obesi. Tuttavia, il meccanismo d'azione è diverso in base alla tecnica chirurgica adoperata. Infatti, gli interventi puramente restrittivi, come il bendaggio gastrico, riducendo l'introito calorico, riducono il peso corporeo e la massa grassa e, conseguentemente, migliorano l'insulino-resistenza. Gli interventi prevalentemente restrittivi, come il bypass gastrico, inducono un'aumentata secrezione di incretine, soprattutto di GLP-1, e stimolano di conseguenza la secrezione insulinica. Infine, gli interventi che inducono prevalentemente malassorbimento, come la diversione bilio-pancreatica, determinano una precoce risoluzione dell'insulino-resistenza con conseguente riduzione della secrezione insulinica^[5,8].

Chirurgia bariatrica e prevenzione del DM2

Gli studi di prevenzione del DM2 mediante chirurgia bariatrica sono di particolare interesse, riguardando casistiche con un'elevata prevalenza di IGT in pazienti con indice di massa corporea (IMC) superiore a 40 kg/m² (tabella 4.7). Il primo studio degno di nota, pubblicato da Long et al. nel 1994, è un trial controllato non randomizzato

condotto su soggetti con grave obesità e ridotta tolleranza ai carboidrati (IGT)^[9]. Nei soggetti di controllo (n=27), l'incidenza del DM2 durante un follow-up medio di 4.8±2.5 anni era di 4.72 casi per 100 soggetti-anno (6 su 27 soggetti svilupparono il DM2); nei 109 pazienti trattati con bypass gastrico, l'incidenza del DM2 durante un follow-up medio di 6.2±2.5, era solo di 0.15 casi per 100 soggetti-anno (1 solo soggetto su 109 sviluppava il DM2 ($P < 0.0001$ vs. gruppo di controllo)^[9]. Lo Swedish Obese Subjects Study (SOS), studio prospettico controllato, disegnato per valutare l'associazione tra calo ponderale dopo chirurgia bariatrica e regressione dei fattori di rischio e delle complicanze associati all'obesità, ha coinvolto più di 4,000 pazienti obesi (età media 48 anni, IMC medio 41 kg/m²) randomizzati al trattamento con chirurgia bariatrica (bendaggio gastrico, bypass gastrico o gastroplastica verticale) o con terapia convenzionale^[10]. A 10 anni, il decremento ponderale dei pazienti trattati con bypass gastrico era -25%, mentre quello indotto dalla gastroplastica verticale e dal bendaggio gastrico era -16% e -14%, rispettivamente. In questo studio, l'incidenza di DM2 nei soggetti operati era 1% a 2 anni dall'intervento e 7% dopo 10 anni. L'incidenza del DM2 nella popolazione di controllo (soggetti obesi non diabetici, non sottoposti a chirurgia bariatrica) era 8% e 24% a 2 e 10 anni di follow-up, rispettivamente. In un altro studio controllato non randomizzato, condotto nel 2005 dal gruppo del Prof. Pontiroli su pazienti con obesità grave (IMC superiore a 40 kg/m²) seguiti per 4 anni, l'insorgenza

Tabella 4.7 – Studi di prevenzione del DM2 in pazienti obesi sottoposti a chirurgia bariatrica.

Studio	Disegno	Caratteristiche Pazienti	Intervento	N° pazienti (chir vs. controlli)	Follow-up (anni)	Incidenza DM2* (chir. vs. controlli)	RR DM2
Long et al (ref.9)	Prospettico controllato	Obesità grave ed IGT	BPG	109 vs. 27	6	0.15 vs. 4.72	> 30 volte
Sjostrom et al (ref.10)	Prospettico controllato	Obesità grave	BGR, GPV, BPG	517 vs. 539	10	0.7 vs. 2.4	> 3 volte
Pontiroli et al (ref.11)	Prospettico controllato	Obesità grave	BGR	56 vs. 29	4	0 vs. 4.3	> 30 volte

BPG = bypass gastrico, BGR = bendaggio gastrico regolabile, GPV = gastroplastica verticale.

*n. casi/100 soggetti/anno

del DM2 nei soggetti di controllo era pari al 17.2% (5 su un totale di 29) ed allo 0.0% (0 su un totale di 56) nei soggetti sottoposti a BGR ($P = 0.0001$)^[11]. Nel loro complesso, quindi, i pochi studi presenti in letteratura suggeriscono che gli interventi di chirurgia bariatrica permettono di prevenire l'incidenza di nuovi casi di DM2 in circa l'80% dei casi, assicurando un effetto più marcato rispetto agli interventi basati sulla modificazione dello stile di vita o sull'impiego di farmaci (40-60%). Per avere un termine di paragone, nello studio DPP (Diabetes Prevention Program), condotto su più di 3.000 soggetti ad elevato rischio di DM2, l'incidenza di diabete era 11.0, 7.8 e 4.8 casi per 100 persone-anno nei gruppi trattati rispettivamente con placebo, metformina e modifiche dello stile di vita^[12].

Come per altri interventi atti a prevenire il DM2, anche per la chirurgia bariatrica, è lecito porsi alcuni interrogativi.

Ad una prima domanda se si previene solo il diabete o anche le altre complicanze, i dati disponibili non sono concordanti: nello studio SOS la chirurgia bariatrica non riduce l'incidenza di ipertensione e ipercolesterolemia^[10], mentre nello studio italiano si è avuta la prevenzione della comparsa di ipertensione^[12]. Cionondimeno, due grossi studi hanno evidenziato l'efficacia della chirurgia bariatrica nel ridurre la mortalità cardiovascolare^[13] e la mortalità per tutte le cause^[14].

Il secondo interrogativo è relativo all'efficacia nel tempo di queste misure di prevenzione, e la risposta è che gli effetti di prevenzione sono probabilmente duraturi nel tempo anche se nel lungo termine i pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica tendono a riprendere una parte del peso perso.

Il terzo interrogativo è relativo al costo in termini di impegno di risorse umane ed economiche: secondo l'analisi di Christou, il costo per il sistema

sanitario americano è inferiore per i soggetti operati che per i controlli non operati^[15].

Pertanto, alla luce delle conoscenze attuali e tenendo presente che i dati della letteratura al riguardo sono pochi e su piccole casistiche, gli studi riportati sembrano indicare come la chirurgia bariatrica rappresenti una terapia efficace per la prevenzione del DM2 nei pazienti con obesità grave. Bisogna sottolineare che gli studi sono stati condotti per lo più in soggetti con obesità grave ed elevato rischio di sviluppare il DM2 e, pertanto, queste conclusioni non sono estrapolabili a soggetti normopeso o con obesità lieve, che peraltro hanno un rischio inferiore di sviluppare il DM2. Sulla base di questi dati, gli Standard Italiani per la cura del diabete indicano che il ricorso alla chirurgia bariatrica può essere preso in considerazione in pazienti adulti (età 18-65 anni) con BMI > 35 kg/m² e DM2, se il controllo glicemico risulta insoddisfacente nonostante un'appropriate terapia medica^[16]. Inoltre, dal momento che gli interventi di chirurgia bariatrica, soprattutto se di tipo malassorbitivo, possono determinare nel lungo termine deficit nutrizionali, è consigliabile che i pazienti operati siano sottoposti ad un regolare follow-up dello stato metabolico nutrizionale^[16].

Un altro aspetto da sottolineare è la scarsità dei dati a lungo termine, poiché solo una durata di osservazione sufficientemente lunga può permettere una separazione dicotomica tra comparsa / non comparsa del diabete. Al momento, infine, non si conosce con certezza se con la cessazione del trattamento, qualunque esso sia, si raggiunga una totale protezione dal rischio di diabete. Ulteriori studi sono pertanto necessari per poter stabilire con certezza gli effetti dei diversi tipi di interventi di chirurgia bariatrica nella prevenzione del DM2 e il rapporto costo-beneficio a lungo termine.

Messaggi chiave

- La chirurgia bariatrica è efficace nel determinare il miglioramento/remissione del DM2 nei pazienti obesi con meccanismo diversi a seconda della tecnica chirurgica adoperata.
- La riduzione dell'incidenza del DM2 con la chirurgia bariatrica è maggiore rispetto agli interventi di modifiche dello stile di vita o farmacologici. L'effettivo vantaggio della chirurgia bariatrica sull'incidenza del DM2 e sul rapporto costi-efficacia a lungo termine non è stato ancora documentato.

Bibliografia

1. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009;9:88-96
2. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med* 2005;352:1138-45
3. Wing RR, Phelan S. Long-term weight loss maintenance. *Am J Clin Nutr* 2005;82:222S-5S
4. DeMaria EJ. Bariatric surgery for morbid obesity. *N Engl J Med* 2007;356:2176-83.
5. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009;122:248-56
6. Pories WJ, Caro JF, Flickinger EG, Meelheim HD, Swanson MS. The control of diabetes mellitus (NIDDM) in the morbidly obese with the Greenville Gastric Bypass. *Ann Surg* 1987;206:316-23
7. Mingrone G, Henriksen FL, Greco AV, et al. Triglyceride-induced diabetes associated with familial lipoprotein lipase deficiency. *Diabetes* 1999;48:1258-63
8. Vetter ML, Cardillo S, Rickels MR, Iqbal N. Narrative review: effect of bariatric surgery on type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2009;150:94-103
9. Long SD, O'Brien K, MacDonald KG, Jr., et al. Weight loss in severely obese subjects prevents the progression of impaired glucose tolerance to type II diabetes. A longitudinal interventional study. *Diabetes Care* 1994;17:372-5
10. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2683-93
11. Pontiroli AE, Folli F, Paganelli M, et al. Laparoscopic gastric banding prevents type 2 diabetes and arterial hypertension and induces their remission in morbid obesity: a 4-year case-controlled study. *Diabetes Care* 2005;28:2703-9
12. The Diabetes Prevention Program. Design and methods for a clinical trial in the prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:623-34
13. Adams TD, Gress RE, Smith SC, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2007;357:753-61
14. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007;357:741-52
15. Christou NV, Sampalis JS, Liberman M, et al. Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. *Ann Surg* 2004;240:416-23
16. AMD, SID, Diabete Italia. Standard italiani per la cura del diabete mellito. Linee guida e Raccomandazioni. Infomedica ed, 2009.

Valutazione del rapporto
costo-efficacia degli interventi
di prevenzione

La malattia diabetica, tra tutte le patologie croniche, è certamente una delle più studiate sotto tutti i punti di vista. Sia la ricerca di base, sia soprattutto la ricerca clinica hanno evidenziato come il diabete rappresenti un paradigma molto valido per l'approccio "sanitario" e "sociale" a tutte le patologie croniche gravate da numerose complicanze che peggiorano l'aspettativa e la qualità di vita delle persone affette. Inoltre, considerata la crescente condizione epidemica, il notevole carico economico dell'assistenza delle persone affette da diabete mellito, è sempre stato un elemento di approfondimento da parte della comunità scientifica e delle istituzioni sanitarie dei Paesi sviluppati, ed ora anche di quelli in via di sviluppo. Da oltre 20 anni vari studi hanno valutato la possibilità di coniugare le buone pratiche cliniche della cura dei diabetici con l'efficacia e l'efficienza economica degli strumenti di volta in volta considerati, siano essi farmaci più o meno innovativi o modelli organizzativi sanitari realizzati dai vari sistemi sanitari. A partire dallo studio DCCT^[1], pietra miliare nella dimostrazione che una terapia intensiva insulinica nel diabete di tipo 1 è in grado di ridurre notevolmente l'incidenza delle complicanze microangiopatiche, ai trial clinici si è spesso associato uno studio di cost-effectiveness o di cost-utility, al fine di confermare su vasta scala ciò che la ricerca clinica dimostrava nella popolazione studiata. Quasi sempre gli studi economici sui grandi trials nelle persone con diabete, pur con i limiti del "publication bias", sono stati in grado di dimostrare un rapporto costo-efficacia favorevole, ed anche le risultanze di numerosi lavori eseguiti utilizzando

modelli informatizzati di previsione (Markov; Monte Carlo) hanno il più delle volte confermato la probabilità di riscontri positivi di costo-efficacia o costo-utilità. Su questa base, e per il gravosissimo costo di malattia (cost of illness) sulla società, una imponente messe di ricerche cliniche è stata indirizzata alla possibilità reale di mettere in atto misure atte a prevenire e/o ritardare la comparsa della malattia diabetica clinicamente manifesta. L'introduzione tra gli strumenti di valutazione economica dell'analisi di Cost Effectiveness (CEA), a partire dagli anni 70, ha però rovesciato la comune credenza che la prevenzione fosse un mezzo non solo per migliorare la salute, ma anche per spendere meno denaro^[2]. Soprattutto per le patologie croniche, nel mondo occidentale le prime cause di mortalità, i costi della prevenzione sono un'aggiunta ai costi sanitari per i Servizi. La CEA serve appunto per definire se tali costi aggiuntivi sono o no sostenibili dal sistema sociale (willingness to pay). Un'analisi dettagliata condotta su 1500 rapporti di cost-effectiveness (CE) (279 per attività preventive, 1221 per attività terapeutiche) documenta che le pratiche di prevenzione hanno un rapporto migliore fino ad un massimo di 100.000 \$ per ogni anno di vita in buona salute (QALY), per perdere poi ogni vantaggio. Anche all'interno di questo limite, vi è una grossa differenza in funzione della popolazione trattata, dell'incidenza della malattia, e della situazione territoriale nella quale la prevenzione ed il trattamento sono inseriti^[1]. Tutti gli studi di economia sono infatti concordi nel definire sempre più "cost-effective" ogni misura preventiva applicata in popolazioni ad alto

rischio di contrarre le malattie, mentre, mano a mano che il rischio relativo degli individui si riduce, aumentano i costi e le possibilità di outcome sfavorevoli. Basti pensare all'uso in prevenzione primaria dell'acetil salicilico: mentre nei maschi il rapporto di CE è fortemente positivo se il rischio trombotico è superiore al 5% annuo, nelle donne il rapporto di CE è negativo, proprio per la frequente evenienza di effetti collaterali avversi, a fronte di una minore efficacia nella prevenzione degli eventi cardiovascolari^[3-5].

Una riflessione importante va fatta per quanto riguarda l'uso degli screening di massa per la diagnosi precoce di patologie croniche. Uno screening può essere molto efficace per due motivi:

- deve evidenziare una condizione patologica prima che essa diventi clinicamente manifesta, e
- il trattamento di tale affezione deve essere in grado di curare efficacemente la condizione identificata.

Le analisi di CE hanno dimostrato che gli screenings aggiungono sempre costi sanitari e che la loro efficacia positiva dipende dalla frequenza della condizione, oltre che dalla tipologia della popolazione testata. Gli screening per il cancro del colon-retto e quello della mammella costano di più di quanto non siano in grado di far risparmiare^[6-8]. Lo screening per l'osteoporosi è cost-effective, nella donna, dopo i 65 anni, e lo diventa sempre di più mano a mano che l'età avanza. Diverso potrebbe essere questo rapporto se i bifosfonati dovessero scendere di prezzo con la scadenza del brevetto^[9-10].

Per gli screening finalizzati alla diagnosi precoce del diabete di tipo 2 (DM2), che hanno avuto in un recentissimo passato un'enorme diffusione, il discorso è complicato. Nessun trial clinico ha studiato e stabilito il rapporto di cost-effectiveness di queste pratiche, annoverabili a buon titolo tra la prevenzione. Recentemente, Kahn e altri eminenti diabetologi americani ed europei per conto dell'American Diabetes Association hanno applicato un modello matematico molto complesso, ma indubbiamente ben validato, all'analisi di CE dello screening per diabete (modello Archimedes)^[11]. Il modello ha consentito di confrontare ben nove scenari diversi, dalla totale assenza di scre-

ening a scenari via via più intensivi in considerazione dell'età e dei valori di pressione arteriosa, fino ad uno screening massimo semestrale dai 30 ai 75 anni. Su questa base sono stati definiti gli eventi evitati (IMA, stroke e complicanze microvascolari) ed i QALY guadagnati, nonché il costo per il Servizio Sanitario. La conclusione è molto netta: nella popolazione americana, lo screening per il diabete di tipo 2 è cost-effective se eseguito in soggetti di età compresa tra i 30 ed i 45 anni, e ripetuto ogni 3-5 anni. In altre condizioni non ha un rapporto costo-efficacia accettabile^[11]. Sorprendentemente l'analisi non ha considerato l'obesità, ed occorrerebbe un'analisi dettagliata di quanto questo risultato sia trasferibile alla popolazione italiana.

Dati di cost-effectiveness dagli studi controllati

Gli studi controllati sulla possibilità di prevenzione della malattia diabetica hanno riguardato in minor misura il diabete di tipo 1, ed in larghissima quantità il DM2, condizione nella quale è chiaramente più agevole identificare i soggetti a rischio di sviluppare la malattia e nei quali la riduzione di taluni elementi favorevoli (sovrappeso, obesità, sindrome metabolica) è ottenibile con modifiche dello stile di vita o con farmaci appropriati. In questi casi la valutazione economica è risultata molto controversa, soprattutto quando si è tentato di generalizzare i risultati ottenuti all'interno di un trial clinico di intervento su popolazioni e coorti selezionate e controllate.

Gli approcci preventivi utilizzati nei soggetti a rischio di DM2 sono stati numerosi^[12-18] ed altri sono in corso. I principali interventi farmacologici hanno riguardato la Metformina, l'Acarbose, il Rosiglitazone, il Ramipril, l'Orlistat, la Nateglinide ed il Valsartan, ma più o meno in tutti i trials è stato preso in esame l'effetto preventivo delle modifiche dello stile di vita (alimentazione ed attività fisica), ottenute attraverso sistemi educativi o veri e propri programmi di training. Relativamente all'outcome della prevenzione del diabete clinicamente manifesto tutti i trials hanno dato esiti significativamente positivi, fino alla riduzione del rischio relativo (RR) del 58% negli

studi DPP e DPS. Molto più difficili da dimostrare sono gli effetti sull'incidenza di eventi cardiovascolari (veri produttori di costi), che hanno necessità di follow-up più prolungati e che dipendono anche da altri approcci farmacologici. Su questo tema della prevenzione del DM2 in popolazioni a rischio, le valutazioni di cost-effectiveness sono numerosissime. Al di là dei calcoli di cost-efficacy svolti dagli stessi comitati responsabili degli studi, le interessanti e stimolanti ipotesi cliniche sollevate dai trials hanno indotto numerosi ricercatori nel campo dell'economia sanitaria a sviluppare modellistiche tese a valutare l'impatto sulla società e sui rispettivi sistemi sanitari dell'impiego su vasta scala di questi approcci preventivi, sia di tipo farmacologico sia di modificazioni degli stili di vita. In quest'ottica i ricercatori del DPP statunitense hanno concluso per una sostanziale cost-effectiveness dell'intervento non farmacologico, molto migliore di quella della Metformina^[19]. La loro conclusione è che i Sistemi Sanitari dovrebbero perseguire senza alcuna remora tali pratiche di prevenzione in popolazioni a rischio. I loro risultati sono stati successivamente elaborati da ricercatori in altri Paesi sviluppati e, per quanto riguarda Paesi in via di sviluppo, soprattutto in India, dove un vasto trial simile è stato condotto (IDPP). Utilizzando un modello largamente validato per gli studi di modellistica economica nel diabete (CORE model), si è giunti alla conclusione che in tutti i Paesi considerati, Australia, Francia, Germania, Svizzera, tranne il Regno Unito, l'applicazione del modello del DPP americano porta a risparmi per i Sistemi Sanitari e che quindi non esistono remore finanziarie che ne impediscano l'utilizzo^[20]. Alla stessa conclusione arrivano i ricercatori indiani, che affermano anzi che entrambi i tipi di intervento (Stili di vita e Metformina) hanno un'ottima cost-effectiveness, ma mantengono prudenza nelle conclusioni^[21]. Molto interessante è uno studio svedese, che prova ad applicare il sistema del DPP su precise comunità all'interno di tre municipalità del Paese, valutandone l'impatto a dieci anni. Per quanto riguarda il rapporto di CE i risultati non sono univoci: il modello sembra essere favorevole solo per le donne, mentre per gli uomini il rapporto non appare ottimale^[22].

I dubbi maggiori sull'efficacia di interventi di prevenzione in termini di cost-effectiveness sono stati sollevati da uno studio promosso dalla Kaiser Permanente e condotto con il modello Archimedes sugli effetti di 4 diverse strategie applicate a 10.000 persone con caratteristiche includibili nel DPP seguite per trenta anni^[5]. La prima strategia analizzata, definita "DPP lifestyle" prevede che le persone, ancora non diabetiche, siano sottoposte alle modifiche degli stili di vita come quelle descritte dal Trial. Coloro che nel corso degli anni manifestano il diabete vengono sottoposti a follow-up per la progressione ed a protocolli terapeutici atti a mantenere l'HbA1c al disotto del 7%. Nella seconda strategia, detta "Basale" non viene prescritta alcuna modificazione. La terza, "Stili di vita con glicemia a digiuno >125 mg/dl", non prevede alcuna modificazione degli stili di vita prima della comparsa clinica del diabete, al cui insorgere invece i pazienti entreranno in un protocollo tipo DPP e saranno attentamente monitorati. L'ultima strategia, chiamata "Metformina", corrisponde di fatto al braccio dei soggetti che nel DPP assumevano tale farmaco, con adeguati consigli dietetici e follow-up per mantenere la HbA1c nei limiti del 7%. Dall'analisi emerge con chiarezza che il costo per QALY è più elevato nel "DPP lifestyle" in soggetti con glicemie ancora nei limiti della normalità, costo che scende leggermente per i soggetti con glicemie già alterate. Il costo più contenuto è quello del programma "Metformina", ma lo scenario "Basale", che di fatto corrisponde a nessuna misura di prevenzione, è quello che ha il più basso costo per QALY. La valutazione quindi è diametralmente opposta a quella del comitato DPP: il sistema, secondo quest'analisi, diventerebbe cost-effective solo se il costo dell'implementazione degli stili di vita scendesse dai 672 \$ annui del trial controllato a meno di 100 \$. Il costo per QALY dell'intervento del DPP (143.000 \$ sotto la prospettiva di un Piano di Cura - Healthcare Plan) salirebbe comunque a 204.000 \$ per QALY, qualora il piano venisse messo in atto quando ormai il diabete si è reso manifesto. Occorre quindi trovare metodi più economici e sostenibili per ottenere le modifiche degli stili di vita.

In un lavoro ancora più recente, giungono alle stesse desolanti conclusioni anche alcuni ricerca-

tori tedeschi, che affermano che gli elevati costi di training del personale e dei pazienti, uniti alla scarsa compliance, rendono di fatto non utilizzabile il modello nell'ambiente della Medicina Generale in Germania^[23]. Uno studio simile in Olanda giunge a conclusioni opposte, invitando le autorità sanitarie ad applicare al massimo il sistema nella comunità dei soggetti ad alto rischio^[24].

Nell'ultimo anno sono state pubblicate tre "reviews" molto complete su questo argomento, e la conclusione di ognuna di esse è stata quella di una sostanziale e verificabile "cost-effectiveness" dei sistemi di prevenzione del DM2, ed in particolare di quelli basati sulle modificazioni degli stili di

vita, al punto che la raccomandazione di tutti i diversi autori è quella che i Sistemi sanitari dei Paesi dovrebbero adottare politiche tese ad applicare su vasti strati delle loro popolazioni i modelli di prevenzione^[25-27].

Appare oggi indubbio e basato su evidenze inoppugnabili il beneficio clinico dell'approccio preventivo nella malattia diabetica nei soggetti definiti "a rischio", ed è quindi compito dei sistemi di tutela della salute trovare strumenti e mezzi, radicati nelle comunità, e che si avvalgano anche di altri settori della società (istruzione, trasporti, comunicazione, media), utili ed economicamente sostenibili, per applicare tali approcci ed ottenere al minimo costo gli stessi risultati.

Messaggi chiave

- La prevenzione del DM2, dal punto di vista di un Sistema Sanitario, rappresenta sempre un costo, calcolabile e valutabile in termini di spesa per ogni anno di vita guadagnato per ogni singolo individuo. È il sistema stesso che definisce la propria disponibilità ad investire, in base alle risorse date.
- Il rapporto costo-efficacia è tanto più favorevole quanto più i soggetti sono ad alto rischio e quanto più viene utilizzato come strumento di prevenzione le modifiche dello stile di vita.
- È necessario individuare strumenti efficaci e a basso costo finalizzati all'applicazione di corretti stili di vita (informazione, cultura, legislazione extrasanitaria).

Bibliografia

1. DCCT Research Group. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Update. *Diabetes Care* 1990;13:427-433
2. Russell LB. Preventing chronic disease: an important investment, but don't count on cost savings. *Health Aff (Millwood)* 2009;28:42-45
3. Pignone M, Earnshaw S, Tice JA, Pletcher MJ. Aspirin, statins, or both drugs for the primary prevention of coronary heart disease events in men: a cost-utility analysis. *Ann Intern Med* 2006;144:326-336
4. Pignone M, Earnshaw S, Pletcher MJ, Tice JA. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease in women: a cost-utility analysis. *Arch Intern Med* 2007;167:290-295
5. Eddy DM, Schlessinger L, Kahn R. Clinical outcomes and cost-effectiveness of strategies for managing people at high risk for diabetes. *Ann Intern Med* 2005;143:251-264
6. Eddy DM. Screening for cervical cancer. *Ann Intern Med* 1990;113:214-226
7. Lindfors KK, Rosenquist CJ. The cost-effectiveness of mammographic screening strategies. *JAMA* 1995;274:881-884
8. Mandelblatt J, Saha S, Teutsch S, Hoerger T, Siu AL, Atkins D, Klein J, Helfand M. The cost-effectiveness of screening mammography beyond age 65 years: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2003;139:835-842
9. Schousboe JT, Ensrud KE, Nyman JA, Melton LJ, 3rd, Kane RL. Universal bone densitometry screening combined with alendronate therapy for those diagnosed with osteoporosis is highly cost-effective for elderly women. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1697-1704
10. Schousboe JT, Taylor BC, Fink HA, Kane RL, Cummings SR, Orwoll ES, Melton LJ, 3rd, Bauer DC, Ensrud KE. Cost-effectiveness of bone densitometry followed by treatment of osteoporosis in older men. *JAMA* 2007;298:629-637
11. Kahn R, Alperin P, Eddy D, Borch-Johnsen K, Buse J, Feigelman J, Gregg E, Holman RR, Kirkman MS, Stern M, Tuomilehto J, Wareham NJ. Age at initiation and frequency of screening to detect type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2010;375:1365-1374
12. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-1350
13. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486-494
14. Li G, Hu Y, Yang W, Jiang Y, Wang J, Xiao J, Hu Z, Pan X, Howard BV, Bennett PH. Effects of insulin resistance and insulin secretion on the efficacy of interventions to retard de-

- velopment of type 2 diabetes mellitus: the DA Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;58:193-200
15. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, Fowler S. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;142:611-619
 16. Califf RM, Boolell M, Haffner SM, Bethel MA, McMurray J, Duggal A, Holman RR. Prevention of diabetes and cardiovascular disease in patients with impaired glucose tolerance: rationale and design of the Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research (NAVIGATOR) Trial. *Am Heart J* 2008;156:623-632
 17. Dagenais GR, Gerstein HC, Holman R, Budaj A, Escalante A, Hedner T, Keltai M, Lonn E, McFarlane S, McQueen M, Teo K, Sheridan P, Bosch J, Pogue J, Yusuf S. Effects of ramipril and rosiglitazone on cardiovascular and renal outcomes in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: results of the Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM) trial. *Diabetes Care* 2008;31:1007-1014
 18. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096-1105
 19. Herman WH, Hoerger TJ, Brandle M, Hicks K, Sorensen S, Zhang P, Hamman RF, Ackermann RT, Engalgau MM, Ratner RE. The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. *Ann Intern Med* 2005;142:323-332
 20. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Spinass GA, Shaw JE, Zimmet PZ. Intensive lifestyle changes or metformin in patients with impaired glucose tolerance: modeling the long-term health economic implications of the diabetes prevention program in Australia, France, Germany, Switzerland, and the United Kingdom. *Clin Ther* 2004;26:304-321
 21. Ramachandran A, Snehalatha C, Yamuna A, Mary S, Ping Z. Cost-effectiveness of the interventions in the primary prevention of diabetes among Asian Indians: within-trial results of the Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). *Diabetes Care* 2007;30:2548-2552
 22. Johansson P, Ostenson CG, Hilding AM, Andersson C, Rehnberg C, Tillgren P. A cost-effectiveness analysis of a community-based diabetes prevention program in Sweden. *Int J Technol Assess Health Care* 2009;25:350-358
 23. Icks A, Rathmann W, Haastert B, Gandjour A, Holle R, John J, Giani G. Clinical and cost-effectiveness of primary prevention of Type 2 diabetes in a 'real world' routine healthcare setting: model based on the KORA Survey 2000. *Diabet Med* 2007;24:473-480
 24. Jacobs-van der Bruggen MA, Bos G, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, Vijgen SM, Baan CA. Lifestyle interventions are cost-effective in people with different levels of diabetes risk: results from a modeling study. *Diabetes Care* 2007;30:128-134
 25. Herman WH. The economics of diabetes prevention. *Med Clin North Am* 2011;95:373-384
 26. Saha S, Gerdtham UG, Johansson P. Economic evaluation of lifestyle interventions for preventing diabetes and cardiovascular diseases. *Int J Environ Res Public Health* 2010;7:3150-3195
 27. Li R, Zhang P, Barker LE, Chowdhury FM, Zhang X. Cost-effectiveness of interventions to prevent and control diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Care* 2010;33:1872-1894

L'esperienza di prevenzione del diabete tipo 2 nell'ambulatorio di Medicina Generale

Premessa

La Medicina Generale, per la sua intrinseca natura e contenuti può essere definita una disciplina che offre un'“assistenza primaria continua e orientata alla prevenzione a livello comunitario”^[1].

La Società Europea di Medicina Generale/di Famiglia (WONCA Europa), che costituisce l'Organizzazione Regionale dell'Organizzazione Mondiale dei Medici Generali (World Organisation of Family Doctors – WONCA), ha stilato la definizione europea di Medicina Generale individuando le competenze fondamentali del Medico di Medicina Generale (MMG). Tra le molteplici e peculiari caratteristiche della Medicina Generale si sottolinea quello della “promozione della salute e il benessere con interventi appropriati ed efficaci”^[2].

In considerazione della definizione, alla luce del ruolo svolto nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), il MMG, per l'esclusività dei suoi compiti professionali, è unanimemente considerato l'Operatore Sanitario che ha la maggiore potenzialità per svolgere compiutamente l'intervento di prevenzione primaria. La caratteristica di rappresentare, come “sede”, il primo contatto Medico all'interno del SSN, capace di fornire un accesso diretto e illimitato ai cittadini, rappresenta un aspetto “cardine” per la realizzazione di qualsiasi iniziativa di prevenzione.

Altre peculiari caratteristiche della Medicina Generale quali la capillarità di assistenza su tutto il territorio nazionale e i frequenti contatti con tutti i cittadini, anche per motivi non sanitari, costituiscono ulteriori ragioni per sostenere la potenzialità del ruolo del MMG in tema di pre-

venzione. Diversi studi, inoltre, hanno dimostrato che il MMG visita, nel corso di un anno, il 65% della propria popolazione di assistiti e, nel corso di 3 anni, circa il 95%^[3].

La prevalenza del diabete mellito è in aumento in tutto il mondo, stime recenti indicano che, a fronte dei 171 milioni di persone sofferenti nel 2000, si raggiungeranno i 366 milioni entro il 2030^[4]. L'incremento della sua prevalenza si correla con l'accrescere di un non salutare stile di vita, caratterizzato dall'aumento dell'intake energetico, particolarmente grassi nella dieta e riduzione dell'attività fisica^[5].

In considerazioni di questo panorama epidemiologico diventa di estrema importanza rispondere alla seguente domanda: la prevenzione primaria del diabete mellito tipo 2 è possibile ed efficace in Medicina Generale dove la stragrande maggioranza dei soggetti ad alto rischio sono reclutabili?

L'International Diabetes Federation (IDF) Task Force on Prevention and Epidemiology, nel workshop 2006^[6], concentra l'intervento preventivo sul controllo dei fattori di rischio modificabili: obesità, fattori nutrizionali e stile di vita sedentario, sia nei soggetti ad alto rischio per diabete mellito tipo 2 (DM2) che per il resto della popolazione.

Abbiamo trattamenti efficaci per migliorare la prognosi, nel setting della medicina generale, nei soggetti ad alto rischio di diabete?

I risultati del Diabetes Prevention Program Research Group^[7] e del Finnish Diabetes Research Program^[8] mostrano chiaramente che il

DM2 può essere prevenuto o se ne può ritardare la comparsa nei soggetti ad alto rischio per la malattia. Gli studi sulla prevenzione hanno però, nella stragrande maggioranza dei casi, avuto come setting istituti di ricerca o strutture dell'assistenza secondaria coinvolgendo la popolazione a rischio con pre-diabete.

A tutt'oggi, c'è un numero limitato di studi che stimano la riproducibilità dei risultati nell'ambito della medicina generale. Esistono, infatti, studi che dimostrano come le raccomandazioni, le informazioni, i suggerimenti offerti dal MMG siano capaci di incrementare l'attività fisica nella popolazione con effetti, seppur di modesta entità, ma rilevanti in termini di salute nella popolazione in generale. In uno studio spagnolo, 56 MMG furono randomizzati in due braccia: 29 nel gruppo di intervento e 27 controllo. Il gruppo di intervento prescriveva un programma di attività fisica ai 2248 soggetti reclutati, mentre i MMG appartenenti al gruppo di controllo continuavano a offrire lo standard di cura ai 2069 soggetti di controllo. Dopo 6 mesi, i soggetti del gruppo di intervento incrementarono l'attività fisica di 18 min/settimana rispetto ai soggetti del gruppo di controllo^[9].

Più articolato è il Prevention of Diabetes Self-management program (PREDIAS)^[10], un trial randomizzato controllato nella primary care Tedesca coinvolgente 182 soggetti ad alto rischio di DMT2 (età media, $56 \pm SD10$; BMI, $31 \pm 5 \text{ kg/m}^2$) per un periodo di follow-up di 12 mesi, nel quale, un programma di 12 lezioni avente come obiettivo l'acquisizione dell'appropriato stile di vita ha comportato, rispetto al gruppo di controllo, una riduzione statisticamente significativa del peso corporeo (-3.8 ± 5.2 vs $-1,4 \pm 4.1 \text{ Kg}$; $P = 0,001$). Inoltre, il trial ha evidenziato una significativa riduzione della glicemia a digiuno (-4.3 ± 11.3 vs $1.8 \pm 13.1 \text{ mg/dl}$; $P = 0.001$) e un incremento del tempo dedicato all'attività fisica (46.6 ± 95.5 vs $17.9 \pm 63.8 \text{ min/settimana}$; $P = 0.03$) nel gruppo PREDIAS. Questo studio, di enorme rilevanza pratica, prova come un programma di intervento strutturato e standardizzato nel setting della Medicina Generale, con obiettivo la prevenzione primaria del DMT2, sia fattibile e porti a risultati statisticamente significativi.

Ruolo della medicina generale nel “management” del paziente con diabete mellito tipo 2

Sin dalla prima metà degli anni '70, in Europa e nel mondo e dal 1995, in Italia, la “gestione” del Paziente con DMT2 sta coinvolgendo sempre più il MMG; il suo attivo coinvolgimento, infatti, condiviso nel sistema d'integrazione con la Struttura di Diabetologia (SD) di riferimento, è ampiamente auspicato.

Sebbene, la letteratura rimarchi l'ampia variabilità della qualità dei risultati ottenuti nel management del DM2 in Medicina Generale, una meta-analisi di 5 trials clinici randomizzati (1058 Pazienti con DM2) con obiettivo la valutazione dell'efficacia della cura offerta in medicina generale al DM2, rileva come il MMG sia in grado, se motivato, specificamente formato, organizzato e supportato, di ottenere risultati di “gestione” (tassi di mortalità, valore di emoglobina glicata, entità degli accertamenti clinico-strumentali di follow-up specifici) del tutto simili a quelli dei SD^[11].

In letteratura, molti lavori hanno valutato i parametri che, nell'assistenza primaria, rivestono grande importanza per la realizzazione del progetto di gestione del DM2 in Medicina Generale. I più importanti sono: 1) programmare “momenti”, presso lo studio del MMG, dedicati alla cura del diabete. Questi, possono essere rappresentati, semplicemente, dal dedicare, in occasione degli accessi in ambulatorio del DM2, del tempo mirato alla spiegazione degli obiettivi terapeutici, alla verifica dei risultati raggiunti e dei “percorsi” atti a migliorarli. 2) Il Recall System cioè un sistema organizzativo per fissare gli appuntamenti per gli esami, le visite di controllo, il follow-up delle complicanze e, da cui il termine, per richiamare i Pazienti che non si presentano agli appuntamenti fissati. Questa variabile è fondamentale e, oggi, la sua realizzazione viene resa più semplice con l'ausilio di programmi computerizzati. 3) Il conoscere le Linee Guida specifiche.

Uno studio prospettico realizzato da Pringle M. e coll.^[12] nel Nottinghamshire, coinvolgente 12 delle 18 practices (medicine di gruppo), 32 MMG e 318 soggetti con DM2 selezionati in modo randomizzato, ha analizzato l'influenza sul controllo

glicemico (emoglobina glicata) di un numero di variabili, includendo, tra le altre, età e sesso del paziente, la sua classe sociale, lo stile di vita, le conoscenze specifiche della propria malattia, la personalità del MMG, il suo "sapere" diabetologico, il particolare interesse professionale per il diabete, alcuni aspetti strutturali della medicina di gruppo. L'analisi statistica univariata utilizzata ha documentato una correlazione significativa tra migliori valori di emoglobina glicata e organizzazione della "practice", in particolare la variabile, presenza di dietista, ha ottenuto una elevata significatività. L'analisi multivariata ha mostrato una correlazione significativa solo con l'interesse del

MMG alla malattia diabetica. Questo risultato importante, dovrebbe rappresentare uno stimolo e una rassicurazione per i MMG.

Da quanto espresso, emerge la potenzialità del ruolo del MMG, che può e deve essere attivo, nello screening, prevenzione e gestione delle complicanze micro e macroangiopatiche del DM2. Il contatto costante con i soggetti a rischio, con le loro famiglie e con l'ambiente sociale nel quale i soggetti con diabete si collocano può essere importante per favorire screening, individuare i fattori di rischio e identificare precocemente l'insorgere della malattia, momento fondamentale nella prevenzione delle complicanze a lungo termine.

Messaggi chiave

- In Medicina Generale, sono raccomandati i programmi di intervento preventivo sul controllo dei fattori di rischio modificabili, quali obesità, sovrappeso, fattori nutrizionali e stile di vita sedentario, nei soggetti ad alto rischio per DM2, e per il resto della popolazione.
- In Medicina Generale l'aspetto organizzativo dello studio del Medico è rilevante al fine di ottenere buoni risultati in termini di prevenzione primaria e prevenzione delle complicanze specifiche nel di follow-up. La presenza del dietista, in particolare, ha una enorme importanza.

Bibliografia

1. J Murtagh. Natura e contenuto della Medicina Generale. In: Professione Medico Generale. McGraw-Hill Libri Italia srl, Milano, 1999, p 3.
2. Evans P. For WONCA Europe (The European Society of General Practice/Family Medicine. The European Definition of General Practice/Family Medicine, 2002, p 5.
3. Cricelli C, Caputi A, Mazzaglia G, Cricelli I, Innocenti F, Gensini GF, Samani F. In: V Report Health Search – Istituto di Ricerca della Società Italiana di Medicina Generale. Anni 2007/2008. Pacini Editore, Pisa, 2008, p XVII
4. Wild S, Rolic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047-53
5. P Zimmet. Globalization, coca-colonization and the chronic disease epidemic: can the Domsday scenario be averted? *J Intern Med* 2000; 247:301-10
6. KGMM Alberti, P Zimmet, J Shaw. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 Diabetes prevention. *Diabet Med* 2000;24 :451-63
7. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of Type 2 Diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403
8. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M for the Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of Type 2 Diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343-50
9. Grandes G, Sanchez A, Sanchez-Pinilla RO, Torcal J, Montoya I, Lizarraga K, Serra J for PEPAF Group. Effectiveness of physical activity advice and prescription by physicians in routine primary care: a cluster randomized trial. *Arch Intern Med* 2009; 169:694-701
10. Kulzer B, Hermanns N, Gorges D, Schwarz P, Haak T. Prevention of Diabetes Self-Management Program (PREDIAS): effects on weight, metabolic risk factors, and behavioural outcomes. *Diabetes Care* 2009;32:1143-6
11. Griffin S. Diabetes care in general practice: meta-analysis of randomised control trials. *BMJ* 1998;317:390-5
12. Pringle M, Stewart-Evans C, Coupland C, Williams I, Allison S, Sterland J. Influences on control in diabetes mellitus: patient, doctor, practice, or delivery of care? *BMJ* 1993;306:630

Programmi di prevenzione del diabete tipo 2 nelle persone ad alto rischio

Esperienze di alcuni Paesi europei

Vari studi epidemiologici, sia osservazionali che RTc^[1-4], hanno dimostrato che interventi sullo stile di vita sono in grado di prevenire l'insorgenza del diabete tipo 2 (DM2). Partendo da tali evidenze della ricerca scientifica, in alcuni paesi Europei sono nati dei progetti per trasferire i risultati della ricerca in interventi strutturati per la prevenzione del DM2.

Fra questi meritano di essere ricordati i seguenti.

Germania

L'università di Dresda ha effettuato un progetto chiamato **IMAGE** (*The development and Implementation of A European Guideline and training standards for diabetes prevention*)^[5] che prevede quattro obiettivi specifici da attuare e sviluppare nella pratica clinica:

- sviluppo di linee guida europee
- sviluppo di un curriculum europeo di formazione per gli operatori che attueranno la prevenzione
- sviluppo di standard europei di qualità per la prevenzione di DM2
- sviluppo di un portale europeo di salute per gli operatori che attueranno la prevenzione. Il progetto è iniziato nel giugno del 2007 e quando il lavoro è stato pubblicato avevano aderito 32 istituzioni di 16 paesi.

Finlandia

La Finnish Diabetes Association ha coordinato un programma nazionale, il **DEHKO 2000–2010** (*Development Programme for the Prevention and Care of Diabetes*)^[6] che ha lo scopo di prevenire il DM2 e le complicanze cor-

relate migliorando la qualità della cura e della 'autocura' da parte del paziente, attraverso tre obiettivi fondamentali

- prevenire l'obesità e il diabete nella popolazione
- condurre uno screening nella popolazione ad alto rischio e agire sui fattori di rischio modificabili
- diagnosticare in maniera precoce il diabete per prevenire le complicanze.

Sugli stessi obiettivi infine si basa il **FIND-D2D**^[7], un ulteriore programma di prevenzione nazionale finlandese, che prevede tre livelli di prevenzione

- esteso a tutta la popolazione
- mirato alla prevenzione del rischio CV
- mirato alla prevenzione e alla diagnosi precoce del DM2 (coinvolgendo circa 1500 pazienti seguiti dal 2003 al 2007 in 5 ospedali).

Infine l'università di Helsinki attraverso il progetto **DE-PLAN** (*Diabetes in Europe - Prevention using Lifestyle, Physical Activity and Nutritional intervention*)^[8] si è proposta di sviluppare modelli di prevenzione del DM2 in pazienti ad alto rischio, attraverso la modifica dello stile di vita.

Inghilterra

Anche in Inghilterra il Dipartimento di Salute Pubblica ha intrapreso la pubblicazione di un manuale chiamato **NDST** che all'interno contiene un supplemento riguardante il DM2 (*network guide supplement Prevention of Type 2 diabetes: role of diabetes networks*)^[9].

Si tratta di un programma di prevenzione nazionale su larga scala per cercare di ridurre le differenti aspettative di vita che esistono in UK tra le diverse categorie sociali e le relative disuguaglianze sanitarie.

Infatti la persona con diabete ha un'aspettativa di vita ridotta di 10 anni rispetto a chi non ne è affetto; la prevalenza, l'incidenza del diabete e la mortalità sono più elevate nelle aree di maggior degrado, e nelle fasce socio-economiche più basse.

Azioni assistenziali nell'EU

Nel 2005 l'IDF Europa ha condotto un'indagine tra le nazioni Europee per conoscere le politiche nazionali relative all'assistenza alla persona con diabete, riscontrando profonde disegualianze e talora scarsa attenzione al problema^[10].

L'opera di sensibilizzazione e l'azione di lobbying condotte successivamente a livello politico hanno portato la Commissione e il Parlamento europei ad intraprendere azioni concrete per la prevenzione della malattia e ad incoraggiare i paesi membri a sviluppare piani nazionali per la prevenzione e cura del diabete. A tale scopo sono stati promossi i seguenti eventi.

Conferenza per la prevenzione del diabete

Il 15-16 febbraio 2006 a Vienna si è tenuta la conferenza sulla prevenzione del diabete tipo 2, promossa dalla Comunità Europea a cui hanno partecipato esperti e rappresentanti dei Ministeri della Salute dei paesi membri: sono state prodotte raccomandazioni per la prevenzione e cura della malattia.

Dichiarazione del Consiglio dell'Unione

Il 3 aprile 2006 il Parlamento europeo ha adottato una dichiarazione sul diabete, in cui si invitano i paesi membri a dotarsi di Piani per la malattia

Documento sulla promozione degli stili di vita

Nel giugno 2006, il Consiglio dell'Unione Europea, partendo dai documenti prodotti dalla Conferenza di Vienna, ha licenziato il documento "Sulla promozione di stili di vita sani e la prevenzione del diabete di tipo 2"^[11].

[...] INVITA gli Stati membri a ipotizzare, nel contesto dell'adozione o del riesame delle rispettive strategie nazionali in materia di salute pubblica e degli sforzi da essi compiuti per concentrarsi sui fattori determinanti per la salute e sulla promozione di stili di vita sani e tenuto conto delle risorse disponibili:

- la raccolta, la registrazione, il monitoraggio e la pre-

sentazione a livello nazionale di dati epidemiologici ed economici completi sul diabete e di dati sui fattori alla base di questa malattia;

- l'elaborazione e l'attuazione di piani quadro, se del caso, per la lotta contro il diabete e/o i suoi fattori determinanti, di una prevenzione basata sulle prove, di una diagnosi precoce e di una gestione basate sulle migliori prassi e comprendenti un sistema di valutazione dotato di obiettivi misurabili per individuare le conseguenze per la salute e l'efficacia in rapporto ai costi, tenendo conto della struttura e della prestazione dei servizi sanitari nei vari Stati membri, delle questioni etiche, giuridiche, culturali e di altra natura nonché delle risorse disponibili;
- l'elaborazione di misure di sensibilizzazione dell'opinione pubblica e di prevenzione primaria sostenibili, efficaci rispetto ai costi e fondate su prove che siano accessibili e finanziariamente sostenibili e permettano di soddisfare i bisogni sia delle persone più esposte al rischio del diabete sia della popolazione nel suo complesso;
- la definizione di misure di prevenzione secondaria finanziariamente sostenibili e accessibili, basate su orientamenti nazionali fondati su prove volte a individuare e prevenire l'insorgenza delle complicanze del diabete;
- l'adozione di un approccio gestionale globale, multi-settoriale e pluridisciplinare nei confronti dei diabetici, mettendo segnatamente l'accento sulla prevenzione, comprese le cure sanitarie primarie, secondarie e di prossimità e i servizi sociali e educativi;
- l'ulteriore elaborazione di una formazione globale sul diabete per il personale sanitario.

Report IDF Europe – FEND

Per verificare l'effetto delle azioni politiche dell'Unione Europea, l'IDF Europa e la FEND (Foundation of European Nurses in Diabetes) hanno svolto un'indagine conoscitiva nei paesi dell'Unione e nel 2008 hanno pubblicato un rapporto conoscitivo sulle iniziative istituzionali messe in atto nelle diverse nazioni per la prevenzione e cura del Diabete.

Il report è stato realizzato durante il periodo settembre 2007- febbraio 2008, utilizzando diverse fonti: Associazioni di Volontariato, Ministeri, Società Scientifiche, professionisti.

Il report analizza i dati provenienti da 30 paesi nei seguenti ambiti:

- dati di prevalenza del diabete
- costi della malattia
- verifica se il diabete è tra le priorità dei Piani Sanitari Nazionali
- esistenza di un Piano Nazionale specifico per il Diabete (prevenzione, screening e assistenza)
- esistenza di specifici interventi per bambini, donne, gli immigrati e gruppi ad elevato rischio di malattia
- accessibilità ai servizi sanitari specifici (aspetti economici e organizzativi)

Prevalenza del diabete nell'Unione Europea: considerazioni

- Nonostante alcuni sforzi per combattere il diabete a livello nazionale, la prevalenza globale è in aumento in tutta l'UE. Le previsioni del tasso medio di prevalenza per il 2025, per i 30 paesi, corrisponde ad un incremento del 25% superiore ad oggi.
- Anche per i paesi che hanno un tasso relativamente basso di prevalenza del diabete, la crescita prevista comporterà una grande sfida per i loro sistemi sanitari nei prossimi 20 anni.
- Nella maggior parte dei casi, i paesi che non hanno adottato piani nazionali per il diabete hanno un'alta prevalenza della malattia.
- Non ci sono che pochissimi registri del diabete in tutta l'Europa e non ci sono criteri chiari per la raccolta dei dati.
- In molti paesi, i dati raccolti a livello nazionale sottostimano la prevalenza per mancanza di sistemi adeguati per l'identificazione delle persone con diabete

Costi

- Sulla base dei dati disponibili, i costi del diabete e delle sue complicanze in Europa sono significativi e in aumento; mediamente costituiscono circa il 10% dei costi sanitari complessivi e sono calcolati probabilmente per difetto.
- La mancanza di dati paragonabili impedisce di realizzare confronti tra le nazioni, di fare previsioni affidabili e valutare l'efficacia delle politiche sanitarie adottate dai diversi paesi.

Piani Nazionali

L'importanza dei piani nazionali è stata ampiamente riconosciuta oltre 20 anni fa, quando, nel 1989, numerosi paesi Europei hanno firmato la dichiarazione di St Vincent, sostenuta dall'OMS Europa, impegnandosi a realizzare interventi organici per combattere il diabete; purtroppo, molti paesi non hanno rispettato uno dei requisiti fondamentali

Tabella 7.1 – Piani nazionali per il diabete nei paesi dell'Unione Europea.

Paese	Piani Nazionali già approvati
Austria	Piano Austriaco per il Diabete
Croazia	Programma Nazionale per la cura del Diabete con iniziative particolari per la prevenzione e la diagnosi precoce
Cipro	Piano Nazionale per il Diabete.
Repubblica Ceca	Piano Nazionale per il Diabete
Danimarca	Piano di programmazione per il Diabete
Finlandia	Programma di sviluppo per la prevenzione e la cura del Diabete
Lituania	Programma Nazionale per controllo del Diabete 2006-2007
Olanda	Piano di programmazione per il Diabete 2005-2009
Polonia	Programma di trattamento e prevenzione del Diabete 2006-2008
Portogallo	Programma Nazionale di controllo e prevenzione del Diabete
Romania	Programma Nazionale per il Diabete e le altre malattie nutrizionali
Slovacchia	Piano Nazionale per il Diabete
Spagna	Strategia Nazionale per il Diabete
UK	Quadro assistenziale dei servizi Nazionali per il Diabete
	Piani Nazionali in via di approvazione
Bulgaria	Programma nazionale per la prevenzione, la diagnosi precoce e il trattamento del diabete
Germania	Programma nazionale per il Diabete Atteso per il 2010
Irlanda	Piano Nazionale per il Diabete Atteso per il 2008
Italia	Piano Nazionale per il Diabete Atteso per il 2008
Lituania	Programma Nazionale per il controllo del Diabete 2008-2010 Atteso per il 2008.
Malta	Piano Nazionale per il Diabete
Slovenia	Piano Nazionale per il Diabete Atteso per 2008

previsti dalla dichiarazione, vale a dire approvare piani nazionali.

Al 2008 solo 13 dei 27 Stati membri dell'UE avevano un piano nazionale per il diabete (tabella 7.1) o hanno rivisto e aggiornato quanto già esisteva (Austria, Croazia, Cipro, Repubblica Ceca, Danimarca, Finlandia, Lituania, Paesi Bassi, Polonia, Portogallo, Romania, Slovacchia, Spagna, UK); in particolare Cipro, Lituania, Polonia, Romania e Spagna hanno introdotto piani nazionali specifici, mentre il Portogallo ha effettuato una significativa revisione del piano esistente. I piani elaborati non sono omogenei tra loro, variano infatti per le priorità identificate nelle diverse nazioni: alcuni sono focalizzati sulla prevenzione primaria, altri più mirati ad affrontare le complicanze secondarie della malattia. In alcuni paesi, i piani nazionali sono stati adottati ma la mancanza di adeguate risorse umane e finanziarie impedisce la loro piena attuazione. Sette paesi (Bulgaria, Germania, Irlanda, Italia, Lituania, Malta, Slovenia) hanno dichiarato l'intenzione di sviluppare piani nazionali per il diabete o di rivedere entro breve quanto già adottato (Tabella 7.1). Ci sono 14 paesi dell'Unione europea, senza un piano nazionale del diabete, alcuni dei quali hanno

tra i più alti tassi di prevalenza del diabete in Europa (Germania, Francia, Ungheria,..)

L'analisi condotta si può così sintetizzare:

- Solo 13 degli Stati membri dell'U.E. hanno attualmente un piano nazionale per il diabete, nonostante il continuo aumento della prevalenza e l'onere dei crescenti costi sanitari diretti e indiretti della malattia.
- Solo alcuni paesi stanno realizzando sufficienti iniziative per la prevenzione del diabete.
- Dieci piani nazionali prevedono un approccio globale al diabete comprese le misure di prevenzione primaria, lo screening sistematico e la prevenzione delle complicanze.
- Solo alcuni paesi nei loro piani hanno introdotto politiche specifiche mirate a gruppi ad alto rischio (per es. diabete gestazionale).
- Ci sono norme diverse di attuazione dei piani nazionali e mancano sistemi di valutazione (risultati misurabili) dell'efficacia dei piani stessi e del rapporto costi/efficacia
- In alcuni paesi, i bilanci limitati assegnati ai piani nazionali per il diabete stanno limitando l'attuazione delle proposte politiche.

Messaggi chiave

- Gli studi condotti in Europa dimostrano con forte evidenza che la prevenzione del DM2, attraverso i corretti stili di vita, è efficace.
- L'Unione Europea negli ultimi anni ha recepito l'importanza e la gravità della situazione stimolando attraverso iniziative concrete l'adozione di Piani Nazionali per la Prevenzione e Cura del Diabete.
- A fronte di un aumento preoccupante della prevalenza del diabete in tutta Europa e dei costi sanitari correlati, l'applicazione delle iniziative promosse dalla UE rimane scarsa e di frustrante lentezza.

Bibliografia

1. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukkaanniemi S, Laasko M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344, 1343-1350,
2. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346, 393-403,
3. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, and Howard BV. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-44.
4. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. The Indian Diabetes Prevention shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian with Impaired Glucose Tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006;49:289-97.
5. Peter Eh Schwarz, Ulrike Gruhl, Stefan R Bornstein, Rüdiger Landgraf, Michael Hall and Jaakko Tuomilehto Guideline and training standards for diabetes prevention (IMAGE) The European Perspective on Diabetes Prevention: development and Implementation. *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4; 353
6. Development Programme for the Prevention and Care of Diabetes in Finland Dehko 2000–2010 <http://www.idf.org/dehko>
7. Timo Saaristo, Markku Peltonen, Sirkka Keinänen-Kiukkaanniemi, Mauno Vanhala, Juha Saltevo Jaakko Tuomilehto for the FIN-D2D Study Group National Type 2 Diabetes Prevention Programme in Finland. *International Journal of Circumpolar Health* 2007; 66:2
8. *EU Project DE-PLAN* Prevention using Lifestyle, Physical Activity and Nutritional Intervention <http://www.ktl.fi/deplan>
9. NDST network guide supplement Prevention of Type 2 diabetes: role of diabetes networks NHS March 2000
10. The Policy Puzzle: Towards Benchmarking in the EU 2005 www.idf.org/webdata/docs/idf-europe/DiabetesReport2005.pdf

Programmi di prevenzione del diabete in Italia

Oggi il diabete mellito, con le sue complicanze, rappresenta un problema sanitario per le persone di tutte le età e di tutte le razze, con un maggiore coinvolgimento, peraltro, delle classi svantaggiate sia a livello economico che sociale. Si può affermare che l'Italia è stata la prima nazione a livello mondiale a dotarsi di una legge, la 115 del 1987, che, con l'atto di intesa Stato-Regioni del 1991, ha organizzato l'assistenza diabetologica, prevedendo l'istituzione di Servizi di diabetologia distribuiti uniformemente su tutto il territorio nazionale. Tuttavia, il prolungamento dell'aspettativa di vita dei pazienti, unito all'aumento dell'incidenza del diabete di tipo 2 (DM2) dovuta ai cambiamenti di stili di vita, ha portato e porterà, nel corso del tempo, ad un aumento del numero di persone con diabete. Ove non prevenuta, tale tendenza, che riguarda la cronicità in generale, determinerà nei prossimi anni un aumento del carico di malattie e disabilità che potrà risultare non più sostenibile dal nostro Servizio Sanitario. Di qui scaturisce la necessità di adottare strategie che richiederanno una migliore organizzazione del sistema finalizzato soprattutto alla prevenzione della patologia, ad una migliore valorizzazione del ruolo dei servizi, a una maggiore responsabilizzazione di tutti gli interlocutori compreso il paziente, allo scopo di prevenire la patologia e ritardare il più possibile l'insorgenza delle complicanze. Le disposizioni generali esistenti in Italia riguardo al diabete garantiscono già una efficace tutela delle persone affette da tale patologia. Perciò, un significativo miglioramento del livello di assistenza potrebbe essere assicurato con l'adozione di misure di carattere organizzativo piuttosto che

con innovazioni legislative. In quest'ottica l'impegno profuso in questi ultimi anni è stato non solo quello di individuare strategie per rendere attuali e innovativi i contenuti delle norme specifiche sul diabete ma soprattutto di utilizzare modalità operative basate su un ampio dialogo e collaborazione fra tutti i principali protagonisti dell'assistenza al diabete, in una reale sinergia fra le Regioni, le Associazioni professionali, il Volontariato, le Istituzioni pubbliche e private.

Il Servizio Sanitario deve tenere conto, più che delle competenze dei vari interlocutori (Governo, Regioni, ASL), della capacità di rafforzare le loro relazioni alla luce del nuovo Sistema Sanitario determinato dalla modifica del titolo V della Costituzione. Pertanto, l'impegno richiesto per ridurre l'incidenza della patologia e migliorare l'assistenza alla persona con diabete dovrà essere coerente con le indicazioni nazionali e internazionali e tener conto della centralità della persona, del supporto della famiglia, dell'Associazione dei pazienti. Inoltre è necessario riconoscere l'importanza del territorio come luogo dove vengono analizzati i bisogni e erogate le risposte.

Il diabete è diventato nel tempo un'emergenza mondiale e la lotta per la sua prevenzione è un impegno che deve coinvolgere tutte le Istituzioni. I Governi, tenendo conto del proprio Sistema Sanitario, dell'efficacia degli interventi, della loro fattibilità e sostenibilità, hanno un ruolo fondamentale nello sviluppo delle strategie, nella realizzazione degli interventi di prevenzione e trattamento del diabete e nel monitoraggio dei risultati conseguiti. A differenza dei paesi a basso reddito dove è necessario attuare immediatamente politiche di appoggio per ridurre i fattori di rischio e limitare la diffusione di questa ma-

lattia, in Italia, dove il diabete è un problema riconosciuto, servono misure ulteriori finalizzate non soltanto alla prevenzione attraverso iniziative globali e individuali di riduzione dei fattori di rischio, ma anche alla gestione della malattia e prevenzione delle sue complicanze. In Italia, il Ministero della Salute, con il **Piano Sanitario Nazionale 2003-2005**, aveva previsto, all'interno dell'obiettivo generale di lotta alle malattie, l'impegno del Servizio Sanitario Nazionale nei confronti del diabete e delle malattie metaboliche.

Nello specifico, per quanto concerne il DM2, l'aumento di incidenza registratosi negli ultimi anni appare correlato all'incremento epidemico dei casi di obesità, in quanto questa condizione rappresenta di per sé un importante fattore di rischio per la comparsa della malattia diabetica. La consapevolezza che interventi di prevenzione limitino l'insorgenza del diabete o prevenivano le complicanze, ha spinto la comunità internazionale e nazionale a individuare strategie diversificate per 1) migliorare gli interventi di prevenzione primaria agendo sui fattori di rischio; 2) garantire la diagnosi precoce della malattia; intervenire efficacemente per prevenire le complicanze. Si è delineata sempre più a livello istituzionale la necessità di dare priorità ad attività che migliorino le azioni di prevenzione, attraverso un percorso culturale che tenga presente una nuova concezione della salute, non più obiettivo da raggiungere ma "bene essenziale per lo sviluppo sociale, economico e personale" che vede nelle "persone stesse la maggiore risorsa" (**Carta di Ottawa 1986**). Proprio in quest'ottica, nel 2004, il Ministero della Salute ha inserito le complicanze del diabete tra le aree di intervento prioritarie. Il documento è stato oggetto di accordo tra lo Stato e le Regioni in data 6 Aprile 2004 per l'erogazione delle quote vincolate agli obiettivi di **PSN 2003-2005**. Tale documento è stato modificato ed integrato come **Piano Nazionale della Prevenzione 2005-2007**, allegato 2 all'Intesa Stato Regioni del 23 marzo 2005. Con tale Piano il SSN si è posto l'obiettivo di promuovere attivamente l'adesione consapevole dei cittadini agli interventi di prevenzione delle principali patologie (malattie cardiovascolari, diabete, tumori, malattie infettive). Tale Piano di Prevenzione Attiva interviene sulla prevenzione delle complicanze del diabete mellito tramite l'adozione di pro-

grammi di disease management, intendendosi con questo termine la strategia di gestione delle malattie croniche che prevede:

- la partecipazione attiva del paziente nella gestione attiva della malattia, attraverso programmi di educazione e di supporto dello stesso, svolti a livello della rete primaria di assistenza;
- l'attivazione di una stratificazione di sistemi atti a garantire la regolare esecuzione di un set di controlli periodici da parte del paziente;
- l'attivazione di un sistema di monitoraggio, su base informatizzata.

Nella riunione del 29 aprile della Conferenza Stato-Regioni è stata sottoscritta l'Intesa sul **Piano Nazionale della Prevenzione 2010-2012** che distingue come macro-aree di intervento:

- la medicina predittiva, che si rivolge agli individui sani, ricercando la fragilità o il difetto che conferisce loro una certa predisposizione a sviluppare una malattia;
- i programmi di prevenzione collettiva che mirano ad affrontare rischi diffusi nella popolazione generale, sia con l'introduzione di politiche favorevoli alla salute o interventi di tipo regolatorio, sia con programmi di promozione della salute o di sanità pubblica (come programmi di sorveglianza e controllo delle malattie infettive), sia con interventi rivolti agli ambienti di vita e di lavoro (come controlli nel settore alimentare edelle acque potabili, prevenzione degli infortuni e delle malattie professionali, ecc);
- i programmi di prevenzione rivolti a gruppi di popolazione a rischio e finalizzati a impedire l'insorgenza di malattie (per esempio i programmi di vaccinazione in gruppi a rischio) o a diagnosticare precocemente altre malattie (per esempio gli screening oncologici) o, ancora, a introdurre nella pratica clinica la valutazione del rischio individuale e interventi successivi di counselling o di diagnosi precoce e trattamento clinico (per esempio la prevenzione cardiovascolare);
- i programmi volti a prevenire complicanze e recidive di malattia e che promuovano il disegno e l'implementazione di percorsi che garantiscano la continuità della presa in carico, attraverso il miglioramento dell'integrazione all'interno dei servizi sanitari e tra questi e i servizi sociali, di fasce di popolazione particolarmente fragili,

come anziani, malati cronici, portatori di polipatologie, disabili, ecc.

Per quanto riguarda specificamente il diabete, oggi, in Italia, tale patologia ha un attento focus osservazionale, a cui hanno contribuito sicuramente le strategie implementate dal Ministero della Salute, che già con il Piano Sanitario Nazionale 2003-2005 e con il successivo 2006-2008, ha previsto un forte impegno del Servizio Sanitario Nazionale, anche attraverso la stretta collaborazione tra la Direzione Generale della Programmazione e il mondo scientifico, le istituzioni pubbliche e private e le associazioni dei pazienti, senza prevaricazioni ma con un interesse comune: la salute delle persone.

Nell'ambito degli indirizzi relativi alla prevenzione, il **Piano Sanitario Nazionale 2006-2008** enfatizza la necessità di promuovere la salute attraverso interventi da attuarsi nell'ambito individuale finalizzati a modificare i comportamenti soggettivi (ad es. promuovendo l'adozione da parte dei cittadini di corretti stili di vita) e, a livello delle collettività, a migliorare i contesti e le condizioni di vita rilevanti ai fini della salute.

Inoltre esso riconosce un ruolo fondamentale alla *“rilevazione epidemiologica, come funzione chiave per la conoscenza dei bisogni, il monitoraggio dell'efficacia degli interventi, il miglioramento della qualità dei flussi informativi e della capacità della loro gestione, finalizzate anche ad una più efficace e sintonica comunicazione istituzionale”*.

Enfatizza, inoltre, la necessità di una ampia trasversalità di interventi tra operatori sanitari e non sanitari perché gli interventi possono essere all'interno del Servizio Sanitario, ma spesso richiedono azioni intersettoriali che vedono coinvolte altre Istituzioni.

I programmi di prevenzione che riguardano il diabete fanno riferimento a diverse linee di attività quali: la Collaborazione con la Regione Europea dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) alla definizione di una Strategia di contrasto alle malattie croniche denominata **Gaining Health**; la Cooperazione con l'OMS alla costruzione di una Strategia Europea di contrasto all'obesità; la Predisposizione, attraverso il CCM e in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), **del progetto IGEA** (Integrazione, Gestione e Assistenza per la malattia diabetica); lo Sviluppo e

coordinamento del Piano **Guadagnare Salute** e la partecipazione dell'Italia alla definizione delle indicazioni europee sul diabete da parte del Consiglio EPSCO nel 2006. In particolare vanno ricordate le indicazioni europee del 2006, che spingono per una “elaborazione di misure di sensibilizzazione dell'opinione pubblica, di prevenzione primaria e per una definizione di misure di prevenzione secondaria”, ponendo in particolare l'accento sulla utilità dell'adozione di un approccio gestionale globale, multisetoriale e pluridisciplinare nei confronti dei diabetici e sull'implementazione della formazione per il personale sanitario. Inoltre, gli indirizzi europei valorizzano le azioni tese ad un approccio globale ai fattori determinanti per la salute a livello europeo, compresa una politica coerente e universale in materia di alimentazione e di attività fisica, e all'impatto esercitato sulla salute pubblica, in particolare nei bambini, dalla promozione, commercializzazione e presentazione di alimenti ad elevato tenore energetico e di bevande edulcorate. In particolare, le conclusioni del Consiglio EPSCO sulla promozione di stili di vita e la prevenzione del DM2 e delle sue complicanze hanno evidenziato che il DM2 e le relative complicanze (cardiovascolari, renali, oftalmologiche e podologiche) sono spesso diagnosticati tardivamente e che misure preventive, diagnosi precoce e efficace gestione della malattia possono comportare una riduzione della mortalità dovuta al diabete nonché un aumento della speranza e della qualità di vita delle popolazioni europee. Pertanto gli Stati Membri sono stati invitati a ipotizzare interventi che, tenuto conto delle risorse disponibili, favoriscano la raccolta, la registrazione, il monitoraggio, la diffusione a livello nazionale di dati epidemiologici ed economici completi sul diabete e l'elaborazione e l'attuazione di piani quadro per la lotta contro il diabete.

Inoltre il Consiglio ha invitato la Commissione Europea a sostenere gli sforzi compiuti dagli Stati Membri per prevenire il diabete e a promuovere uno stile di vita sano definendo il diabete come *“una sfida di salute pubblica in Europa”*. In quest'ottica viene incoraggiato lo scambio di informazioni tra gli Stati, per definire un'azione che rafforzi il coordinamento delle politiche e dei programmi di promozione e di prevenzione a favore, soprattutto, dei gruppi ad alto rischio, riducendo, al tempo stesso, le disuguaglian-

ze e ottimizzando le risorse. Per quanto riguarda le strategie europee, in generale sulla salute, anche non direttamente riferite al diabete, ma sicuramente ad esso collegate, bisogna fare riferimento al secondo programma d'azione dell'Unione Europea in ambito sanitario, per il periodo 2008-2013, entrato in vigore il gennaio 2008. Il programma intende completare, supportare e valorizzare le politiche degli Stati membri e contribuire a una maggiore solidarietà e prosperità in tutta l'UE. Tra questi vanno ricordati il Piano d'Azione 2008-2013 per la strategia globale di prevenzione e controllo delle malattie non trasmissibili, approvato a maggio 2008 in occasione della sessantesima Assemblea Mondiale sulla Salute. Il documento, sviluppato dall'OMS insieme ai singoli Stati membri, si basa sulla strategia globale per la prevenzione e il controllo delle malattie croniche definita nel marzo del 2000, fissa per il periodo 2008-2013 gli obiettivi e le azioni che devono essere implementate nell'arco di 6 anni, e individua gli indicatori di rendimento che devono guidare il lavoro dell'OMS a livello nazionale e internazionale, con particolare attenzione verso i Paesi a basso e medio reddito. **L'Action Plan 2008-2013** mira a un'implementazione coordinata e integrata degli interventi già in corso a livello nazionale e alla creazione di nuovi piani d'azione dove questi ancora non siano stati avviati.

Il Piano d'Azione prevede 6 obiettivi specifici:

- elevare le priorità;
- definire e potenziare le politiche;
- promuovere interventi per ridurre i principali fattori di rischio modificabili;
- promuovere la ricerca;
- promuovere le partnership;
- monitorare le malattie croniche e i determinanti.

Si tratta di una grande cornice politico amministrativa di riferimento, che consentirà la promozione di meccanismi di partecipazione e consultazione con tutti i soggetti interessati.

Le Linee guida del programma enfatizzano l'importanza della promozione della salute, anche riducendo le disuguaglianze, attraverso:

- la promozione di stili di vita sani e l'adozione di misure relative a fattori essenziali quali l'alimentazione, l'attività fisica e la salute sessuale; l'azione sui determinanti di dipendenza come fumo, alcol, droghe e uso improprio dei medicini,

così come sui fattori sociali e ambientali;

- l'adozione di misure di prevenzione delle principali malattie e di riduzione delle disuguaglianze sanitarie interne all'UE, comprese quelle legate alle differenze di genere;
- l'incremento degli anni di vita in buona salute e la promozione dell'invecchiamento attivo;
- il miglioramento della solidarietà tra i sistemi sanitari nazionali, favorendo la cooperazione su questioni relative alle cure mediche transfrontaliere.

Un importante traguardo nella storia recente della sanità pubblica italiana è stato raggiunto con il programma **"Guadagnare salute"**, approvato dal Governo con il Dpcm del 4 maggio 2007, in accordo con le Regioni e le Province Autonome. **"Guadagnare salute"**, "rendere facili le scelte salutari" è un programma che ha come obiettivo principale quello di prevenire e cambiare i comportamenti nocivi che costituiscono i principali fattori di rischio per le malattie non trasmissibili più comuni, di grande importanza epidemiologica e di forte impatto sulla sanità pubblica: malattie cardiovascolari, tumori, diabete mellito, malattie respiratorie croniche, disturbi muscolo-scheletrici e dell'apparato gastrointestinale, problemi di salute mentale. L'obiettivo è non solo quello di ridurre il peso delle malattie croniche sul sistema sanitario nazionale e sulla società, ma anche di creare quella cultura basata sulle scelte salutari e stili di vita sani, rendendo la persona protagonista e responsabile del proprio e dell'altrui benessere. Secondo l'OMS le malattie croniche tra le quali il diabete, provocano l'86% dei decessi, il 77% della perdita di anni di vita in buona salute e il 75% delle spese sanitarie in Europa e in Italia. Le malattie croniche riconoscono due tipi di fattori di rischio: quelli non modificabili (come l'età, il sesso e la familiarità per una patologia) e quelli modificabili attraverso cambiamenti dello stile di vita o mediante assunzione di farmaci (come un'alimentazione poco sana, il consumo di tabacco, l'abuso di alcol, la mancanza di attività fisica). Il Programma interministeriale **"Guadagnare Salute"** parte dai questi fattori di rischio (alimentazione, fumo, alcool, sedentarietà) che possono essere modificati identificando 4 aree di intervento:

- promozione di comportamenti alimentari salutari (relativo al fattore di rischio "scorretta alimentazione");

- lotta al tabagismo (relativo al fattore di rischio “fumo”);
- lotta all’abuso di alcol (relativo al fattore di rischio “alcol”);
- promozione dell’attività fisica (relativo al fattore di rischio “sedentarietà”).

In coerenza con il programma **“Guadagnare Salute”**, con *Decreto ministeriale 26 aprile 2007*, è stata istituita presso il Ministero della Salute, la Piattaforma nazionale sull’alimentazione, l’attività fisica e il tabagismo con il compito di formulare proposte e promuovere iniziative. La Piattaforma, di durata triennale e presieduta dal Ministro della Salute, prevede la partecipazione di rappresentanti delle amministrazioni centrali interessate, delle Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano e delle associazioni firmatarie dei protocolli di intesa. Il Programma interministeriale **“Guadagnare Salute”** ha previsto la definizione di protocolli d’intesa tra il Ministero e i rappresentanti di varie organizzazioni del sindacato, delle imprese e dell’associazionismo. Questi accordi rappresentano la base per dare concretezza al programma, rappresentando quindi un punto di partenza, con l’individuazione delle varie fasi di un processo in continua evoluzione, avendo come obiettivo la necessità di determinare un profondo cambiamento culturale che pone al centro dell’attenzione il concetto che un corretto stile di vita determina una buona qualità della vita. In particolare sono stati firmati protocolli di intesa con Ministero della Pubblica Istruzione, Ministero delle Politiche Agricole, Alimentari e Forestali – Inran, Ministero per le Politiche Giovanili e le Attività Sportive, Produttori e Gestori dei pubblici servizi, ASL, Enti locali, Responsabili personale settore privato e Associazioni della panificazione. Tali proto-

coli evidenziano la necessità che le strategie devono prevedere azioni che coinvolgano diversi interlocutori, anche fuori dal Sistema sanitario, in quanto per agire sui fattori ambientali e sui determinanti socio-economici delle malattie croniche sono necessarie alleanze tra forze diverse, esterne alla capacità di intervento del SSN, ma necessarie per contrastare i fattori di rischio e promuovere la salute, adottando politiche di intersettorialità. Il 25 marzo 2009, la **Conferenza Stato-Regioni** ha approvato l’*Accordo per la realizzazione degli obiettivi prioritari di Piano per l’anno 2009*. Tra gli obiettivi di Piano va ricordato quello riguardante “gli effetti positivi, solidamente documentati, dell’attività fisica sulla patologia cronica non trasmissibile, da quella cardiovascolare, al diabete, all’obesità, alla osteoporosi e ad alcune patologie neoplastiche quali il cancro del colon e della mammella”. L’obiettivo evidenzia *“l’esistenza di relazioni positive fra regolare attività fisica aerobica e riduzione di alcune patologie quali quelle cardiovascolari, il diabete, l’obesità e inoltre enfatizza il concetto che praticare un’attività fisica costante può divenire uno strumento per prevenire l’insorgenza di molte patologie”*. A tal proposito l’Accordo evidenzia che, *“nonostante le solidissime evidenze scientifiche, il tema della promozione dell’attività fisica nella popolazione generale”* e della *“prescrizione dell’attività fisica”* per le persone a rischio più elevato resta una delle aree di intervento più sottovalutate in seno al Sistema Sanitario Nazionale; è pertanto necessario sviluppare sperimentazioni relative all’introduzione di tale pratica in aree del Paese in cui esistono condizioni favorevoli per avviare tale percorso, sottoponendo i risultati raggiunti ad una rigorosa valutazione di efficacia e di costo-efficacia in vista di un’eventuale estensione di tali programmi”.

Documenti e siti web di riferimento

Legge N° 115 del 16/3/1987 Disposizioni per la prevenzione e per la cura del Diabete Mellito
<http://www.normativasanita.it/jsp/dettaglio.jsp?id=21146>
 Piano Sanitario Nazionale 2003-2005 <http://www.salute.gov.it/psn/psnHome.jsp>
 Piano Sanitario Nazionale 2006-2008 <http://www.salute.gov.it/normativa/sezNormativa.jsp?label=psn>
 Piano Nazionale Prevenzione 2010-2012 <http://www.salute.gov.it/pubblicazioni/ppRisultatiPSN.jsp>

Approfondimento “Pane, sale e salute” <http://www.ccm-network.it/node/756>
 Approfondimento “Gestione delle malattie non trasmissibili” <http://www.ccm-network.it/node/821>
 Opuscolo del Ministero della Salute “Un’Italia in salute è una questione di stile...di vita” http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_opuscoliPoster_47_allegato.pdf
 Programma “Guadagnare Salute” <http://www.salute.gov.it/stiliVita/stiliVita.jsp>
 Sito del Formez-Sezione sanità <http://sanita.formez.it/>
 Sito Epicentro <http://www.epicentro.iss.it/>
 Sito Ministero della Salute : www.ministerosalute.it

Implementazione dei programmi di prevenzione del diabete tipo 2 in Italia

Progetto di implementazione dell'attività fisica

Introduzione

L'uso dell'esercizio fisico per la prevenzione del diabete mellito di tipo 2 (DM2) offre benefici sulla salute psicofisica che vanno oltre l'effetto di riduzione del rischio di comparsa del diabete. In questi anni numerosi studi randomizzati e controllati hanno documentato i vantaggi che derivano dalla pratica regolare dell'esercizio fisico in soggetti con obesità e/o intolleranza ai carboidrati^[1-5]. In sintesi, l'esercizio fisico migliora la sensibilità insulinica e riduce del 50- 60% il rischio di comparsa di DM2 in soggetti con intolleranza ai carboidrati, riduce il rischio cardiovascolare (riduzione obesità viscerale, pressione arteriosa, markers di infiammazione cronica, trigliceridemia e aumenta colesterolemia HDL), migliora lo stato di forma fisica che si correla inversamente con la mortalità e migliora la qualità della vita^[1-5]. Per quanto riguarda la riduzione del rischio di comparsa di diabete da parte dell'esercizio fisico in soggetti con intolleranza ai carboidrati è necessaria una precisazione. Una meta analisi di Gillies et al., su tutti gli studi randomizzati e controllati eseguiti, conferma una riduzione di circa il 50% di nuovi casi di diabete; però, l'intervento sullo stile di vita includeva, oltre all'incremento del dispendio energetico con l'esercizio fisico, anche l'intervento nutrizionale^[6]. Abbiamo dati ancora insufficienti sui possibili effetti di prevenzione del solo esercizio fisico senza intervento nutrizionale. Solo due studi, eseguiti in popolazioni orientali e con numerosità limitata, hanno documentato un beneficio del solo intervento con l'esercizio fisico, con una riduzione cu-

mulativa del rischio di nuovi casi di diabete pari sempre al 50% rispetto al gruppo di controllo^[6]. In effetti, l'intervento isolato con il solo esercizio fisico senza un intervento globale sullo stile di vita è difficile che a lungo termine possa avere dei benefici. Due studi dimostrano che l'intervento sullo stile di vita continua ad avere benefici in termini di prevenzione di nuovi casi di DM2 anche a distanza di 3^[7] e di 18^[8] anni dalla sospensione del protocollo intensivo. Ciò distingue l'intervento sullo stile di vita dagli interventi di prevenzione con l'uso di farmaci.

I livelli di inattività fisica della popolazione italiana

Un concetto che va diffuso tra la popolazione è che la sedentarietà non è una condizione di normalità ma è causa di varie patologie. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha calcolato che l'inattività fisica è causa di 2 milioni di morti all'anno nel mondo, di circa il 10-16% dei casi di cancro del colon, mammella, e diabete, e di circa il 22% dei casi di cardiopatia ischemica^[9]. Inoltre, l'inattività fisica peggiora lo stato di salute mentale: la depressione e le relative complicazioni, la gestione allo stress, la durata e la qualità del sonno, le capacità decisionali, la memoria a breve termine ed accelera i processi di invecchiamento. In un documento pubblicato nel 2006 nel sito web della sezione Europea dell'OMS viene riportato che l'inattività fisica causa in Europa circa 600000 morti all'anno (il 6% del totale) e che obesità e diabete sono responsabili di un altro milione di morti. In Europa il

70% della popolazione adulta non raggiunge i livelli minimi di attività fisica necessari al mantenimento di un buono stato di salute e la situazione nel nostro paese è tra le peggiori d'Europa. Particolarmente preoccupanti sono i tassi di sedentarietà soprattutto in Italia del sud ed insulare, documentati dalle indagini dell'Istat del 2001 sui livelli di attività fisica di un campione significativo di famiglie italiane che dimostrano punte di oltre il 50% di persone completamente sedentarie. Recentemente l'indagine "OKKio alla Salute", volta a esplorare le abitudini alimentari e l'attività fisica dei bambini delle scuole primarie, ha pesato e misurato 45.590 alunni delle scuole elementari in 18 regioni italiane. E' emerso che solo 1 bambino su 10 fa attività fisica in modo adeguato per la sua età, il 12,3% dei bambini è obeso ed il 23,6% è in sovrappeso. Attualmente l'Italia è il paese europeo con il tasso più alto di obesità infantile.

Come implementare l'attività fisica

Un intervento efficace richiede un approccio sistematico che coinvolga più settori della società. Gli interventi più urgenti riguardano i seguenti settori:

- Settore scolastico (età pediatrica): obiettivo inserire l'insegnamento di attività motoria nelle scuole elementari e aumentare le ore di educazione fisica nelle scuole medie integrandola nel curriculum scolastico;

- Settore sanitario: obiettivo istituzione centri multidisciplinari per la promozione di stili di vita salutari;
- Ambienti di lavoro: obiettivo promuovere comportamenti salutari tra i dipendenti e attività fisica nei luoghi del lavoro e lungo i percorsi per raggiungerli;
- Area urbanistica: obiettivo promuovere pedibus, mobilità a piedi o in bicicletta, città del cammino con figure di anziani leader per percorsi di trekking urbano;
- Area turistico-ambientale: obiettivo aprire nuove vie per un turismo salutare a piedi o in bicicletta.

Nell'ambito del settore sanitario è fondamentale un intervento strutturato per il miglioramento dello stile di vita della popolazione a rischio di DM2, in particolare delle persone affette da sovrappeso o obesità. Per promuovere una politica sanitaria seriamente impegnata nel settore della prevenzione è necessario produrre dati sul rapporto costo/utilità e costo/efficacia di interventi strutturati con modelli che siano riproducibili nelle diverse realtà regionali. Un modello in corso di sperimentazione è quello del C.U.R.I.A.MO., Centro Universitario di Ricerca Interdipartimentale Attività Motoria dell'Università degli Studi di Perugia. Si tratta di un intervento multidisciplinare con diverse figure professionali, strutturato in modo da poter essere riproducibile in altre sedi (tabella 8.1). Il percorso mette il paziente al centro del processo di cura e cambiamento e

Tabella 8.1 – Obiettivi delle varie figure professionali che collaborano al cambiamento dello stile di vita.

Figura professionale	Obiettivo clinico	Obiettivo psicologico
Endocrinologo	Stato patologia e complicanze	Autoconsapevolezza
Psicologo	Motivazione al cambiamento	Bilancio decisionale
Nutrizionista	Correzione errori alimentari	Autoconsapevolezza
Specialista medicina sport	Valutazione forma fisica	Autoconsapevolezza
Laureato Scienze Motorie	Miglioramento forma fisica con sedute in palestra	Autoefficacia, piacere
Pedagogista e Infermiera	Formazione di gruppi di pazienti e figure di pazienti leader	Dinamica positiva del gruppo
Educatrice Terapeutica	Miglioramento forma fisica con camminate all'aperto	Dinamica positiva di gruppo e ambientale
Organizzatore attività escursionistiche	Camminate in gruppo di 1-2 settimane con mete stimolanti	Dinamica positiva di gruppo, ambiente e sfida
Tutte le figure insieme	Visite di controllo primo anno ogni 3 mesi, poi ogni 4 mesi	Rinforzo per l'adesione a lungo termine

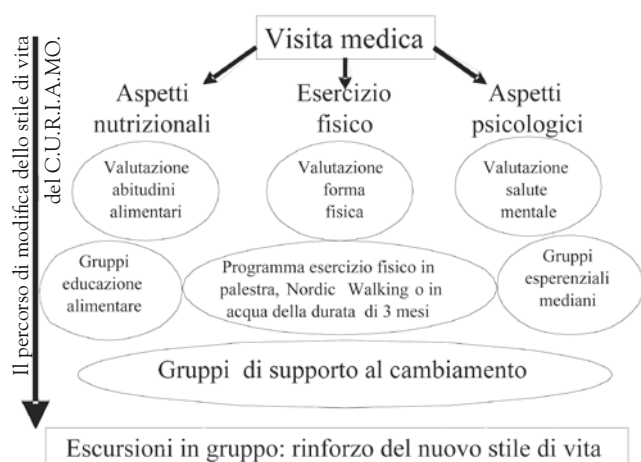


Figura 8.1 - Il modello di intervento multidisciplinare sullo stile di vita del CURIAMO per le persone con obesità, a rischio di DM2 o con DM2.

comincia con il **diabetologo** perché il paziente anzitutto si aspetta la cura. Il diabetologo esamina lo stato della patologia, le eventuali complicanze, il rischio cardiovascolare ed aiuta il paziente a capire quali sono le cause del diabete e quali possono essere le soluzioni (presa di coscienza sul possibile beneficio in termini di salute e benessere psicofisico del cambiamento di stile di vita). Se il paziente non ha controindicazioni maggiori alla pratica dell'esercizio fisico, inizia il percorso multidisciplinare che si articola su tre livelli: aspetti nutrizionali, esercizio fisico e aspetti psicologici (figura 8.1). La **dietista** esamina le abitudini alimentari, identifica gli errori alimentari e collabora con il paziente al quale, tramite tecniche di problem solving, sono richieste strategie correttive, sostenibili a lungo termine (presa di coscienza degli errori nutrizionali e della possibilità di miglioramento dell'alimentazione). Dopo questa prima visita, i pazienti prendono parte a sei incontri di educazione alimentare con due sessioni dedicate al laboratorio del gusto e alle ricette salutari. Il **medico specialista in medicina dello sport**, mediante il test al lattato con carichi crescenti su treadmill, valuta lo stato di forma fisica del soggetto e sottolinea il rapporto tra capacità aerobica e aspettanza di vita. Il paziente ha l'occasione di prendere coscienza del suo stato di forma fisica e di visualizzare un possibile miglioramento grazie all'allenamento. Il test della capacità aerobica serve ad individuare le frequenze cardiache ottimali per l'allenamento. La **psicologa** esegue una valutazio-

ne del funzionamento psicologico del paziente e lo aiuta nel processo di accettazione della patologia, nell'individuare le cause e gli eventuali effetti emotivi e relazionali, favorendo il bilancio decisionale del paziente verso un cambiamento volto ad uno stile di vita più salutare in cui l'attività fisica e l'attenzione alla dieta non sono delle costrizioni ma scelte consapevoli e positive che migliorano autostima e qualità di vita. I pazienti con problematiche psicologiche rilevanti (disturbi del comportamento alimentare, depressione, etc.) iniziano un percorso di gruppo esperienziale mediano (12-25 persone, 12 sedute) con lo psicoterapeuta. Questo percorso non ha una specificità strettamente psicoterapeutica, ma il suo obiettivo ha comunque valenze trasformative: il gruppo esperienziale mediano, attraverso il dialogo, il confronto e la condivisione, offre la possibilità di vivere relazioni significative, sperimentando e riconoscendo le emozioni ad esse legate proprio nel momento in cui nascono e si sviluppano. Il **laureato in scienze motorie** assiste il paziente nel suo iniziale processo di cambiamento facendogli percepire il piacere dell'attività motoria, il significato del riscoprire il movimento e, soprattutto, promuovendo la sensazione di autoefficacia del paziente e la visione delle nuove possibilità di cura e di miglioramento fisico offerte dal cambiamento. L'intervento con l'esercizio fisico dura tre mesi in cui sono distribuite 24 sedute (due alla settimana) con carichi di lavoro crescenti che aumentano ogni 6 sedute (4 steps). In accordo con le linee guida internazionali^[3-5], viene proposto sia l'allenamento aerobico (60 minuti) che quello per la forza muscolare (30 minuti) con la tecnica del circuit training per favorire il recupero e variare l'allenamento. Si parte dal 50% della capacità massima per finire al quarto step con il 65%.

Tabella 8.2 – Il protocollo di esercizio fisico supervisionato e strutturato presso il C.U.R.I.A.M.O. per l'avviamento all'attività motoria dei pazienti con obesità e DM2.

Tipo: misto (2/3 aerobico e 1/3 di resistenza)
 Intensità: 50-65% capacità massima
 Frequenza: 2 sessioni settimanali (più accesso libero ai gruppi di Nordic Walking)
 Durata: 90 minuti

Durante il quarto step il lavoro di allenamento aerobico è finalizzato ad aumentare la resistenza aerobica per stimolare la biogenesi mitocondriale^[10]. La **pedagogista**, coadiuvata da un'infermiera educatrice terapeutica, interviene con l'inizio delle prime sedute in palestra aggregando i pazienti in gruppi di 12-18 partecipanti. Gli incontri di gruppo sono finalizzati a favorire l'esteriorizzazione dei vissuti di patologia, la descrizione degli effetti e delle aspettative del cambiamento e alla promozione dell'attività fisica anche dopo la fine delle sessioni in palestra. Le tecniche educative si basano su stimoli narrativi e utilizzano particolarmente la scrittura di sé mediante l'autobiografia narrativa^[10]. L'**organizzatore dell'attività escursionistica** raccoglie il lavoro fatto dalle altre figure professionali aggiungendo il valore dello stimolo ambientale agli altri stimoli positivi intrinseci all'attività fisica di gruppo e promuove periodici incontri per assicurare l'adesione a lungo termine al cambiamento. Una volta all'anno (prima quin-

dicina di maggio) viene organizzata la traversata a piedi da mare a mare (Ancona-Talamone) di 390 km a tappe come ulteriore stimolo per l'allenamento. Il percorso di cambiamento verso uno stile di vita salutare così organizzato è efficace se le figure professionali preposte sono sensibili, attente e collaborano tra loro. Ogni settimana sono organizzati incontri del personale in cui si discute dell'implementazione del programma e dei casi più difficili. La sperimentazione con questo modello è iniziata al C.U.R.I.A.MO. nel Novembre 2009 ed è prevista la pubblicazione dei risultati ad 1 anno e dopo 4 anni di follow-up. L'analisi costo/efficacia e costo/utilità del modello di intervento multidisciplinare sullo stile di vita servirà a confermare la validità dell'approccio di prevenzione del DM2. Analisi economiche recenti prodotte dall'OMS e dal World Economic Forum indicano che tutti i paesi devono impegnarsi nel promuovere l'adozione di sani stili di vita per evitare gravissime conseguenze anche di tipo economico^[11].

Bibliografia

1. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343-1350
2. The Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
3. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C, White RD. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29:1433-1438.
4. Marwick TH, Hordern MD, Miller T, Chyun DA, Bertoni AG, Blumenthal RS, Philippides G, Rocchini A. Exercise training for type 2 diabetes mellitus: impact on cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009;119:3244-262.
5. American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association (2010). Joint Position Statement.: Exercise and Type 2 Diabetes. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 42, 2282-2303.
6. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334:299-308.
7. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, Hämäläinen H, Härkönen P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Mannelin M, Paturi M, Sundvall J, Valle TT, Uusitupa M, Tuomilehto J; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006 ;368:1673-9.
8. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, Li H, Li , Jiang Y, An Y, Shuai Y, Zhang B, Zhang J, Thompson TJ, Gerzoff RB, Roglic G, Hu Y, Bennett PH. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008; 371: 1783-1789.
9. WHO physical activity. Available from: <http://www.who.int/moveforhealth/en/index.html>.
10. Maldonato A, Piana N, Bloise D, Baldelli A. Optimizing Patient Education for people with Obesity: possible use of the Autobiographical Approach. *Patient Education and Counseling* 2010; 3: 287-290.
11. WHO/World Economic Forum Report of a Joint Event. Preventing Noncommunicable Diseases in the Workplace through Diet and Physical Activity. Available from: <http://www.weforum.org/pdf/Wellness/WHO-WEF-NCDprevention.pdf>.

Progetto d'implementazione dell'educazione alimentare

Introduzione

Come è stato riportato nei capitoli corrispondenti, l'efficacia delle modifiche dello stile di vita nella prevenzione del diabete tipo 2 (DM2) è stata ampiamente dimostrata in diversi studi clinici controllati effettuati in soggetti a rischio di diventare diabetici^[1]. Inoltre, gli effetti benefici dell'intervento sullo stile di vita si mantengono a lungo termine anche dopo la sospensione dell'intervento stesso^[2,3]. Se, però, l'evidenza scientifica è estremamente forte e concordante, l'implementazione di tali modifiche, in particolare quelle relative all'alimentazione, è considerata difficile se non addirittura impossibile.

Sicuramente, cambiare lo stile di vita della popolazione a rischio e, ancor più, della popolazione generale è estremamente difficile, implicando la messa in atto di strategie complesse di tipo educativo, sanitario, politico ed economico, ma non impossibile come dimostrato dai buoni risultati che si stanno ottenendo in Finlandia in seguito all'applicazione di un programma strutturato di educazione nutrizionale e di attività fisica nei soggetti a rischio di diabete identificati nelle diverse strutture sanitarie del paese^[4].

In tutti gli studi di intervento effettuati, i programmi per indurre le modifiche dello stile di vita sono stati piuttosto intensivi, anche se la frequenza delle sessioni variava da uno studio all'altro, come riportato nella tabella 8.3. In quasi tutti gli studi si è scelto di effettuare il programma mediante incontri di gruppo e non individuali sia per contenere i tempi sia per sfruttare la maggiore

interattività che deriva da questa tipologia di incontri. Inoltre, in tutti gli studi è stato utilizzato un team multidisciplinare comprendente diverse figure, quali dietista/nutrizionista, esperto di fitness, pedagogo, psicologo. La multidisciplinarietà è, senz'altro, un valore aggiunto nell'implementazione di questi programmi di educazione, ma, nello stesso tempo, potrebbe rappresentare anche una limitazione considerato che, se si vuole effettuare un intervento su larga scala, per esempio in tutti i distretti sanitari, è impensabile poter disporre a questo livello di tutte le figure professionali utili. Un modo per superare questa difficoltà potrebbe essere rappresentato dall'individuazione di un programma di educazione nutrizionale ben strutturato

Tabella 8.3 – Tipologie dell'intervento in alcuni degli studi effettuati per la prevenzione del DM2 in soggetti a rischio.

Studio	Modalità dell'intervento
Da Qing	1 Sessione/settimana per 1 mese 1 Sessione/mese per 3 mesi Facilitatori: medico o team
DPS	7 sessioni nel primo anno Poi 3/mese Facilitatore: dietista/altro
DPP	16 sessioni nelle prime 24 settimane Poi mensilmente Facilitatori: case-manager
DPP (Indiano)	Sessione individuale all'inizio Poi ogni 6 mesi Contatti telefonici mensili

nei contenuti e nella metodologia da poter essere utilizzato su larga scala anche in assenza delle figure professionali specifiche.

Pertanto, sulla falsa riga di quanto già fatto per i pazienti con diabete tipo 1 e tipo 2^[5,6], abbiamo preparato un manuale, ideato proprio allo scopo di creare uno strumento semplice che possa essere utilizzato da operatori (medici, dietisti o infermieri) con un diverso grado di esperienza nel campo della nutrizione e con differente formazione in ambito educativo. In esso è stata accuratamente descritta la struttura che caratterizza ogni incontro, le fasi e gli aspetti metodologico/didattici che lo compongono permettendo di affrontare argomenti e contenuti diversi, in modo flessibile, chiaro e, possibilmente, semplice.

Descrizione del programma di educazione nutrizionale

Il programma di educazione nutrizionale consta di sei incontri di gruppo (tabella 8.4). Tre incontri sono dedicati al bilancio energetico e al peso corporeo. Nel primo incontro si spiega ai pazienti come può essere facile diventare persone in sovrappeso o obese e perché è importante perdere peso. Il secondo incontro è finalizzato alla ricerca di strategie per perdere peso incrementando il dispendio energetico e il terzo a strategie per ridurre l'apporto calorico. Il quarto incontro ha come argomento la quantità e la qualità dei grassi della dieta; il quinto è dedicato ai carboidrati ed alle fibre della dieta e, infine, il sesto incontro riguarda il ruolo delle proteine, del sodio e del consumo di

alcol. I contenuti del programma sono elaborati sulle base delle raccomandazioni nutrizionali per la terapia e la prevenzione del diabete mellito formulate dal gruppo di studio Diabete e Nutrizione dell'EASD e adottate dalle Società Scientifiche diabetologiche italiane^[7,8]. Ogni incontro è suddiviso in tre fasi principali. La prima fase è quella di benvenuto, molto importante poiché è la fase di conoscenza e di accettazione reciproca nel corso della quale vengono spiegate le ragioni della suddivisione in gruppi e viene descritto come si svolgerà il lavoro. La parte centrale di ciascun incontro consiste nella fase didattica interattiva vera e propria. Vengono utilizzate simulazioni di situazioni di vita reale, metafore, disegni alla lavagna ed esercitazioni pratiche riguardanti l'argomento specifico di ciascun incontro. Questa fase prevede la partecipazione attiva del paziente, nel feed-back reciproco e nella discussione di gruppo con partecipante e animatore che hanno la possibilità di verificare immediatamente gli errori e individuare insieme le soluzioni. Infine, ciascun incontro termina con una fase riassuntiva durante la quale vengono trasmessi ai partecipanti i messaggi chiave.

Risultati preliminari e conclusioni

Il manuale precedentemente descritto, ideato per i pazienti diabetici e, poi, modificato anche per le persone a rischio, è stato utilizzato e validato in un gruppo di pazienti con DM2 di diversi centri italiani, dando risultati incoraggianti in termini di miglioramento del controllo glicemico e dei fattori di rischio, ma, principalmente, in termini di riduzione significativa del peso corporeo. Proprio quest'ultimo risultato ci fa supporre che possa essere un mezzo idoneo anche per l'educazione nutrizionale di persone a rischio di diabete in cui proprio la riduzione ponderale è un elemento di primaria importanza. L'utilizzo di un tale tipo di programma può essere particolarmente utile per gli interventi su vasta scala, specie in strutture in cui non sono presenti figure ad hoc. Naturalmente, là dove sono presenti le figure professionali specifiche i programmi di educazione nutrizionale e, più in generale, sullo stile di vita devono essere effettuati dal team multidisciplinare.

Tabella 8.4 – Argomenti del programma di educazione nutrizionale.

- 1° Sessione - Metabolismo energetico e peso corporeo: come si diventa obesi/sovrappeso e perché perdere peso
- 2° Sessione - Metabolismo energetico e peso corporeo: come perdere peso incrementando il dispendio energetico
- 3° Sessione - Metabolismo energetico e peso corporeo: come perdere peso riducendo l'apporto energetico della dieta
- 4° Sessione - Grassi: quantità e qualità
- 5° Sessione - Carboidrati: quantità e qualità
- 6° Sessione - Proteine, sale, alcol e modelli alimentari

Bibliografia

1. Gillies CLA et al. "Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis". *BMJ* 2007; 10: 299-334
2. Lindstrom J et al. "Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study". *Lancet* 2006; 368: 1673-79
3. Li G et al. "The long effect of lifestyle intervention to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: 1 20-year follow-up study". *Lancet* 2008; 371: 1783-89
4. Saaristo T et al. "Lifestyle intervention for prevention of type 2 diabetes in primary health care: one-year follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Program (FIN-D2D)". *Diabetes Care* 2010; 33: 2146-51
5. Rivellese AA et al. "Incontri di educazione alimentare per l'implementazione delle raccomandazioni nutrizionali (pazienti diabetici tipo 1)". *Abbott Diabetes Care*
6. Rivellese AA et al. "Incontri di educazione alimentare per l'implementazione delle raccomandazioni nutrizionali (pazienti diabetici tipo 2)". *Abbott Diabetes Care*
7. Mann JI et al. "Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus". *Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association. Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004; 14: 373-94
8. "Raccomandazioni nutrizionali basate sull'evidenza per la terapia e la prevenzione del diabete mellito". *Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) dell'European Association for the Study of Diabetes (EASD). Il Diabete* 2005; 4: 173-196.

L'esperienza regionale toscana nella prevenzione del diabete tipo 2: il programma CArPeDIAB

Numerosi studi dimostrano che il diabete tipo 2 (DM2) può essere efficacemente prevenuto nei soggetti ad alto rischio mediante modifiche dello stile di vita, che includono l'aumento dell'attività fisica e la riduzione del peso corporeo^[1-3]. Non è tuttavia ancora chiaro in che misura le potenzialità di prevenzione del diabete registrate nei trial clinici possano essere trasferite a livello di popolazione e quale sia il rapporto costo-beneficio di tale strategia. Numerosi stati membri dell'Unione Europea hanno definito piani nazionali e/o linee guida per la prevenzione e il trattamento del diabete che differiscono in maniera significativa tra i vari stati, sottolineando l'esistenza di una certa disomogeneità nella prevenzione, nella diagnosi precoce e nel controllo di questa malattia in Europa.

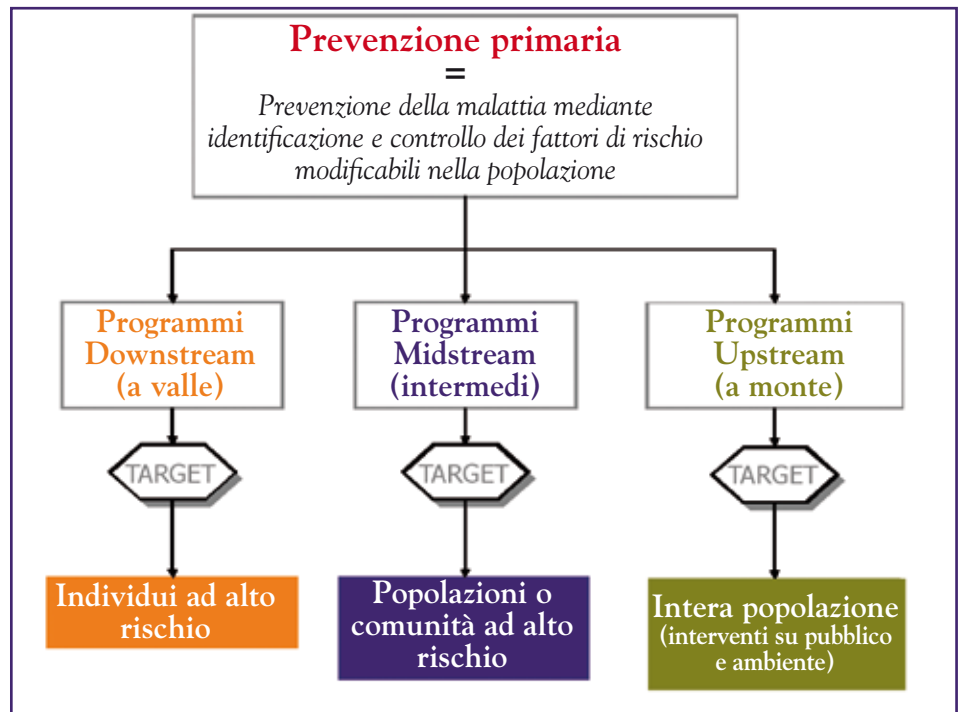
In Italia, il Piano Nazionale della Prevenzione, approvato con Intesa Stato-Regioni, individua tra le priorità la prevenzione delle patologie cardiovascolari e in particolare, tra i determinanti del rischio cardiovascolare, la prevenzione dell'obesità e del diabete. A ciascuna Regione, tenendo conto delle singole realtà, viene affidato il compito di pianificare secondo le linee operative definite dal Centro nazionale per la prevenzione ed il Controllo delle Malattie (CCM), uno specifico piano integrato di intervento. A rafforzare tale visione, il nuovo Piano Sanitario Nazionale 2010-2012 si propone di ampliare ulteriormente le iniziative finalizzate alla prevenzione primaria, soprattutto legate alla promozione di stili di vita più salutari. Inoltre, il diabete mellito viene considerato una patologia rilevante sia nell'ambito della prevenzione che della terapia^[4].

La cura del diabete viene individuata come aspetto rilevante anche dal Piano Sanitario della Regione Toscana 2008-2010^[5]. In particolare, il diabete viene considerato un modello per l'implementazione della Medicina di Iniziativa, una strategia organizzativa innovativa che affida alle cure primarie l'ambizioso compito di programmare e pianificare gli interventi di prevenzione e cura delle malattie croniche. Funzionali a questo mandato sono le Società della Salute alle quali si delega la programmazione e l'elaborazione dei piani integrati di salute. In tale contesto, la Campagna di Prevenzione del Diabete Mellito nella popolazione Adulta della Toscana (CArPeDIAB) ha lo scopo di verificare la fattibilità e l'efficacia di un modello di prevenzione del diabete basato sia su una strategia "ad alto rischio", rivolta cioè ai soggetti con rischio particolarmente elevato di sviluppare il diabete, che su una strategia di diagnosi precoce e trattamento del DM2 diretta ai soggetti con diabete di nuova diagnosi. Le modalità di implementazione di questo programma di prevenzione del DM2 nella regione Toscana sono descritte di seguito.

Implementazione del programma CArPeDIAB

Il CArPeDIAB è un programma pilota di prevenzione del DM2 basato sulla partecipazione attiva delle strutture assistenziali coinvolte nella cura del diabete presenti presso tre USL e presso una Azienda Ospedaliera della Regione Toscana. Quest'ultima svolge anche compiti di coordinamento scientifico del progetto. Il programma si

Figura 8.2 - Tipologie dei programmi di prevenzione del diabete.



basa su diverse strategie di prevenzione (strategia di popolazione, strategia ad alto rischio, strategia di diagnosi e trattamento precoce), sebbene maggiore enfasi viene posta all'implementazione di una strategia ad alto rischio (figura 8.2). Gli obiettivi di tale programma sono quindi: 1) stimare la prevalenza dei soggetti ad elevato rischio di diabete e la distribuzione dei vari fattori di rischio; 2) identificare gli individui asintomatici affetti da DM2; 3) generare modelli locali e regionali per la prevenzione del diabete, valutandone la fattibilità, l'efficacia e i costi; 4) ridurre l'incidenza e la prevalenza del DM2 e la prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolari; 5) sensibilizzare la popolazione generale sui rischi e le possibilità di prevenzione del DM2. Quest'ultimo aspetto prevede il coinvolgimento anche di strutture sanitarie e sociali non direttamente coinvolte nel sistema di cura del diabete, come le farmacie, le associazioni di volontariato e le Società della Salute, che svolgono un importante ruolo di diffusione dei messaggi sulla prevenzione del diabete^[6].

Strategia ad alto rischio

Scopo della strategia ad alto rischio è di identificare nella popolazione generale i soggetti con elevato rischio di sviluppare DM2 e fornire loro

un supporto per il cambiamento dello stile di vita con l'obiettivo di controllare i fattori di rischio e ridurre l'incidenza del diabete.

Le varie fasi del progetto prevedono la partecipazione di differenti livelli del sistema di cure del diabete e rientrano nella Gestione Integrata della malattia (figura 8.3). Nelle USL partecipanti vengono individuati gruppi di medici di medicina generale cui è affidato il compito di identificare tra i propri assistiti, i soggetti a rischio di diabete secondo una procedura casuale che tenga conto del sesso e delle fasce di età. In tale fase del progetto la scelta dei medici di medicina generale coinvolti privilegia quei medici che operano secondo il modello della medicina di gruppo e prevede il contributo di figure professionali formate ad hoc come l'infermiere esperto in diabetologia secondo quanto previsto dai protocolli locali della Gestione Integrata del DM2. L'obiettivo di questa fase del progetto è quello di valutare il rischio di diabete attraverso uno strumento validato, anche nella popolazione italiana^[7], come il Finnish Diabetes Risk Score. I soggetti con punteggio compreso tra 7-14 sono considerati a rischio e ricevono informazioni scritte su come implementare stili di vita salutari, basati sulla dieta e l'esercizio fisico (figura 8.3). I soggetti con punteggio ≥ 15 , considerati a rischio elevato, sono inviati nella struttura di diabetologia di riferimen-

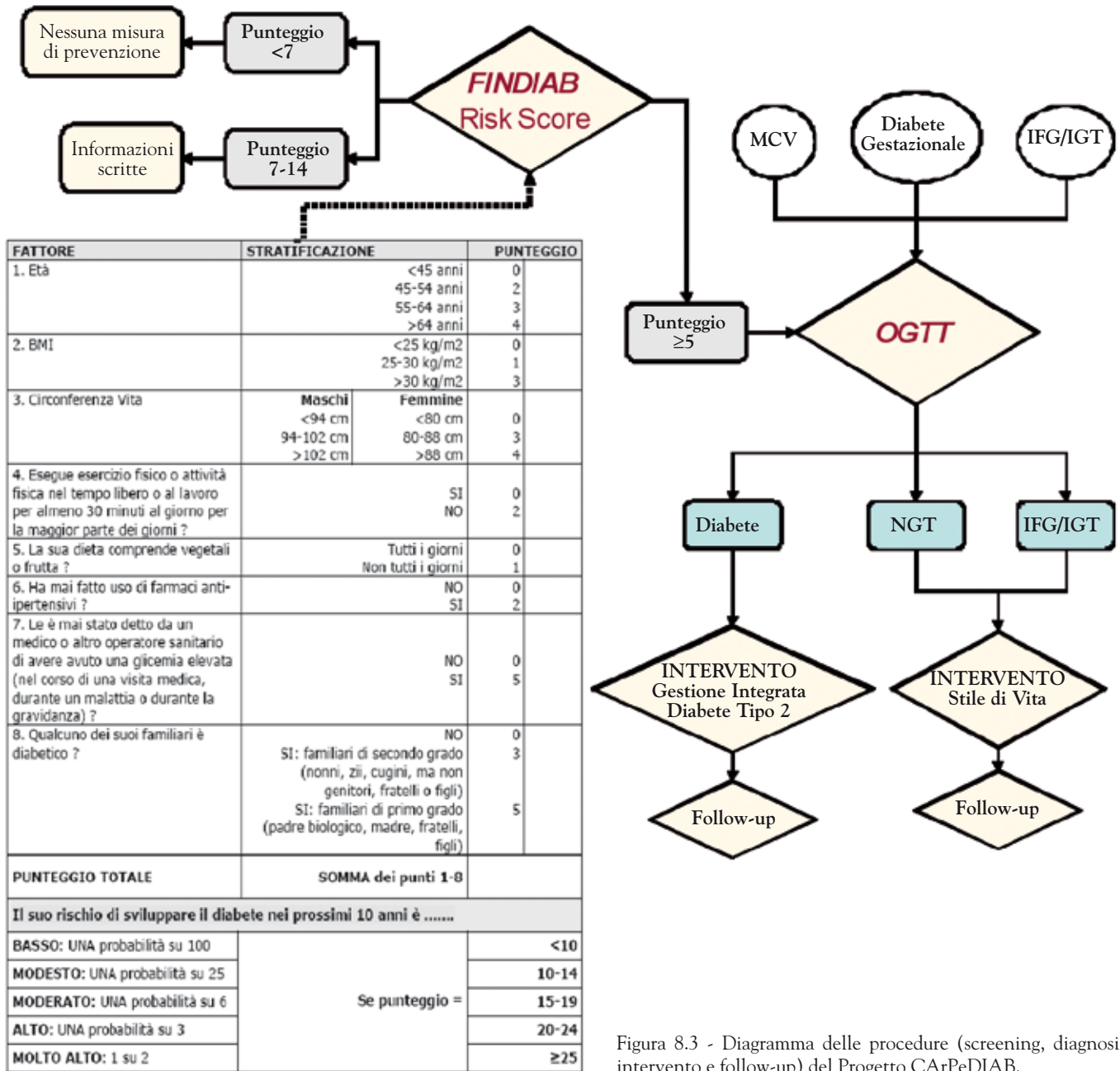


Figura 8.3 - Diagramma delle procedure (screening, diagnosi, intervento e follow-up) del Progetto CARPeDIAB.

to per l'esecuzione di un carico orale di glucosio (OGTT) al fine di definire la classe di regolazione glicemica individuale. Si stima che ogni medico di medicina generale debba somministrare, nell'ambito dei propri assistiti, circa 100-150 questionari, per un numero complessivo di soggetti analizzati nelle varie USL pari a 5000-6000 soggetti. Si stima che i soggetti con FINDRISC ≥ 15 rappresenteranno il 10-15% della popolazione studiata. I soggetti con diabete di nuova diagnosi entreranno in un percor-

so diagnostico-terapeutico che prevede la valutazione del controllo glicemico e delle complicanze e, successivamente, l'inserimento nel programma di Gestione Integrata. I soggetti con alterata regolazione della glicemia o NGT (ad elevato rischio, FINDRISC ≥ 15) parteciperanno ad un programma di intervento sullo stile di vita, gestito localmente dai medici e dagli infermieri opportunamente formati. Anche i soggetti con pregressa iperglicemia, storia di malattia coronarica o di diabete gestazio-

nale sono considerati ad elevato rischio e sono inseriti nel programma di intervento. A distanza di 1, 2 e 3 anni tali soggetti saranno sottoposti a verifica per la stima del tasso di conversione a diabete.

Il coinvolgimento degli individui ad elevato rischio in programmi di prevenzione inizia con una dettagliata valutazione dello stato di salute presso la sede della medicina di gruppo. In tale occasione si raccolgono informazioni su peso, altezza, indice di massa corporea, circonferenza addominale, pressione arteriosa. In tutti i soggetti a rischio sono valutati alcuni parametri di laboratorio (profilo lipidico) e viene eseguito un OGTT. Sulla base dell'OGTT, valutato mediante i criteri ADA^[8], si prevede di individuare pazienti con diabete di nuova diagnosi (10%), soggetti con iperglicemia a digiuno (IFG, 15%) e ridotta tolleranza ai carboidrati (IFG+IGT; 30%) e soggetti con normale regolazione glicemica (NGT; 40-50%) (figura 8.4). Vengono raccolte, inoltre, informazioni che permettono un valutazione del rischio cardiovascolare individuale, secondo la procedura Heart RiskScore^[11]. In tal modo si valuta il rischio individuale globale all'inizio del programma di intervento.

Le linee guida relative ai metodi di intervento si basano sulle esperienze di studi precedenti, in particolare a quelle dello studio DPS^[2]. I tipi di intervento finalizzati alla riduzione del peso ed all'incremento dell'esercizio fisico possono essere di tipo individuale e di gruppo. I gruppi potranno essere guidati dall'infermiere esperto, ma è raccomandato

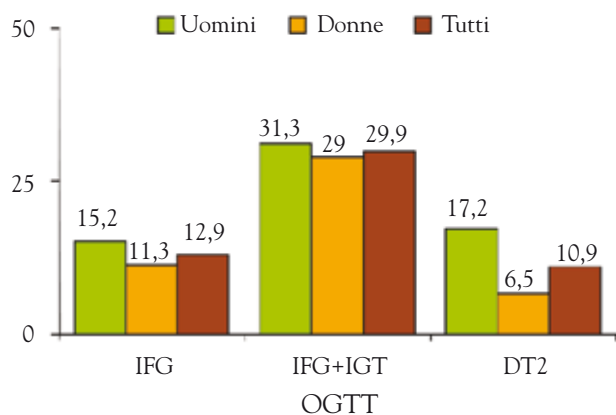


Figura 8.4 - Distribuzione delle classi di alterata regolazione glicemica nella coorte di Pisa nello studio DEPLAN (IFG, iperglicemia a digiuno; IGT, ridotta tolleranza glicidica; DT2, diabete tipo 2) (Bianchi C. Diabetes 2009, Suppl 1).

che i medici siano coinvolti nel lavoro di gruppo al fine di aumentare la motivazione dei partecipanti. Tali interventi si possono svolgere in strutture per le cure primarie, ma anche in sedi diverse come ad esempio presso le organizzazioni del terzo settore (volontariato, associazioni di pazienti, ecc.). Si prevede di riunire un gruppo 4-6 volte nel corso del programma di educazione. In alcuni casi si può prevedere un supporto psico-sociale per incoraggiare la partecipazione al programma di intervento.

Strategia di diagnosi precoce e trattamento

Tale strategia è rivolta ai soggetti con nuova diagnosi di diabete. Lo scopo di tale strategia è di inserire sistematicamente tali soggetti in un programma strutturato di cura al fine di prevenire lo sviluppo e/o la progressione delle complicanze del diabete. A tutti i soggetti viene offerto un intervento attivo, comprendente sia il trattamento farmacologico sia quello sullo stile di vita. Il trattamento è di tipo multifattoriale e mira anche al controllo dei maggiori fattori di rischio cardiovascolare.

Strategia di popolazione

Il CARPeDIAB prevede anche alcuni interventi diretti alla popolazione generale con lo scopo di migliorare la salute complessiva attraverso la diffusione di messaggi sul corretto stile di vita. Attraverso campagne informative differenziate per fasce di età, si tenterà di aumentare la proporzione di individui a conoscenza delle cause del DM2 e delle modalità di prevenzione di tale malattia e consapevoli delle possibilità di migliorare la propria salute. In tale attività saranno coinvolte direttamente le Società della Salute. I messaggi del programma CARPeDIAB devono essere in linea con le politiche di educazione/informazione definite sia a livello regionale che nazionale.

Conclusioni

È noto che il DM2 può essere prevenuto o ritardato nei soggetti ad elevato rischio in situazioni culturali e geografiche molto diverse tra loro, almeno negli studi controllati. E' possibile, infatti,

identificare i soggetti ad alto rischio per DM2 o i casi nelle fasi precoci della malattia ed intraprendere, rispettivamente, misure preventive e trattamenti appropriati. Non è del tutto chiaro se tali strategie preventive possano essere implementate a livello di popolazione e quale sia la reale efficacia di tali strategie. L'implementazione del programma della regione Toscana CARPeDIAB è finalizzato, seppure come modello sperimentale, a dare una risposta a tali quesiti. In tale programma il FINDRISC score viene utilizzato sia come strumento per individuare i soggetti ad alto rischio sia, in combinazione con l'OGTT, come metodo di screening dei pazienti con DM2 asintomatico. L'identificazione dei soggetti ad alto rischio e dei casi asintomatici è relativamente facile, ma rappresenta solo la fase iniziale del progetto. La reale sfida è rappresentata dalla possibilità di implementare un programma di prevenzione primaria mediante un intervento sullo stile di vita nell'ambito della pratica clinica corrente, dove, notoriamente, le risorse disponibili sono scarse.

Alcuni potenziali problemi vanno considerati nel programma CARPeDIAB. Innanzitutto un'adesione non sufficientemente convinta da parte delle istituzioni sanitarie, alla luce del peso crescente delle problematiche legate alla gestione delle risorse. A tale proposito è necessaria una condivisione delle varie fasi del progetto ed un coinvolgimento operativo delle strutture coinvolte. Secondo, gli operatori professionali devono essere adeguatamente incentivati a partecipare a tale programma, a patto di acquisire le conoscenze e le competenze richieste per l'intervento di prevenzione. Infine, è necessario disporre di una direzione scientifica e operativa autorevole in grado di offrire strumenti e metodologie trasferibili anche in altre esperienze professionali, ad esempio base di dati condivise sul web. La valutazione di fattibilità di questo progetto può offrire un modello di prevenzione delle malattie croniche utilizzabile anche in contesti estesi sia a livello regionale che nazionale, con lo scopo di ridurre il peso sempre crescente delle patologie associate a stili di vita non corretti.

Bibliografia

- Pan XR, Li GW, Hu YH et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20:537-544.
- Tuomilehto J, Lindstro Nm J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343-1350.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403.
- http://www.ccm-network.it/Pnp_intro
- http://www.regione.toscana.it/regione/export/RT/sitoRT/Contenuti/sezioni/azione_governo/piani_programmi_regionali/rubriche/piani_progetti/visualizza_asset.html_1836926109.html
- <http://www.regione.toscana.it/sst/organizzazione/societa/index.html>
- Schwarz PE, Lindström J, Kissimova-Scarbeck K, Szybinski Z, Barengo NC, Peltonen M, Tuomilehto J; DE-PLAN project. The European perspective of type 2 diabetes prevention: diabetes in Europe--prevention using lifestyle, physical activity and nutritional intervention (DE-PLAN) project. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008; 116(3):167-72.
- Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003; 26:725-731.
- Franciosi M, De Berardis G, Rossi MC, Sacco M, Belfiglio M, Pellegrini F, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A. Use of the diabetes risk score for opportunistic screening of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance: the IGLOO (Impaired Glucose Tolerance and Long-Term Outcomes Observational) study. *Diabetes Care*. 2005; 28(5):1187-94.
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:3160-3167.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM; SCORE project group Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003; 24:987-1003.

FINITO DI STAMPARE NEL MESE DI OTTOBRE MMXI
DA GRAFICA 10 - CITTÀ DI CASTELLO (PG)
PER CONTO DELLA CASA EDITRICE IDELSON-GNOCCHI S.R.L.