

Lavoro originale

Analisi cronobiologica dell'attività fisica in soggetti con ridotta tolleranza ai carboidrati (RTC)

RIASSUNTO

La ridotta tolleranza ai carboidrati (RTC) è un fattore di rischio significativo di complicanze croniche, soprattutto a carico dell'apparato cardiovascolare. Vari studi hanno accertato che i soggetti con RTC, in una percentuale di casi che può arrivare sino al 30%, progrediscono verso il diabete di tipo 2, se non si interviene con modificazioni dello stile di vita (restrizione calorica e incremento dell'attività motoria). Abbiamo esaminato una casistica di soggetti adulti con RTC (12 maschi e 8 femmine), di età media $58,6 \pm 7,5$ anni, con sovrappeso/obesità (BMI = $32,2 \pm 3,6$ kg/m²), trattati per 12 mesi con dieta ipocalorica bilanciata (con l'obiettivo di ridurre il peso corporeo del 2-8% nei successivi 6 mesi) e con un'attività motoria moderata (AMM) pari a un dispendio energetico di 3-6 METs (corrispondenti a 1500 kcal/settimana) allo scopo di valutare il loro effetto sul metabolismo glucidico e lipidico al termine del periodo di osservazione. La durata e l'intensità dell'AMM sono state monitorate sia attraverso questionari sia con l'utilizzazione dell'holter metabolico Sensewear™ Armband (BodyMedia, Inc.) indossato per 3 giorni consecutivi che ha permesso la costruzione del "poligono motorio" mediante il software Cronolife® che consente, nell'area dell'adulto, una refertazione dello stile di vita del soggetto, del dispendio energetico, dell'attività fisica spontanea e programmata. Dopo 12 mesi di trattamento i valori glicemici alla seconda ora dell'OGTT erano correlati con il dispendio energetico totale ($r = -0,44$; $p = 0,022$) e con l'intensità dell'attività fisica > 3 METs ($r = -0,64$; $p = 0,003$), mentre non vi era correlazione significativa con il calo ponderale. Anche i livelli di colesterolo LDL risultavano correlati al dispendio energetico totale ($r = 0,56$; $p = 0,011$), ma non con la riduzione del peso corporeo. Sulla base dei risultati ottenuti si conferma la necessità di trattare i soggetti con RTC, oltre che con un programma dietetico adeguato, soprattutto con un programma di ricondizionamento motorio che preveda livelli di attività fisica compresi tra 10 e 20 METs/h/settimana. L'aderenza a tale programma può essere verificata con il sistema Armband/Cronolife® che offre un quadro accurato e completo dello stile di vita individuale.

G.M. Pes¹, F. Tolu², N.C. Battistini³,
G. Delitala², M. Maioli²

¹Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Sassari;

²Istituto di Clinica e Terapia Medica, Università di Sassari;

³Cattedra di Scienze Tecniche Dietetiche Applicate, Università di Modena e Reggio Emilia

Corrispondenza: prof. Mario Maioli, Servizio di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Istituto di Clinica Medica, viale San Pietro 8, 07100 Sassari
e-mail: marimaio@uniss.it

G It Diabetol Metab 2009;29:60-65

Pervenuto in Redazione il 13-02-2009

Accettato per la pubblicazione il 27-02-2009

Parole chiave: ridotta tolleranza ai carboidrati, attività fisica, terapia nutrizionale

Key words: impaired glucose tolerance, physical activity, nutrition therapy

SUMMARY

Chronobiologic analysis of physical activity in subjects with impaired glucose tolerance (IGT)

Impaired glucose tolerance (IGT) is a disorder of glucose metabolism, associated with a significant risk for chronic complications, especially affecting the cardiovascular system. Several studies showed that although IGT can persist in a stable form for many years, up to 30% of cases, if not treated with lifestyle modification (caloric restriction and physical exercise), can progress to overt DM2. In this study we examined a cohort of adult IGT patients (12 men and 8 women; mean age 58.6 ± 7.5 years) with overweight/obesity ($BMI = 32.2 \pm 3.6 \text{ kg/m}^2$) treated during twelve months with moderate caloric restriction (aimed to a 2-8% body weight reduction in 6 months) and with moderate physical activity (3-6 METs or 1500 kcal/week). We evaluated the effect of the duration and intensity of physical activity on glucose and lipid metabolism at the end of the time interval. Physical activity was measured by using questionnaire as well as with the metabolic holter Sensewear™ Armband (BodyMedia Inc.) worn for three consecutive days. With the help of the Cronolife® software we constructed a "motion polygon" which represent the lifestyle of the subject. After 12 months of treatment plasma glucose values at the second hour of OGTT showed a correlation with total energy expenditure (TEE) ($r = -0.44$; $p = 0.022$) and especially with the intensity of physical activity > 3 METs ($r = -0.64$ $p = 0.003$). A significant correlation between TEE and reduction of LDL cholesterol levels ($r = 0.56$; $p = 0.011$) but not with body weight reduction, was found. Based on these results we suggest to treat IGT subjects, other than with caloric restriction, also with a program of physical reconditioning which includes physical activity levels between 10 and 20 METs/h/week. The subject's compliance to the prescribed physical activity may be accurately determined with the Armband/Cronolife® system.

Introduzione

La ridotta tolleranza ai carboidrati (RTC) è una condizione patologica che si manifesta prevalentemente in soggetti sedentari con sovrappeso/obesità e si caratterizza per valori glicemici, alla seconda ora di un test da carico orale di glucosio (OGTT), compresi tra 140 e 199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/L)¹. Se non trattata adeguatamente, la RTC può evolvere in diabete di tipo 2 (DM2) manifesto in una percentuale

di casi che può variare tra il 20 e il 30% entro cinque anni². Anche i risultati di studi europei³ e statunitensi⁴ indicano che una moderata restrizione calorica e l'incremento dell'attività fisica, sono in grado di ridurre il rischio di evoluzione verso il DM2 conclamato. Se il cardine dell'approccio terapeutico della RTC è rappresentato dagli interventi sullo stile di vita, non è tuttavia facile per il diabetologo accertare se il soggetto osservi scrupolosamente o meno le indicazioni terapeutiche prescritte, ciò a causa della scarsa disponibilità di metodiche atte a quantificare lo stile di vita in maniera obiettiva. Attualmente infatti è difficile verificare l'effettiva aderenza del soggetto alla terapia dietetica (la raccolta anamnestica e la compilazione di diari alimentari autosomministrati hanno un grado modesto di affidabilità e sono applicabili esclusivamente a pazienti selezionati e collaboranti). Al contrario, per quanto riguarda la quantificazione dell'attività fisica, oggi essa può essere effettuata con dispositivi portatili atti a registrare il dispendio energetico in condizioni *free living*⁵ permettendo così di verificare l'attendibilità del diario motorio compilato dal paziente. Fra i dispositivi validati il Sensewear™ Armband (BodyMedia Inc.) è tra quelli che forniscono l'analisi più completa e accurata. Tale dispositivo, dotato di un accelerometro biassiale, è in grado di monitorare in continuo: (1) il dispendio energetico totale (TEE) e di attività fisica (AF); (2) la durata e l'intensità dell'attività fisica (METs) e il numero di passi; (3) l'alternanza dei periodi di attività e riposo/sonno. Inoltre, di recente, si è reso disponibile il software Cronolife® (SensorMedics Inc.), dotato di una serie di algoritmi che consentono il calcolo di vari indici di caratterizzazione motoria (Tab. 1). A partire dai dati registrati dall'Armband tale software permette un'analisi cronobiologica dell'attività fisica del soggetto fornendo una "fotografia" del suo "stile motorio" e svelando eventuali condizioni di normalità o ipo-iperkinesia. In particolare il software genera una rappresentazione sintetica dello stile di vita attraverso un grafico polare (poligono motorio), che consente di visualizzare, in maniera immediata, lo stile di vita del soggetto.

Scopo del presente studio è stato quello di valutare, mediante l'utilizzo dell'holter metabolico Sensewear™ Armband e successivamente l'analisi con il software Cronolife®, l'effetto dell'intensità e della durata dell'attività fisica prescritta sulle variazioni del metabolismo glucidico e lipidico, in una coorte di soggetti con RTC, dopo un periodo di osservazione di 12 mesi.

Tabella 1 Indici di caratterizzazione motoria calcolati mediante Cronolife®.

LAF	livello di attività fisica: TEE/REE
EE-A (kcal)	dispendio energetico da attività motoria ≥ 3 METs
%EE-A ≥ 3 METs	percentuale del dispendio energetico da attività motoria non sedentaria
STEPS	numero di passi delle 24 ore selezionate
%STEPS ≥ 3 METs	percentuale di passi aerobici
PAD ≥ 3 METs	tempo di attività fisica ≥ 3 METs
LAM	livello di intensità delle attività motorie ≥ 3 METs
LAS	livello delle attività spontanee o sedentarie < 3 METs
TD	tempo trascorso in posizione distesa o clinostatica

Casistica e metodi

È stata reclutata una coorte di 20 soggetti (12 maschi e 8 femmine, età media $58,6 \pm 7,5$ anni, BMI medio di $32,2 \pm 3,6$ kg/m², circonferenza vita > 102 cm nei maschi e > 88 cm nelle femmine) con stile di vita sedentario, nei quali una precedente diagnosi di RTC è stata confermata dopo OGTT presso il Servizio di Diabetologia e Malattie Metaboliche dell'Università di Sassari (Tab. 2). Il test è stato eseguito dopo un digiuno di almeno 10-12 ore¹. Tutti i pazienti presentavano valori glicemici a digiuno inferiori a 110 mg/dl e nei tre giorni precedenti il test avevano osservato una dieta che comprendeva almeno 200 g/die di carboidrati. Tutti i pazienti erano esenti da patologie epatiche, renali ed endocrine, da cardiopatia ischemica e non assumevano farmaci che potessero interferire sul metabolismo glucidico e lipidico. In tutti è stato effettuato un prelievo di sangue venoso periferico per la determinazione sierica del colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi; il colesterolo LDL è stato calcolato mediante la formula di Friedwald⁶. Dopo aver ottenuto il consenso informato, a tutti i soggetti è stato somministrato un diario alimentare per rilevare l'introito calorico di sette giorni consecutivi (*7-day recall*) e inoltre è stato impiegato il *Modifiable Activity Questionnaire*⁷ per la stima dell'attività fisica volontaria. L'attendibilità di quest'ultimo è stata verificata attraverso la registrazione dell'attività motoria mediante posizionamento per almeno 3 giorni dell'holter metabolico Sensewear™ Armband in corrispondenza del punto medio

dell'area tricipitale del braccio non dominante⁵. I dati sono stati analizzati mediante il software Cronolife® che ha permesso di ottenere il profilo cronobiologico degli indici di caratterizzazione motoria e il "poligono motorio", indicatore dello stile di vita in condizioni *free-living* di ciascun soggetto. Durante una seduta di *counseling*, della durata massima di 60 minuti, in ogni partecipante è stato valutato il grado di consapevolezza della condizione di RTC e dei rischi che essa comporta, sono state spiegate in dettaglio le finalità dello studio e la durata del periodo di osservazione; è stato valutato il grado di motivazione ad aderire allo studio e sono state precisate le caratteristiche del regime dietetico proposto (carboidrati 55%, grassi 30%, proteine 15%). In particolare è stato spiegato che tale regime dietetico comportava la riduzione di un numero di calorie sufficienti a indurre una perdita del peso corporeo del 2-8% entro i successivi 6 mesi, rispetto al peso registrato al momento del reclutamento. Nell'ultima parte della seduta di *counseling* è stato prescritto un programma di attività fisica moderata (3-6 METs) che prevedeva un dispendio energetico di circa 1500 kcal/settimana ottenibile, a seconda delle preferenze del soggetto, con una camminata di 4-5 km in un'ora su percorso pianeggiante o tappeto rotante, oppure in alternativa con una pedalata di 7-10 km (a seconda del peso) su una bicicletta da camera, il tutto per 5 giorni alla settimana; questo obiettivo veniva raggiunto mediante un incremento progressivo dell'impegno fisico fino a raggiungere l'obiettivo desiderato entro il primo mese. Durante i 12 mesi di *follow-up*, a cadenza bimestrale, i sog-

Tabella 2 Caratteristiche dei soggetti RTC partecipanti allo studio.

ID. pz	Età	Sesso	C-TOT (mg/dl)	C-HDL (mg/dl)	TG (mg/dl)	C-LDL (mg/dl)	BMI	OGTT (0 min)	OGTT (120 min)
C.M.T	73	F	162	49	73	94	29,1	91	160
N.L.	52	M	232	48	87	167	32,3	106	191
M.P.D.	69	F	155	43	88	94	32,6	92	165
P.S.	70	M	201	46	81	139	32,3	98	181
L.G.	54	M	213	30	98	163	38,9	102	158
F.P.	68	M	197	42	79	139	33,1	84	186
G.F.	55	M	221	35	72	172	38,1	105	164
T.P.	60	M	182	36	89	128	36,6	89	170
T.M.	57	M	192	21	116	148	36,1	91	174
Z.A.	60	F	217	26	65	178	26,3	102	153
F.S.	57	F	252	57	51	185	27,1	103	144
D.E.	65	F	151	47	124	79	28,2	96	157
M.P	53	M	137	40	80	81	30,5	104	154
C.A.	48	M	200	44	242	108	35,6	97	181
T.C.	58	F	223	18	85	188	28,3	96	148
S.B.	54	F	258	59	68	185	29,3	77	148
P.M.	66	F	156	56	104	79	30,5	85	159
L.D.	53	M	154	59	69	81	31,7	86	160
C.C.	48	M	199	73	89	108	34,8	97	178
E.T.	52	M	224	12	224	167	32,0	108	197

getti sono stati contattati telefonicamente per valutare il grado di *compliance* al protocollo terapeutico. Trascorsi 12 mesi tutti i soggetti sono stati richiamati per la valutazione dei parametri pondero-staturali, per effettuare un secondo test da carico di glucosio, una valutazione dell'assetto lipidico, la compilazione del diario alimentare e dell'attività fisica e una nuova analisi Armband/CronoLife®. L'analisi statistica dei dati prevedeva test *t* di Student per dati appaiati e analisi della correlazione lineare con una soglia di significatività di 0,05.

Risultati

Nella tabella 2 e nelle figure 1 e 2 sono riportate le variazioni dei valori glicemici e del peso nei soggetti al momento dell'arruolamento e dopo 12 mesi di trattamento. Al termine di tale periodo è stato osservato un miglioramento significativo dei valori glicemici in 6 soggetti, una persistenza della condizione di RTC in 11 soggetti e un aumento della glicemia superiore a 200 mg/dl alla 2^a ora dell'OGTT in 3 soggetti. Di questi ultimi, due hanno mostrato un incremento ponderale di 9 e 6 kg e il terzo, pur avendo presentato un calo ponderale, non ha osservato il programma di attività fisica prescritto come mostrato dalle risposte al questionario e confermato dai dati del Sensewear™ Armband.

I soggetti che hanno mostrato un miglioramento significativo dei valori glicemici a 120' dell'OGTT, compatibili con una normale tolleranza ai carboidrati, hanno osservato regolarmente il programma dietetico e dell'attività motoria prescritti. Dei soggetti in cui permaneva la condizione di RTC abbiamo potuto constatare che solo cinque hanno presentato un

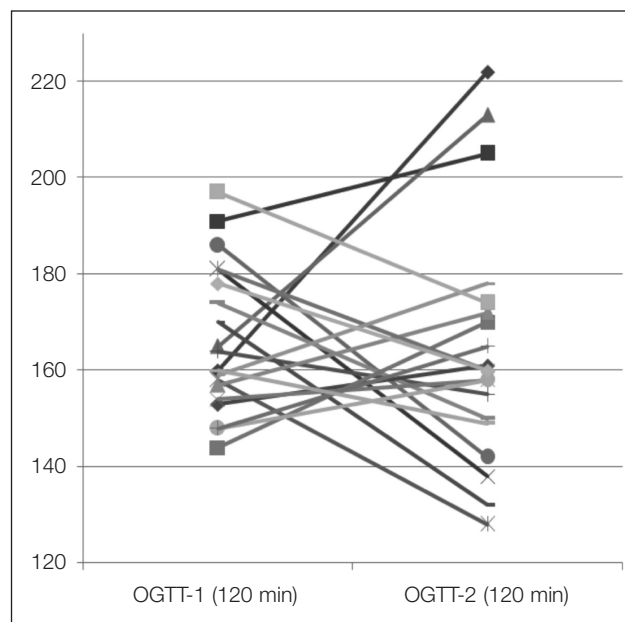


Figura 1 Valori glicemici (120' OGTT) all'arruolamento e fine studio dei soggetti RTC.

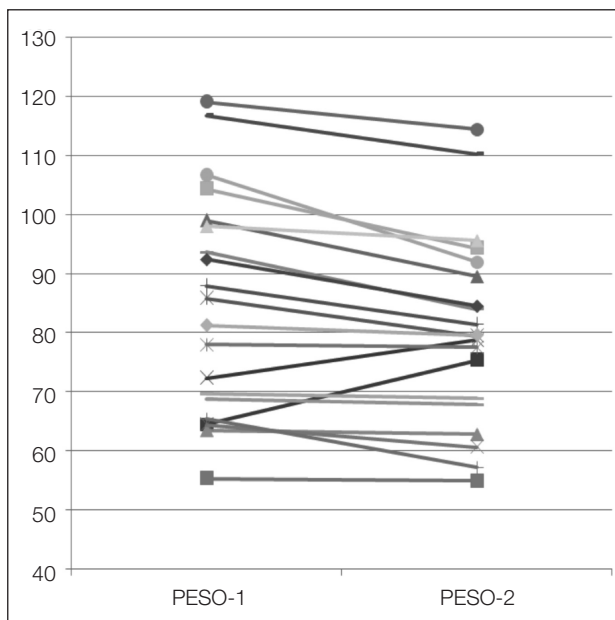


Figura 2 Peso all'arruolamento e fine studio dei soggetti RTC.

calo ponderale non significativo e hanno praticato un'attività fisica inferiore al programma stabilito.

L'analisi dell'intera casistica non ha evidenziato alcuna correlazione statisticamente significativa tra calo ponderale e miglioramento del metabolismo glucidico. Al contrario i valori glicemici alla 2^a ora dell'OGTT, misurati al termine dello studio, erano inversamente correlati con il dispendio energetico totale (TEE) ($r = -0,44$ $p = 0,022$) (Fig. 3) e in particolare con l'intensità dell'attività fisica moderata ($LAM \geq 3$ METs) ($r = -0,64$ $p = 0,003$) (Fig. 4). Nella figura 5 è evidenziata la correlazione tra TEE e riduzione dei valori di colesterolo LDL dopo 12 mesi di trattamento ($r = 0,56$ $p = 0,011$), mentre non è stata riscontrata alcuna correlazione tra i parametri di attività fisica da noi considerati e i livelli di colesterolo HDL, trigliceridi e rapporto colesterolo totale/HDL. Il TEE, infine, nella maggior parte dei casi era correlato positivamente ($r = 0,48$ $p = 0,032$) con la diminuzione del peso corporeo rilevata al termine dello studio (Fig. 6). Nella figura 7 è riportato, a titolo esemplificativo, un poligono motorio del Cronolife®, all'inizio e al termine dello studio, di un soggetto che ha presentato un miglioramento del metabolismo glucidico e lipidico in seguito al ricondizionamento motorio.

Discussione

L'osservanza di uno stile di vita corretto è uno dei capisaldi della prevenzione delle patologie del metabolismo glucidico. Come riportato da altri studi⁹ anche nella casistica di soggetti RTC da noi esaminata è stato possibile osservare un effetto positivo della dieta e del ricondizionamento motorio sui valori glicemici. Dopo 12 mesi di trattamento in 6 soggetti i valori glicemici alla 2^a ora dell'OGTT erano compatibili con una normale tolleranza ai glucidi, in 11 la condizione di RTC è rimasta

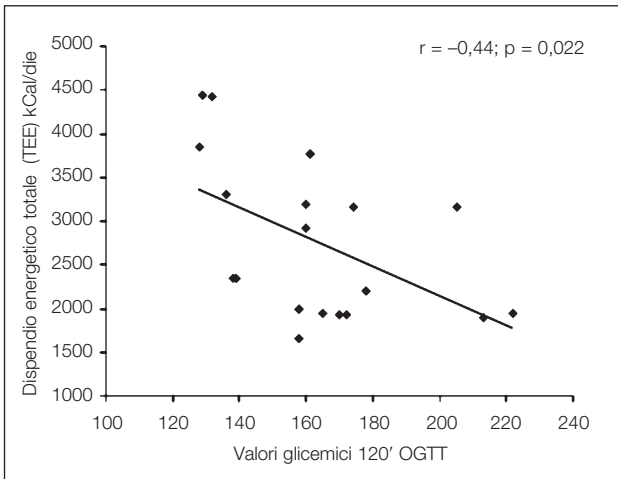


Figura 3 Correlazione tra valori glicemici (OGTT) e TEE.

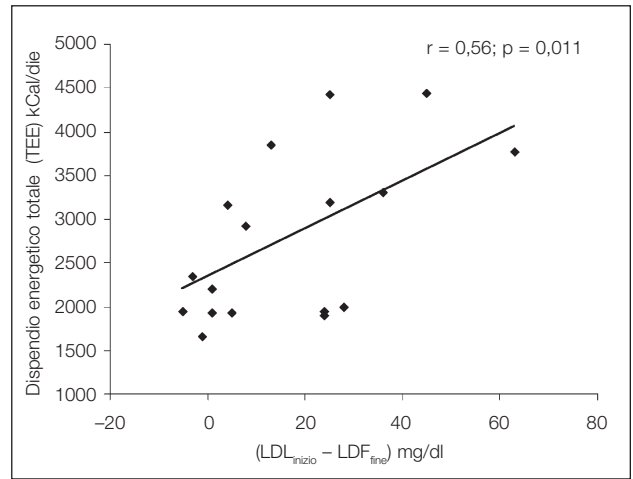


Figura 5 Correlazione tra variazione LDL e TEE.

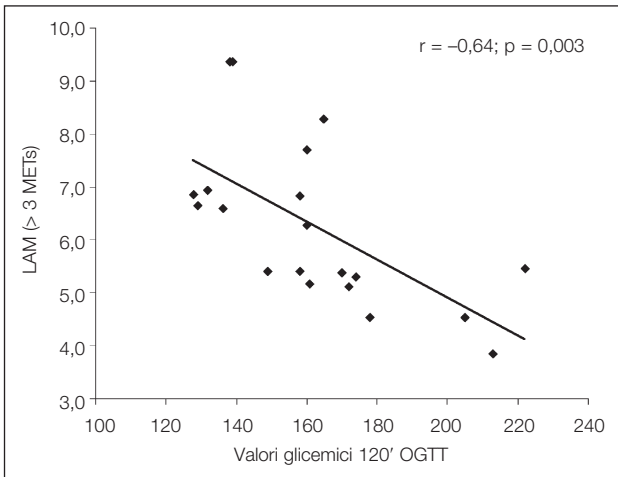


Figura 4 Correlazione tra valori glicemici (OGTT) e LAM.

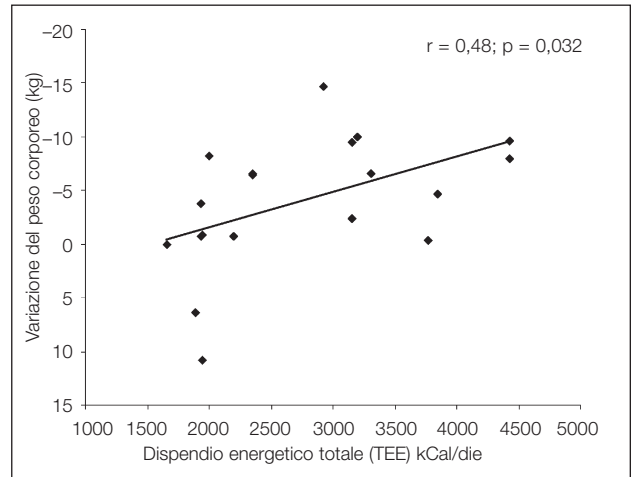


Figura 6 Correlazione tra variazione del peso corporeo e TEE.

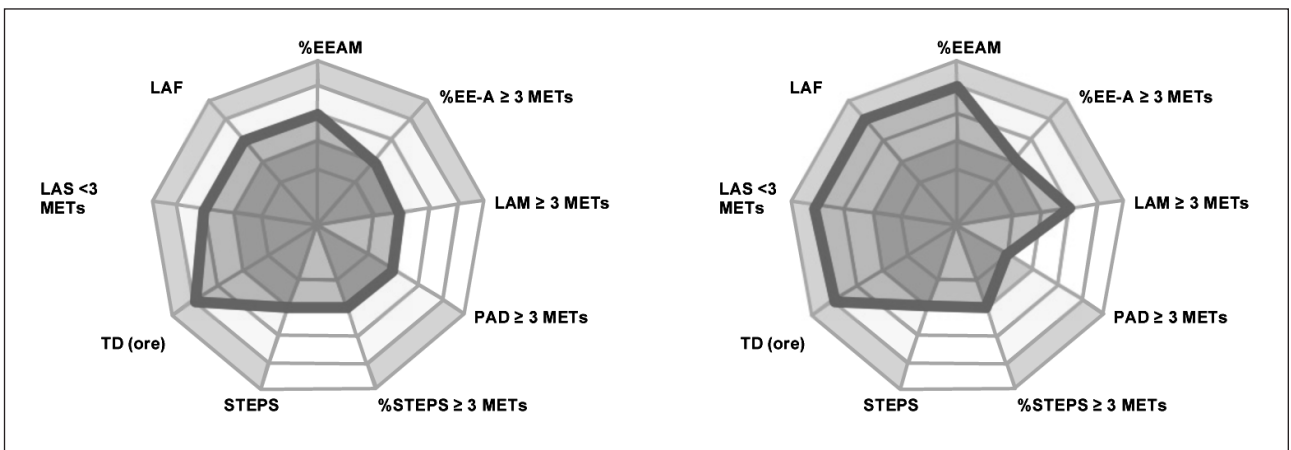


Figura 7 Poligono motorio all'arruolamento e dopo 12 mesi di trattamento. Si nota il miglioramento degli indici di caratterizzazione motoria.

pressoché immutata, mentre in 3 soggetti i valori glicemici alla seconda ora erano compatibili con un DM2. Il fattore maggiormente correlato con il miglioramento delle condizioni metaboliche finali era l'attività fisica compresa tra 10-20 METs/h/settimana rilevata mediante il diario o superiore a 3 METs con analisi mediante il Cronolife®. Al contrario non è stata evidenziata alcuna correlazione significativa con il calo ponderale.

L'importanza dell'attività fisica sul metabolismo glucidico si evince soprattutto dall'analisi di un soggetto della nostra casistica che al termine dello studio ha presentato valori glicemici alla 2ª ora pari a 205 mg/dl. Esso, pur presentando un calo ponderale di circa 10 kg, nonostante le indicazioni terapeutiche, ha continuato a osservare uno stile di vita sedentario come documentato dai diari e dalla valutazione strumentale. Non avendo effettuato il dosaggio dell'insulina non possiamo affermare che il miglioramento metabolico sia dovuto all'aumento della sensibilità insulinica, come dimostrato da lavori precedenti che hanno evidenziato come l'attività motoria di grado moderato favorisca una migliore utilizzazione periferica del glucosio⁹.

Per quanto riguarda l'assetto lipidico, nella maggior parte dei pazienti si è osservata una riduzione del colesterolo LDL dopo 12 mesi. Tale variazione sembra attribuibile più alla pratica dell'attività fisica > 3 METs che non alla riduzione del peso corporeo. Al contrario non è stata osservata una modificazione significativa dei livelli di colesterolo HDL, dei trigliceridi e del rapporto colesterolo totale/HDL forse a causa della scarsa numerosità del campione esaminato. Queste modificazioni dell'assetto lipidico nella nostra casistica di soggetti RTC potrebbero comportare una significativa riduzione del rischio cardiovascolare confermando in tal modo l'effetto positivo dell'attività fisica^{10,11}.

L'importanza dell'attività motoria è stata sottolineata dai risultati di uno studio randomizzato e controllato (The Da Qing IGT and Diabetes Study)¹² in soggetti con RTC. Tale studio, della durata di 6 anni, ha mostrato che la sola attività fisica, indipendentemente dal calo ponderale, era in grado di determinare una riduzione (39%) dell'evoluzione verso il DM2.

In conclusione, sulla base dei risultati ottenuti, riteniamo che nel trattamento dei soggetti con RTC, oltre a un programma dietetico adeguato, soprattutto debba essere prescritto, salvo controindicazioni, un programma di attività fisica che contempli livelli di attività motoria superiori a 3 METs. Poiché in un numero limitato di soggetti studiati non abbiamo ottenuto una *compliance* adeguata al programma terapeutico prescritto, riteniamo che accanto ai controlli telefonici periodici sia utile effettuare anche verifiche dirette a intervalli di tempo di 4-6 mesi. Altro aspetto emerso dal presente studio è l'opportunità di utilizzare indici di caratterizzazione motoria che valutano obiettivamente il quadro iniziale e permettono di stabilire l'utilità o meno della prescrizione motoria (aerobica e non) consentendo di definire la posologia, monitorare gli effetti e valutare l'efficacia della prescrizione stessa nel tempo.

Conflitto di interessi

Nessuno.

Bibliografia

1. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus*. American Diabetes Association, Alexandria, Virginia, USA. *Diabetes Care* 2003;26(suppl 1):S5-20.
2. Kanaya AM, Narayan KM. *Prevention of type 2 diabetes: data from recent trials*. *Prim Care* 2003;30:511-26.
3. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P et al.; 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.
4. 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.
5. Malavolti M, Pietrobelli A, Dugoni M, Poli M, Romagnoli E, De Cristofaro P et al. *A new device for measuring resting energy expenditure (REE) in healthy subjects*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17:338-43.
6. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. *Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge*. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
7. Kirska AM, Caspersen CJ. *Introduction to a collection of a physical activity questionnaires*. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:S5-9.
8. Lindahl B, Nilsson T, Borch-Johnsen K, Roder ME, Soderberg S, Widman L et al. *A randomized lifestyle intervention with 5-year follow-up in subjects with impaired glucose tolerance: Pronounced short-term impact but long-term adherence problems*. *H Scand J Public Health* 2009;30.
9. Thomas AS, Greene LF, Ard JD, Oster RA, Darnell BE, Gower BA. *Physical activity may facilitate diabetes prevention in adolescents*. *Diabetes Care* 2009;32:9-13.
10. 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;285:2486-97.
11. Goldberg RB, Temprosa M, Haffner S, Orchard TJ, Ratner RE, Fowler SE et al.; The Diabetes Prevention Program Research Group. *The effect of progression from impaired glucose tolerance to diabetes on cardiovascular risk factors and its amelioration by lifestyle and metformin intervention: The Diabetes Prevention Program Randomized Trial*. *Diabetes Care* 2009;26.
12. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX 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;20:537-44.