

# PREVENIRE IL DIABETE MODIFICANDO LO STILE DI VITA: UN SOGNO CHE SI AVVIA A DIVENTARE REALTÀ

G. RICCARDI

Cattedra di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Facoltà di Medicina, Università Federico II, Napoli

Il diabete rappresenta una delle malattie croniche con più gravi conseguenze non solo sulla durata ma anche sulla qualità di vita del paziente. Infatti, le sue complicanze, che comportano danni a livello di diversi organi, e tra questi, gli occhi, i reni, i nervi periferici, i vasi, compromettono gravemente lo stato di salute e inducono un cospicuo incremento del rischio di morte o di disabilità.

Sebbene il trattamento del diabete sia diventato sempre più sofisticato, grazie alla miriade di farmaci in grado di contribuire alla riduzione dei livelli glicemici e ai numerosi presidi che facilitano la terapia fornendo informazioni in tempo reale sull'andamento della glicemia, tuttavia in molti pazienti, sia di tipo 1 sia di tipo 2, il raggiungimento della normoglicemia rappresenta ancora una chimera, soprattutto quando la durata della malattia si allunga (1). Quindi, la sterilizzazione degli effetti negativi del diabete mediante una efficace prevenzione delle sue complicanze, incentrata sul controllo ottimale della glicemia, non è oggi realizzabile in una significativa proporzione di pazienti; inoltre, mentre è oramai assodato che il raggiungimento della normoglicemia ha un impatto notevole sulla prevenzione delle complicanze microvascolari, l'efficacia di questa misura nel ridurre sensibilmente l'eccesso di rischio cardiovascolare associato al diabete è ancora in dubbio (2). Infatti, l'iperglicemia rappresenta uno soltanto dei fattori di rischio presenti nel paziente diabetico e, oltretutto, i valori glicemici che condizionano un incremento del rischio cardiovascolare sono, probabilmente, ben al di sotto della soglia glicemica delle complicanze microvascolari e, pertanto, il loro raggiungimento si presenta ancora più problematico, contribuendo quindi ad allargare la quota di pazienti diabetici in cui non si riesce a raggiungere un compenso glicemico ottimale (3).

Appare, quindi, a tutti chiaro che l'unica strategia in grado oggi di assicurare il completo azzeramento del rischio di complicanze di questa malattia sia quella di puntare alla prevenzione primaria del diabete.

Sappiamo che questo è possibile, almeno per quanto riguarda il diabete tipo 2. Infatti, nell'ultimo anno sono stati pubblicati alcuni importanti studi che hanno contribuito con i loro risultati ad aumentare la nostra speranza che la possibilità di prevenire il diabete si stia avvicinando alla nostra portata (4).

Il primo di questi studi è il Finnish Diabetes Prevention Study, nel quale 522 individui in sovrappeso od obesi con ridotta tolleranza al glucosio e, quindi, ad alto rischio di sviluppare il diabete, erano randomizzati o a un intervento di routine basato sugli abituali consigli volti a ottenere una riduzione del peso corporeo e un incremento dell'attività fisica (gruppo di controllo) oppure a un intervento non farmacologico di tipo intensivo. I soggetti assegnati a questo gruppo venivano seguiti periodicamente a livello individuale da medico e dietista che fornivano consigli dettagliati su come raggiungere gli obiettivi dell'intervento: 1) riduzione del peso corporeo di almeno il 5%; 2) limitazione del consumo di grassi alimentari totali al di sotto del 30% delle calorie complessive della dieta; 3) riduzione del consumo di grassi saturi al di sotto del 10% delle calorie totali; 4) aumento del consumo di fibre vegetali al di sopra di 15g/1000 Kcal; 5) esercizio fisico moderato (anche una semplice passeggiata) per almeno trenta minuti al giorno. Dopo 3,2 anni di osservazione l'incidenza del diabete si riduceva del 58% nel gruppo in trattamento intensivo rispetto al gruppo in trattamento convenzionale; l'efficacia dell'intervento preventivo si associava alle modifiche dello stile di vita ed era, quindi, tanto più elevata quanto più le modifiche comportamentali proposte venivano attuate (la massima prevenzione si otteneva in individui che applicavano tutti i cinque obiettivi dell'intervento) (5).

Risultati sovrapponibili si ottenevano in uno studio con un simile disegno sperimentale ma di più ampie proporzioni condotto negli USA; 3234 individui in sovrappeso od obesi con ridotta tolleranza al glucosio e alterata glicemia a digiuno erano assegnati in modo

random o al gruppo di controllo, in cui l'approccio preventivo era di tipo convenzionale (un incontro annuale per fornire consigli su dieta ed esercizio fisico), o al gruppo di intervento intensivo, per il quale erano previsti 16 incontri individuali nell'arco dei primi sei mesi dello studio e, successivamente, un incontro mensile volti a motivare e istruire i partecipanti rispetto agli obiettivi da raggiungere: una riduzione ponderale del 7% e trenta minuti al giorno di esercizio fisico moderato per cinque giorni a settimana; particolarmente consigliato era il cammino a passo svelto in quanto realizzabile in quasi tutte le circostanze. In questo studio, contrariamente a quello finlandese, era previsto anche un gruppo con intervento farmacologico al quale veniva somministrata metformina al dosaggio di 850 mg due volte al giorno. I risultati nel gruppo di intervento intensivo sullo stile di vita erano straordinariamente simili a quelli ottenuti nello studio finlandese, con una riduzione dell'incidenza di diabete del 58% rispetto al gruppo di controllo; anche nel gruppo in trattamento farmacologico si osservava una riduzione dell'incidenza di diabete rispetto al gruppo di controllo (-31%) ma, sorprendentemente, l'intervento intensivo sullo stile di vita era significativamente più efficace della metformina. In un'analisi per sottogruppi si osservava che mentre l'intervento non farmacologico manteneva la sua efficacia indipendentemente dall'età o dall'indice di massa corporea dei partecipanti, l'intervento con metformina non mostrava alcun vantaggio significativo rispetto al gruppo di controllo in individui con età superiore ai 60 anni o con indice di massa corporea inferiore a 35 (che rappresentano la maggior parte dei pazienti con diabete tipo 2) (6).

Da un punto di vista fisiopatologico gli straordinari risultati ottenuti in questi studi mediante modeste modifiche dello stile di vita si interpretano sulla base dei ben noti effetti benefici che sia la riduzione ponderale sia l'esercizio fisico esercitano a livello di sensibilità insulinica, significativamente compromessa in individui con ridotta tolleranza al glucosio; tale compromissione è patogeneticamente legata allo sviluppo di diabete e, pertanto, ogni manovra in grado di correggerla, anche parzialmente, può essere efficace nella prevenzione del diabete. In effetti, come menzionato precedentemente, nello studio finlandese l'efficacia preventiva dell'intervento sullo stile di vita era commisurata al raggiungimento degli obiettivi terapeutici inerenti dieta e attività fisica, ciascuno dei quali esercita un effetto benefico sulla sensibilità insulinica (5).

A tal proposito è opportuno ricordare i risultati da noi ottenuti in una coorte di 162 individui senza alcuna

alterazione del metabolismo dei carboidrati nei quali si mettevano a confronto due diete, una ricca in grassi saturi e una ricca in monoinsaturi assegnate in maniera random, in relazione ai loro effetti sulla sensibilità insulinica misurata, al baseline e dopo tre mesi di intervento nutrizionale, mediante la tecnica del Minimal Model (infusione endovena di glucosio e frequente misurazione di glucosio e insulina la cui cinetica di scomparsa dal plasma viene calcolata mediante modello matematico computerizzato) (7).

Questo studio rappresenta il primo esempio di intervento nutrizionale eseguito con una metodologia sperimentale adeguata sia dal punto di vista della dimensione del campione sia per la procedura utilizzata per la misurazione della sensibilità insulinica e per il disegno sperimentale; questo investimento metodologico è stato premiato dai risultati che mostrano un significativo impatto della qualità e della quantità dei grassi della dieta sul profilo metabolico. In particolare, alla fine dell'intervento nutrizionale con i grassi prevalentemente di tipo monoinsaturo (contenuti nell'olio extra-vergine di oliva) la sensibilità insulinica migliorava mentre con i grassi prevalentemente saturi (burro) peggiorava e questo effetto era significativamente diverso tra le due diete (la differenza era di circa il 10%). In una ulteriore analisi i partecipanti allo studio venivano accorpati in base al loro consumo abituale di grassi totali in un gruppo - che comprendeva circa il 50% dei partecipanti - a elevato consumo di grassi totali (più del 37,5% delle calorie complessive della dieta) e un gruppo - comprendente il restante 50% dei partecipanti - con consumo di grassi moderato (meno del 37,5% delle calorie totali). L'efficacia sulla sensibilità insulinica della dieta ricca in monoinsaturi rispetto a quella ricca in saturi risultava amplificata (la differenza era di circa il 20%) nel sottogruppo a moderato consumo di grassi totali, mentre si riduceva notevolmente fino quasi ad annullarsi nel sottogruppo a elevato consumo di grassi totali. Questi risultati suggeriscono che, in presenza di un consumo di grassi moderato, privilegiare nella dieta i grassi monoinsaturi piuttosto che quelli saturi induce un significativo miglioramento dell'insulino-resistenza mentre quando il consumo abituale dei grassi risulta eccessivo l'impatto della qualità dei grassi sulla sensibilità insulinica tende a vanificarsi. Ciò può avere importanti implicazioni non solo per quanto attiene alla prevenzione del diabete (nel Finnish Diabetes Prevention Study precedentemente menzionato l'efficacia dell'intervento preventivo sul diabete si associava sia a una riduzione del consumo dei grassi totali sia a una modifica della qualità dei grassi), ma anche in relazione alle altre alterazioni che

sono spesso associate alla presenza di insulino-resistenza e che aggregano nella cosiddetta sindrome metabolica (ipertensione arteriosa, dislipidemia, alterazioni della fibrinolisi, iperfibrinogenemia, disfunzione endoteliale ecc.); infatti, le modifiche dello stile di vita che inducono miglioramenti della sensibilità insulinica si associano, in generale, a una riduzione di tali alterazioni e, pertanto, migliorano anche il profilo di rischio cardiovascolare (5).

In conclusione, per decenni individui in sovrappeso e con uno stile di vita sedentario sono stati considerati a rischio per lo sviluppo di diabete tipo 2, tuttavia finora non erano disponibili studi controllati che dimostrassero la possibilità di prevenire questa forma di diabete mediante interventi sullo stile di vita. Oggi la situazione è cambiata e, grazie agli studi di intervento che sono stati pubblicati in questi ultimi anni, la prevenzione del diabete mediante modifiche della dieta e incrementando l'esercizio fisico è entrata nelle procedure canoniche della medicina basata sull'evidenza (8). L'American Diabetes Association (ADA), in una recente presa di posizione, autorevolmente raccomanda di rendere consapevoli gli individui ad alto rischio di sviluppare il diabete tipo 2 dei benefici legati a una modesta perdita di peso e a una attività fisica regolare in relazione alla prevenzione di questa malattia (1). In questo stesso documento si afferma che sulla base delle informazioni oggi disponibili nessun farmaco trova indicazione per la prevenzione del diabete tipo 2 dal momento che i risultati di un singolo studio non sono sufficienti a giustificarne l'impiego in individui che non hanno alcuna malattia e che, nonostante l'elevato rischio di divenire diabetici, potrebbero non contrarre la malattia per il resto della loro vita (tab. I). Questa presa di posizione nasce anche dalla constatazione che i farmaci fino a ora impiegati in studi controllati di prevenzione del diabete tipo 2 e per i quali è stata documentata una certa efficacia (metformina, acarbose, troglitazone, orlistat) – anche se il loro potenziale preventivo nei confronti del diabete tipo 2 è risultato in ogni caso inferiore rispetto agli interventi non farmacologici – non sono esenti da effetti collaterali, talora anche importanti; pertanto, prima di raccomandare un loro impiego per la prevenzione del diabete tipo 2 va valutata attentamente la relazione tra efficacia e costi (non solo economici) a livello di popolazione (1).

Per quanto attiene all'intervento sugli stili di vita, invece, secondo l'ADA non sono necessari ulteriori studi per documentarne l'efficacia; occorrono, invece, ricerche volte a identificare modelli di intervento a livello di popolazione e/o di individui ad alto rischio che siano in grado di coniugare efficacia e fattibilità.

**TAB. I. Prevenire o ritardare il diabete tipo 2 ADA-NIDDKD position statement (1)**

1) Dovremmo tentare di prevenire il diabete?	Sì
2) Chi sono i potenziali candidati per lo screening e l'intervento?	Individui con IGT o IFG
3) Come dovrebbe essere realizzata la prevenzione del diabete?	Interventi sullo stile di vita
4) In quali aspetti le strategie per la prevenzione differiscono da quelle per il trattamento?	Procedure meno intensive per il monitoraggio clinico e il trattamento dei fattori di rischio
5) Quali ulteriori ricerche sono necessarie?	Valutazioni costo/beneficio

In questo contesto può già essere utile il confronto tra il più "s sofisticato" (e costoso) modello di intervento impiegato nel DPP americano e quello più semplice (di stile europeo!) utilizzato nello studio di prevenzione finlandese; a fronte di una enorme differenza di mezzi impiegati i due studi ottengono risultati largamente sovrapponibili (5, 6). Questo suggerisce che un modello di intervento che contempli un uso "intelligente" delle risorse e sia basato sulla valorizzazione e sulla motivazione delle figure professionali che già operano sul territorio, possa avere nella realtà diabetologica italiana, che si caratterizza per la sua capillarità e la sua radicazione territoriale, maggiore efficacia di altri modelli, caratterizzati da un impianto centralistico e iperstrutturato, nati in realtà culturali molto distanti dalla nostra. Nel frattempo sarebbe opportuno rimbocarsi le maniche e cominciare a operare, perché un nuovo ottimismo sulla possibilità di prevenire il diabete tipo 2, basato non su astratte speranze, ma su solide evidenze, si trasmetta non solo ai diabetologi, ma anche ai medici di famiglia e a tutti gli operatori sanitari in un'opera di sensibilizzazione che miri al raggiungimento della società nel suo complesso.

## Bibliografia

1. American Diabetes Association and National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney diseases: The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 25, 742-749, 2002
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk

- of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* **352**, 837-853, 1998
3. The DECODE Study Group: Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* **161**, 397-405, 2001
  4. Hirsch IB: The prevention of type 2 diabetes: Are we ready for the challenge? *Clinical Diabetes* **20**, 106-108, 2002
  5. Tuomilehto J, Undström J, Eriksson JG, Valle TI, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukkaanniemi 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* **344**, 1343-1350, 2001
  6. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* **346**, 393-403, 2002
  7. Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell LC, Nalsén C, Berglund L, Louheranta A, Rasmussen BM, Calven GD, Maffetone A, Pedersen E, Gustafsson LB, Storlien LH: Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: the KANWU study. *Diabetologia* **44**, 312-319, 2001
  8. American Diabetes Association: Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* **25**, 202-212, 2002

---

*Pervenuto in Redazione il 18/9/2002 - Accettato per la pubblicazione il 25/9/2002*