## Gli stili di vita. Attività fisica e alimentazione: dalla storia alla salute

Antonio E. Pontiroli

Università degli Studi di Milano, Azienda Ospedaliera San Paolo, Milano

arlando di "Diabete e stili di vita", credo che ognuno di noi abbia un'idea personale di stile di vita; c'è chi pensa che stile di vita significhi vivere bene e in pace con se stesso, oppure star bene economicamente, non avere impegni, oppure preoccuparsi del proprio benessere e stare attenti alla salute. Quindi, ognuno di noi può definire lo stile di vita a modo proprio.

Per avere un punto di partenza condiviso dobbiamo rifarci alla nostra storia, cioè a quella del genere umano. In un libro, insignito del Premio Pulitzer, che è un compendio degli ultimi 13000 anni della nostra storia, è scritto che la società umana all'inizio era composta di cacciatori-raccoglitori; tutte le persone avevano uguale dignità sociale; si muovevano in gruppi, cacciavano, raccoglievano fino a quando gli alberi davano frutti, poi si spostavano da un'altra parte. In seguito gli umani sono diventati stanziali, hanno sviluppato l'agricoltura, e con essa la società ha cominciato a differenziarsi in ruoli specifici: i contadini, i soldati, gli artigiani, i sacerdoti, gli impiegati, gli amministratori. Infine, c'è stata la fase dell'industrializzazione, che ha coinciso con l'urbanizzazione, e oggi tutto il mondo si sta avviando ad affrontare la cosiddetta fase post-industriale, chi prima, chi dopo. Il tutto si è associato a un progressivo declino dell'attività fisica quotidiana (1). Si potrebbe proporre di abolire l'energia elettrica, i mezzi di trasporto, le macchine agricole, i computer, i telefoni, e ritornare esclusivamente al lavoro manuale, ma chi sostenesse una posizione del genere, oggi sarebbe riconosciuto insano di mente. Peraltro, nel 2004 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha affermato che l'inattività fisica è un possibile motivo di malattia, che causa circa 2 milioni di morti nel mondo ogni anno, e che è probabilmente responsabile del 10-16% dei casi di neoplasie e di diabete, del 22% dei casi di malattia ischemica del miocardio, con una eguale ripartizione tra i due sessi (2).

Per quanto riguarda il ruolo dell'attività fisica nello sviluppo del diabete tipo 2 (T2DM) nel 1991 (3) era stato pubblicato uno studio condotto su laureati della Pennsylvania University, che erano stati riesaminati a distanza di 20 anni, e si era potuto vedere come coloro che si muovevano meno e avevano un *Body Mass Index* (Indice di Massa Corporea, BMI) più elevato, erano a maggior rischio di sviluppare T2DM, con un effetto addizionale, indicando sia il peso corporeo sia l'attività fisica come fattori di rischio per il diabete.

Oggi abbiamo ulteriori evidenze: misurando sul *tapis roulant* la capacità di esercizio di soggetti con e senza malattia cardiaca, si è visto che nei 6 anni successivi coloro che erano in grado di sviluppare una maggior quantità di esercizio erano quelli che avevano una prognosi migliore, che fossero o meno cardiopatici (4). Ancora più interessante era osservare che questo fattore prognostico positivo si estrinsecava sia che i soggetti fossero o meno ipertesi, sia che fossero affetti da broncopatia cronica ostruttiva, da T2DM, che fossero fumatori, obesi o che avessero ipercolesterolemia.

Rifacendoci ancora alla nostra storia, possiamo fare un paragone con quello che succedeva nel XV secolo, quando il consumo di carne nel Nord Europa era intorno ai 100 kg pro capite l'anno, scendeva a 26 kg in Francia, a circa 20 kg in Sicilia; i carboidrati (pasta, zuccheri, riso) e i vegetali, erano limitati al Sud; i grassi aggiunti erano rari, anche perché l'olio di oliva era molto costoso (5). Oggi si stima che il consumo di carne sia tra i 15 e i 20 kg l'anno, ma c'è una notevole aggiunta di grassi, sia in corso di preparazione dei cibi sia in cottura. L'organismo umano deve rispondere a due bilanci: uno energetico (la spesa energetica deve essere in equilibrio con l'introito calorico; naturalmen-

te ci può essere un background genetico che è favorevole per alcuni e sfavorevole per altri) e un altro, che potremmo definire bilancio alimentare (il tenore calorico contenuto nel grasso è più del doppio di quello contenuto nella carne e nella pasta; inoltre, il grasso è appetibile, palatabile, richiede meno masticazione e non dà sazietà).

L'insieme di questi due fattori, movimento ridotto e alimentazione scorretta, è forse già sufficiente per spiegare il fenomeno a cui stiamo assistendo, cioè la pandemia di obesità.

### L'epidemia di obesità e diabete tipo 2

La Figura 1 mostra l'illuminazione delle città del mondo, ripresa dal satellite, ed evidenzia quanto l'illuminazione coincida con lo sviluppo delle società, ma anche con quello dell'obesità. In Italia il 50% delle persone tra i 55 e i 65 anni è in sovrappeso o obeso, ma ancora più preoccupanti sono i dati riguardanti il domani. Uno studio dell'ISTAT e dell'Istituto Superiore di Sanità ha considerato bambini e adolescenti nel periodo 1999–2000 e i risultati ottenuti sono stati i seguenti: la percentuale di bambini in sovrappeso va da un minimo del 17% fino a un massimo del 36% e assistiamo a questo fenomeno soprattutto nel Centro Italia

(6). Ancora più preoccupante è il fatto che, se si considerano le fasce di età dei bambini, l'obesità sta diventando un problema sempre più precoce (7). Un terzo dei bambini tra 6 e 9 anni è in sovrappeso o obeso e quindi, visto che è abbastanza improbabile che un bambino obeso diventi un adulto normo-peso, possiamo già incominciare a immaginare come sarà il nostro paese fra qualche anno. Non abbiamo dati italiani, però in Germania il 6% di questi bambini è diabetico quando sottoposto a carico orale di glucosio (8).

È importante considerare quali sono i rischi connessi all'obesità, oltre a quello della malattia diabetica. Sicuramente si assiste a una diminuita aspettativa di vita (9), all'aumento dell'attività simpatica (10) - probabilmente mediata dalla leptina (11) - a una serie di problemi sociali e psicologici, alla diminuzione della qualità della vita, all'incapacità ad affrontare i problemi di tutti i giorni, e alla comparsa di arteriosclerosi accelerata. Le coronarie di giovani tra i 18 e i 24 anni, morti per varie cause, presentano strie grasse oppure lesioni che sono proporzionali al peso corporeo e quindi chi è più obeso ha più rischio di coronarosclerosi accelerata (12). Oggi sappiamo che il tessuto adiposo è un organo attivo, che rilascia varie sostanze endocrine; ma soprattutto il tessuto adiposo, che aumenta di volume e di dimensioni, è infiltrato da macrofagi diventando, quindi, un organo infiammatorio. Le molecole da



esso liberate come l'interleuchina o il TNF-alfa spiegano come i soggetti obesi vadano incontro al rischio di
un aumento dell'insulino-resistenza e, forse, a un
danno diretto della beta-cellula (13, 14). Inoltre, capiamo come la liberazione di queste molecole, dal
momento che agiscono a vari livelli, può spiegare
molte delle componenti della cosiddetta sindrome
metabolica: l'aumento della lipolisi, dei trigliceridi,
degli acidi grassi liberi, la diminuzione dell'HDL-colesterolo, l'aumento della produzione di trigliceridi, il
T2DM, l'ipertensione (15), nonché probabilmente la
cancerogenesi visto che i soggetti obesi hanno maggiopredisposizione al cancro, ma soprattutto una maggiore tendenza alla mortalità per neoplasie (16).

Per quanto riguarda i rapporti tra obesità e T2DM, c'è un altro dato che va considerato, e cioè più è lunga la durata dell'obesità, maggiore è il rischio di sviluppare T2DM. Dopo 25 anni di obesità, un soggetto su 2 rischia di diventare diabetico (17); ma questa forse è ancora una stima ottimistica, dato che possiamo riscontrare T2DM già in bambini obesi con un'età tra i 10 e i 15 anni.

Conosciamo la dimensione del problema T2DM, abbiamo avuto varie proiezioni, ci possiamo aspettare 300 milioni di pazienti nel 2025, con un progressivo aumento cui stiamo assistendo già oggi in quanto vediamo sempre più pazienti diabetici e sempre più giovani (18). L'esempio più classico è quello degli indiani Pima. In una fotografia dell'inizio del XX secolo (Figura 2), vediamo un indiano Pima nel suo territorio povero e desolante; il soggetto è magro, si muove lentamente, proprio per compensare, con il movimento

ridotto, la scarsità di cibo. Oggi questi problemi non esistono più, gli indiani Pima hanno estrema abbondanza di cibo e l'obesità dilaga. Di fatto, una volta non c'era T2DM - anche perché non c'erano i mezzi per rilevarlo - oggi nella popolazione di indiani Pima si ha una percentuale di diabetici del 50% (Figura 2). Non è un problema solo degli indiani Pima e delle minoranze; nel Nord degli Stati Uniti l'obesità è passata da percentuali trascurabili a picchi che vanno in media oltre il 15% per arrivare al 20-25% e, contemporaneamente, la frequenza di T2DM nella popolazione da praticamente inesistente è adesso in media del 7-8%, con picchi superiori al 10-15% (19). Il problema interessa tutto il mondo; paragonando le frequenze di T2DM nel 2003 e nel 2025, paradossalmente aumenterà di più il tasso di T2DM nei paesi che si stanno affacciando adesso allo sviluppo sociale (18).

Cosa vuol dire essere affetti da T2DM e obesità contemporaneamente? Oltre all'insulino-resistenza, c'è la coesistenza di dislipidemia, ipertensione, iperattività simpatica, che vanno ad associarsi agli effetti importanti della iperglicemia. Due studi condotti dalla nostra scuola, hanno valutato due situazioni molto diverse, come la calcolosi della colecisti (20) e la cardiopatia ischemica non fatale (21). Si è visto che i fattori obesità e T2DM si sommano, tanto che il soggetto che ha T2DM e che è obeso ha una frequenza di calcolosi della colecisti o di cardiopatia ischemica non fatale nettamente superiore a quella degli altri soggetti, magri senza o con T2DM, obesi senza T2DM.

Un aspetto da valutare è l'attività simpatica e l'ipertono simpatico che può essere misurato in vari modi.

Figura 2 Aspetto degli indiani Pima all'inizio del XX secolo e al giorno d'oggi



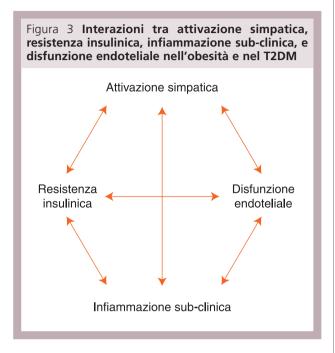


Assenza di diabete

50% con T2DM

A un aumento cospicuo dell'obesità ha fatto seguito una prevalenza di T2DM stimata attorno al 50% della popolazione.

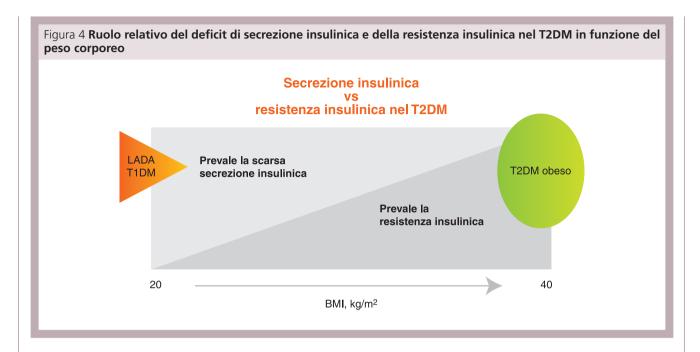
Considerando per esempio l'attività nervosa simpatica del muscolo, si è visto che è presente solo nei soggetti con obesità viscerale e non in quelli con obesità sottocutanea (22, 23). Abbiamo anche evidenze per le quali le varie anomalie si sommano; ad esempio i livelli di proteina C reattiva, un indice di infiammazione cronica subclinica, sono in funzione del numero di alterazioni metaboliche. I livelli di proteina C reattiva, infatti, sono proporzionalmente più alti nei soggetti che presentano solo trigliceridi elevati, oppure anche con aumento della circonferenza vita, oppure anche nei soggetti affetti da ipertensione o insulino-resistenza (24). È anche stato riportato un rapporto tra infiammazione e attività simpatica, e in particolare tra globuli bianchi, pur negli ambiti ancora della norma, e frequenza cardiaca, un indice di ipertono simpatico (25). Recentissimi dati indicano che l'insulino-resistenza correla con la funzione endoteliale, per cui la vasodilatazione, sia endotelio-dipendente sia endotelio-indipendente, diminuisce progressivamente nei vari terzili di insulino-resistenza (26). Alcuni dati fanno pensare che, forse, la questione è ancora più complessa. Considerando una serie di variabili cliniche, metaboliche ed elettrocardiografiche in soggetti che con bendaggio gastrico (LAGB, un intervento di chirurgia bariatrica) hanno perso una notevole quantità di peso (BMI ridottosi da 45 a 37 kg/m<sup>2</sup>), si è visto che la circonferenza addominale si riduce, così come indici di attività simpatica quali la pressione sistolica e diastolica, la frequenza cardiaca e il QTc (elettrocardiogramma), o come i trigliceridi, l'insulina, l'indice di insulino-resistenza (HOMA), i globuli bianchi e le molecole di adesione che esprimono sia flogosi sia disfunzione endoteliale. Confrontando i dati di prima e dopo l'intervento, si è visto che c'è una stretta correlazione tra queste variabili, in particolare della frequenza cardiaca e del QT<sub>c</sub> con BMI, grasso viscerale, molecole di adesione, HOMA. Quindi possiamo pensare che l'attivazione simpatica, la disfunzione endoteliale, l'infiammazione subclinica e l'insulino-resistenza sono tutte correlate tra di loro, sia nel caso dell'obesità, sia in quello del T2DM (Figura 3). Ciò fa pensare che esiste un antecedente comune, che ancora non riusciamo a individuare, oppure che abbiamo ereditato dei genotipi molto validi e molto utili 25000 anni fa, ma che oggi sono diventati inutili se non addirittura dannosi. Oltre al genotipo economo (sopravvivenza durante le carestie), abbiamo un genotipo infiammatorio (capacità immune di risposta), e forse un genotipo simpatico (per affrontare lotta e caccia). Oggi l'attività fisica praticata è ridotta, e questo forse ci spiega anche perché l'ipertensione arteriosa sia così frequente nella nostra società.



## La patogenesi del diabete tipo 2 nell'obesità

Passando a considerare l'impatto dell'obesità sulla patogenesi del T2DM, sappiamo che quest'ultimo riconosce due componenti: il deficit di secrezione insulinica e l'insulino-resistenza. Con l'aumento del peso l'importanza relativa delle due condizioni cambia (Figura 4); basti considerare i soggetti con T2DM magri (come i LADA) e, dall'altra parte, i soggetti diabetici obesi in cui ci sono livelli insulinemici elevatissimi che non riescono, comunque, a compensare le necessità dell'organismo (27–29). La domanda è se l'eventuale danno beta-cellulare nel T2DM sia primitivo o secondario alla condizione di resistenza insulinica, e se sia o meno irreversibile.

Nel lavoro di Butler (30), nel T2DM c'è riduzione del volume delle beta-cellule, accumulo di amiloide – un prodotto collaterale della iper-secrezione di pro-insulina – e apoptosi non compensata dalla capacità replicativa delle beta-cellule. Inoltre, si suggerisce un processo progressivo di declino della beta-cellula, sia nei magri che nei grassi, tanto che dopo 6 anni di malattia



meno del 40% della funzione secretoria insulinica è ancora presente (31). Peraltro, esistono altri dati ottenuti utilizzando isole di donatori, quindi isole normali; tali isole, coltivate in una concentrazione di glucosio pari a 3,3 mmol (una bassa concentrazione), e poi perfuse con una concentrazione di glucosio pari a 16,7 mmol, mostrano un picco evidente di secrezione insulinica che si arresta quando il perfusato ritorna a 3,3 mmol di glucosio. Le stesse isole, poste per sole 48 ore in una concentrazione alta di glucosio, non rilasciano più insulina (32). Al microscopio elettronico un'isola normale ha un citoplasma ricchissimo di granuli contenenti insulina, con forme a barrette ben delimitate; nelle stesse isole coltivate in concentrazione alta di glucosio, si osserva innanzitutto una grande povertà di immagini, e non appare più insulina, ma pro-insulina. Ciò indica che il processo maturativo dell'insulina è gravemente danneggiato (33). E, inoltre, queste stesse isole sono preda di un processo di apoptosi che riguarda le beta-cellule e non le cellule non-beta (34). È quindi possibile che tutte le anomalie osservate non siano tipiche del T2DM, ma solo dell'iperglicemia.

Allora c'è da chiedersi: è veramente irreversibile il passaggio all'insulina? In un altro studio, nei soggetti magri, dopo 120 mesi dalla diagnosi, solo il 37% è ancora in terapia orale mentre fra i soggetti obesi, nello stesso periodo, più del 90% è ancora in trattamento con ipoglicemizzanti orali (27). Esiste anche uno studio di Kronsbein (35) in cui un gruppo di pazienti riceveva

intensa educazione e stimolo all'attività fisica e, a distanza di un anno, otteneva diminuzione del peso, mantenimento dell'emoglobina glicata non avendo alcun bisogno di terapia insulinica; invece i soggetti del gruppo di controllo avevano peggioramento del compenso e avevano necessità di passare all'insulina in 10 casi su 50.

Da ultimo un recentissimo dato: la *First Phase Insulin Release*, la prima fase di secrezione insulinica, nei soggetti obesi e diabetici si ripristina in un solo mese dall'intervento di diversione bilio-pancreatica (BPD, un altro tipo di intervento chirurgico bariatrico); questo miglioramento è molto importante, e ci fa pensare che il declino della beta-cellula non sia irreversibile, almeno nei soggetti obesi (36). Tutti questi dati sono rilevanti non solo come guida pratica al trattamento, ma anche dal punto di vista fisiopatologico.

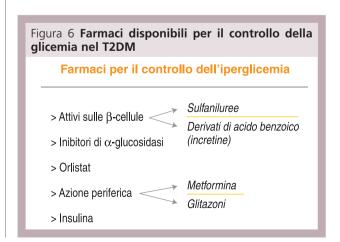
### La terapia del diabete: scopi, mezzi disponibili e il ruolo degli stili di vita

Passando a considerare il trattamento del T2DM nei soggetti magri e obesi, quali sono gli obiettivi che ci dobbiamo preporre e quali sono anche i mezzi che abbiamo a disposizione? I molti studi di intervento disponibili impongono nei pazienti naif, cioè senza complicanze, il controllo dell'iperglicemia (per prevenire sia le micro sia le macroangiopatie) e dell'ipertensio-

ne, la protezione renale per prevenire le microangiopatie, e nei pazienti che hanno già delle complicanze (prevenzione secondaria) il controllo dell'iperglicemia, la protezione renale, il controllo dell'LDL colesterolo per prevenire ulteriori complicanze, soprattutto di carattere macroangiopatico (Figura 5).

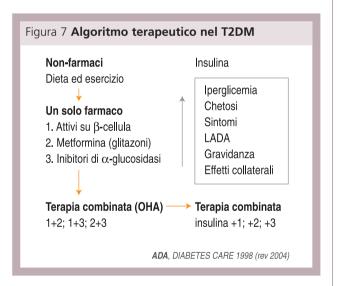
#### Figura 5 Obiettivi terapeutici nel T2DM Indicazioni dagli studi: scopi e mezzi Pazienti naif Prevenzione secondaria Controllo della glicemia Controllo della glicemia per prevenire micro- (DCCT<sub>1</sub>, (PROACTIVE) UKPDS) e macro-angiopatia Nefroprotezione per prevenire (DCCT2, UKPDS) le complicanze (HOPE, IDNT, Controllo della pressione RENAAL, LIFE) arteriosa e nefroprotezione Riduzione di LDL-colesterolo per prevenire micro- e per prevenire le complicanze macro-angiopatia (HOT, (4S, CARE, HPS, CARDS, UKPDS, BENEDICT) LIPID, VA-HIT) DCCT NEJM 1993: 329, 977; 2005: 353, 2643; UKPDS LANCET 1998: 352, 837: 1998: 352, 854: **HOT** I ANCET 1998: **HOPE** I ANCET 2000: 355, 253: RENAAL NEJM 2001: 345, 861; IDNT NEJM 2001: 345, 851; LIFE LANCET 2002: 359, 995: **PROACTIVE** LANCET 2005: 366, 1279: **4S** LANCET 1994: 344, 1383; CARDS LANCET 2002: 360, 7; LANCET 2000: 360, 1623; CARE JAMA 2000: 288, 2998; CIRCULATION 2003: 361, 1149; JAMA 2002: 26, 3215; BENEDICT NEJM 2004: 351, 1941

Per il controllo dell'iperglicemia abbiamo a disposizione una serie di farmaci che agiscono sulla beta-cellula (fra poco anche le incretine), sull'intestino, in periferia (come la metformina o i glitazoni), e infine l'insulina (Figura 6). Lo schema attuale e abituale di trattamento, prevede, secondo le linee guida dell'American Diabetes



Association, l'inizio della terapia con dieta ed esercizio fisico, per poi passare all'uso di farmaci e, in mancanza di effetto, all'aggiunta di insulina per poi arrivare alla sola insulina avendo sempre come obiettivo l'euglicemia (Figura 7).

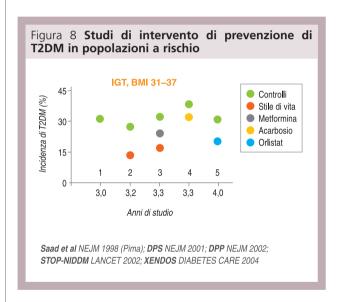
La domanda è la seguente: quanto tempo passa nella prima fase di questo percorso, cioè quanto tempo dedichiamo ai nostri pazienti per incoraggiare e monitorare dieta ed esercizio fisico? La perdita di peso è efficace nel controllo del T2DM; una serie di lavori mostra cali della emoglobina glicata per perdite di peso tra i 3 e i 10 kg paragonabili, se non superiori, a quelle che si possono ottenere nei vari trial farmacologici (37). Il problema è che tutti questi studi duravano un anno al massimo. Vorrei ricordare a questo proposito lo studio Steno 2, i cui obiettivi erano il controllo della pressione arteriosa, della glicemia, dei lipidi, e in cui si sono usati aspirina e ACE-inibitori per la presenza di microalbuminuria (38). Si sono ottenuti, con questo approccio combinato, riduzione della malattia cardiovascolare, della nefropatia, della retinopatia, della neuropatia; però non dovremmo dimenticare che nel protocollo dello studio veniva attuata anche un'attenta partecipazione ai programmi dietetici, all'esercizio fisico e all'eliminazione del fumo.



# Prevenzione del diabete: stili di vita e interventi farmacologici

Oggi possiamo prevenire il T2DM con comportamenti e stili di vita o con farmaci. La Figura 8 ricorda i vari studi, che sono tutti di durata comparabile: dal primo studio di Saad, in cui non c'erano gruppi di intervento, ad altri studi: il DPS, il DPP, lo Stop NIDDM, lo Xendos; in tutti i trials è stato possibile ottenere una riduzione dei nuovi casi di T2DM, quindi una prevenzione, utilizzando modificazioni dello nuovo stile di vita oppure farmaci. L'effetto maggiore si ottiene proprio con la modificazione degli stili di vita (Figura 8).

La domanda che ci possiamo porre è: preveniamo solo il T2DM o anche le complicanze? Esistono a riguardo almeno due evidenze: una, il *Malmous Study,* in cui si previene anche la mortalità (39), e l'altra in cui si previene anche l'ipertensione, tratta dallo Stop NIDDM (40). Quindi la miglior prevenzione delle complicanze del T2DM sembra essere proprio quella della malattia diabetica.



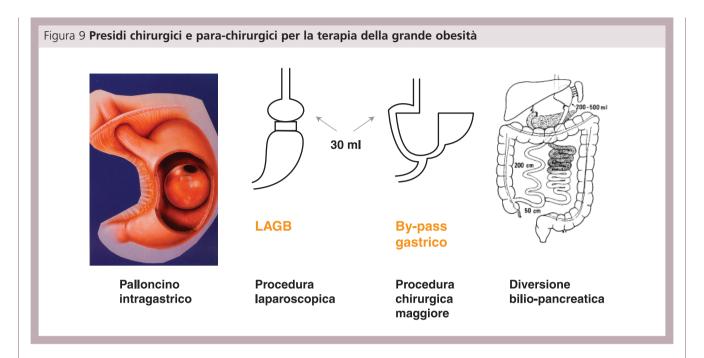
## La grande obesità: terapia e prevenzione del diabete

Rimane il problema dei grandi obesi: quando consideriamo un BMI pari a 40 kg/m², stiamo prendendo in esame persone alte 1,60 m e che pesano 100 kg; con altezza 1,60 m e peso di 90 kg si ottiene un BMI di 35 kg/m². Quindi si tratta di pazienti non eccezionali, che abitualmente frequentano i nostri ambulatori. In questi pazienti le possibilità pratiche e realistiche di svolgere attività fisica o di ottenere un calo di peso significativo con la sola dieta sono molto scarse. Si sono affermati vari tipi di interventi non farmacologici e

non dietetici, che vanno dal palloncino intra-gastrico (che deve essere sostituito dopo 6/8 mesi) al bendaggio gastrico (misura più duratura, si parla di circa 10 anni di permanenza nello stomaco), a misure più complesse e non reversibili, come il by-pass gastrico (in cui il fondo gastrico viene anastomizzato con un'ansa intestinale, mentre il resto dello stomaco viene suturato e lasciato a parte), alla diversione bilio-pancreatica (l'intervento più demolitivo, in cui si affronta un'ansa con un moncone gastrico e si anastomizzano le vie biliari in sede distale) (Figura 9). I risultati sono sempre molto incoraggianti; con il palloncino intragastrico, il T2DM si risolve o comunque migliora in circa l'80% dei casi (41). Ma essendo una misura temporanea, cosa succede dopo la rimozione? L'efficacia si riduce dopo un anno ma c'è comunque un mantenimento della perdita di peso sempre dopo un anno (42), e questo può far pensare a interventi subentranti con palloncini intragastrici. Per quanto riguarda la chirurgia bariatrica propriamente detta, abbiamo a disposizione una review sistematica, che considera circa 19000 pazienti (43). Come capita spesso nelle casistiche chirurgiche, i numeri cominciano a diminuire quando si va nel dettaglio; comunque, con LAGB si perdono circa 10 punti di BMI, con la diversione bilio-pancreatica circa 18 punti, con il by-pass gastrico e con la gastro-plastica verticale si ottengono valori intermedi. Si ha anche una netta efficacia in termini di riduzione del colesterolo, dei trigliceridi, dei valori pressori, il T2DM si risolve o comunque migliora in circa l'80% dei casi, con una lieve superiorità nel caso della diversione bilio-pancreatica. Comunque, tutti questi risultati sono degni di nota (43).

È anche possibile, con la chirurgia bariatrica, prevenire il T2DM. Nello studio di Long, i soggetti sottoposti a intervento dopo 6 anni sviluppavano il T2DM solo in 1 caso su 109 mentre i pazienti non trattati chirurgicamente diventavano diabetici con una frequenza 30 volte superiore (44). Nel *Swedish Obesity Study*, in cui più di 1000 pazienti sono stati seguiti per 10 anni, si è stati in grado non solo di prevenire l'incidenza del T2DM e di molti disturbi metabolici, ma anche di indurre la remissione, cioè la scomparsa di molti casi di T2DM e di ipertensione (45). I nostri dati del 2005 indicano la possibilità di prevenzione del T2DM e dell'ipertensione arteriosa e la scomparsa nel 50% dei casi di T2DM e ipertensione arteriosa (46).

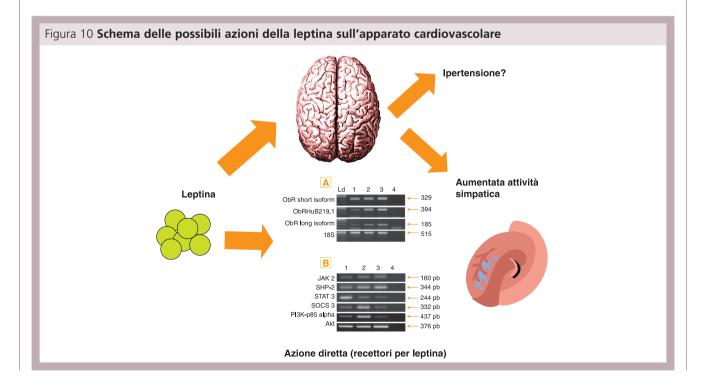
La perdita di peso è importante anche per altri motivi: la leptina ad esempio, prodotta in maniera



proporzionale alla quantità di tessuto adiposo, è implicata nella genesi dell'ipertensione e nell'aumento del tono simpatico (47). Forse viene esercitata anche un'azione diretta della leptina sul cuore; infatti è stato possibile dimostrare la presenza di isoforme brevi e isoforme lunghe del recettore della leptina sul cuore (48), e questo spiega alcune correlazioni trova-

te dal nostro gruppo, come quella della massa ventricolare sinistra con la leptina, il BMI, l'insulina, l'HOMA. Quando si valuta la diminuzione di massa ventricolare nei soggetti che hanno perso peso, l'unico dato che correla con la perdita di massa ventricolare è la riduzione dei livelli di leptina (Figura 10) (48).

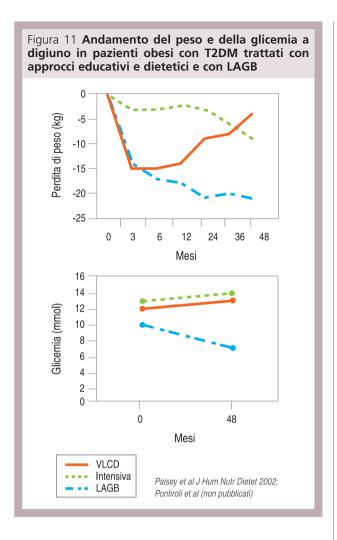
Infine, abbiamo a disposizione dati che suggerisco-

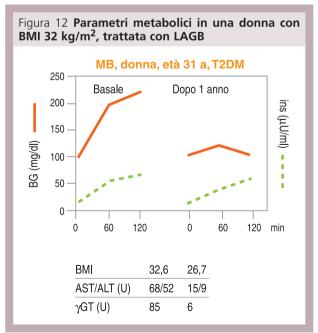


no che vale la pena curare i pazienti con grande obesità: la morte per ogni causa e per cause cardiovascolari nei soggetti diabetici obesi trattati chirurgicamente è ridotta rispetto ai soggetti non sottoposti a intervento (49). Inoltre, in un vasto studio che prendeva in esame 1065 pazienti operati vs 5786 controlli, la prognosi a 5 anni dei pazienti sottoposti a chirurgia era nettamente migliore (50), e con costi sanitari ridotti. In prospettiva, quindi, se fino a un BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> sono indicati i farmaci e le modifiche dello stile di vita, e per pazienti con BMI > 35-40 kg/m<sup>2</sup> è forse preferibile un indirizzo chirurgico, quale approccio attuare per pazienti con BMI compreso tra 30 e 35 kg/m<sup>2</sup>? Esistono dati di confronto? L'unico disponibile è rappresentato nella Figura 11, in cui sono stati confrontati dati della letteratura con dati nostri non pubblicati; è evidente che i tentativi di dieta (very low calory diet, VLCD ed educazione intensiva) sono nettamente inferiori a quelli ottenibili con intervento di LAGB (51) (Figura 11). La Figura 12 invece mostra gli effetti di intervento di LAGB in una giovane donna con BMI di 32 kg/m<sup>2</sup> che aveva sviluppato T2DM in due anni; si possono notare non solo il ritorno alla norma della tolleranza glucidica, ma anche altri effetti metabolici. Si dovrebbe quindi cominciare a pensare alla possibilità di intervento chirurgico anche in casi selezionati in cui l'approccio tradizionale dietologico si sia rivelato fallimentare.

### Il ruolo delle Società scientifiche nella diffusione degli stili di vita

Ritornando agli stili di vita e in particolare all'attività fisica, il movimento dovrebbe essere uno dei mezzi terapeutici non farmacologici di cura del T2DM e anche di prevenzione delle malattie metaboliche in genere. Infatti, anche gli statements del US Surgeon General e le linee guida dell'American Diabetes Association, esprimono un messaggio molto semplice: si dovrebbe camminare 30 minuti a passo svelto tutti i giorni (52). La conferma viene da un articolo del gennaio 2006, tratto dal Framingham Heart Study, in cui sono stati valutati nuovi casi di T2DM, morte in assenza di T2DM e morte dopo sviluppo di T2DM in una coorte di pazienti. Passando da un'attività fisica bassa (pochi mets, ossia equivalenti metabolici: 24 mets in una giornata vuol dire praticamente stare sdraiato per circa 24 ore, 33 mets vuol dire cominciare a muoversi e cammi-





nare, più di 33 mets vuol dire una persona che cammina durante la maggior parte della giornata a un'attività più intensa si ha prevenzione chiara sia della transizione a T2DM, sia della morte in assenza di T2DM, sia della morte in co-presenza di T2DM (53).

Il compito delle Società Scientifiche è anche quello di diffondere le evidenze alla comunità e alla popolazione. SID e Diabete Italia hanno lavorato in questo senso nell'ultimo biennio, come avevano già fatto negli anni precedenti. Vorrei ricordare, per esempio, che Diabete Italia, insieme al Ministero e alle Associazioni dei pazienti, ha avviato la campagna "Prevenire il diabete, una scelta di vita" (54).

Un altro progetto di cui vado particolarmente orgoglioso è l'organizzazione da parte di Diabete Italia, di ISLET 2005, acronimo di International Snow Leopard Expedition of Type 1 al quale hanno partecipato pazienti con diabete di tipo 1. Medici e pazienti diabetici sono andati sul Peak Lenin, a 7134 m sul livello del mare, dove è già difficile respirare e quindi anche camminare e scalare; pazienti e medici hanno imparato a gestire le emergenze, ad affrontare le novità imposte dall'ambiente, dalla stessa altitudine. La riuscita di ISLET 2005 ci lascia due messaggi importanti: il primo è che il benessere fisico (tipico dello stato di fitness), e quindi l'attività fisica non dovrebbe essere vista come un'imposizione ma come una conquista; il secondo è che il diabete tipo 1 non comporta e non deve comportare limitazioni di sorta a una vita pienamente vissuta.

Vorrei ricordare anche un'altra serie di attività che SID e Diabete Italia hanno svolto negli ultimi anni con obiettivi di formazione, educazione e divulgazione:

- la campagna di educazione nelle scuole elementari, "EducaGiocando", che ha lo scopo di educare i figli e attraverso i figli addirittura le famiglie (55);
- 2. la campagna di prevenzione che sta per partire in collaborazione con i medici di Medicina Generale;
- 3. l'avvio di programmi comuni delle scuole di specializzazione di Endocrinologia con le Scuole di Specializzazione in Scienze dell'Alimentazione;
- 4. corsi di aggiornamento di terapia non farmacologica del diabete (di prossima attuazione);
- 5. il Master di Secondo Livello in "Diabete, Obesità e Sindrome Metabolica", per laureati in Medicina all'Università di Milano, Bari e Roma Tor Vergata;
- gli interventi coordinati sul diabete a Uno mattina (programma della Rai con indici di ascolto elevatissimi, nel maggio 2005);
- 7. la campagna di conoscenza sulla Sindrome

- Metabolica sulla stampa nazionale (l'inserto di Panorama di luglio e agosto 2005);
- 8. il patrocinio a iniziative interessanti, come quella per diffondere la cucina sana e piacevole, perché essa deve essere vista non come una limitazione ma come una conquista (56).

Vorrei ricordare anche la collaborazione con l'OSDI, cioè gli operatori Sanitari Diabetologi Italiani, con l'ADI (Associazione Italiana di Dietetica), con la SIO (Società Italiana di Obesità). In Panorama Diabete, il forum nazionale di operatori e professioni, è stato dato ampio spazio a uno studio italiano (57), in cui è chiaramente dimostrato che, aumentando il tempo dedicato al camminare, si ottengono dei progressi via via più importanti (riduzione di peso corporeo, circonferenza addominale, emoglobina glicata, trigliceridi, colesterolo, aumento dell'HDL-colesterolo, riduzione della probabilità di cardiopatia ischemica a 10 anni). Sulla base di questo è partito in Italia uno studio ancora coordinato da Diabete Italia, dal Gruppo di studio dell'Attività fisica, dall'Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, dall'Università di Roma La Sapienza e dall'Associazione Fitness metabolico ONLUS: l'Italian Diabetes Exercise Studies (IDES), in cui per la prima volta i pazienti seguono sia la terapia tradizionale, sia attività fisica sotto la guida di programmatori; questo studio ci dirà anche qual è la quantità minima di attività fisica e la frequenza con cui dobbiamo praticare questi esercizi.

Io credo, mi auguro, che a questo punto tutti siate convinti dell'importanza degli stili di vita nel causare ma anche nell'aiutarci a controllare il diabete e le malattie associate. Gli stili di vita ci aiutano a prevenire il diabete e ci forniscono una migliore quantità e qualità della vita, ma quello che resta da fare è ancora molto in quanto dobbiamo cercare di diffondere queste evidenze a tutta la popolazione italiana. Questo ha incominciato ad avviarsi proprio grazie all'opera di SID e di AMD in Diabete Italia, e credo che non sarebbe stato possibile se non ci fosse stata una fraterna e veramente caldissima amicizia che ha legato i due consigli direttivi.

#### Ringraziamenti

Desidero ringraziare i miei collaboratori di ieri e di oggi: alcuni si sono affermati in Italia, altri fuori d'Italia, altri sono in procinto di affermarsi pienamente; in particolare Pierluigi Pizzocri, Maria Cristina Librenti, Paola Vedani, Franco Folli, Alessandro Saibene, Anna Veronelli, Riccardo Camisasca,

Diana Koprivec, Marco Laneri, Laura Baruffaldi, Chiara Dall'Asta, Chiara Mauri, internisti ed endocrinologi, Monica Marchi, dietista, Emanuele Cucchi e Corrado Orena, radiologi, Maurizio Giacomelli, Michele Paganelli, Gianfranco Ferla, Marco Montorsi, Santo Bressani Doldi, Enrico Opocher, chirurghi, Monica Fiorilli, Cinzia Arancio, Massimo Clerici, psichiatri. Vorrei ringraziare il mio maestro Guido Pozza e ricordare anche un altro maestro, sia di Guido sia mio: Piero P. Foa che purtroppo ci ha lasciati il 12 novembre del 2005 e sua moglie Naomi, braccio destro di Piero nel laboratorio del Sinai Hospital e della Wayne State University. Vorrei ringraziare mia moglie Paola, mio figlio Andrea, mia figlia Francesca, che hanno avuto tanti meriti, tra cui soprattutto quello di sopportarmi e di incoraggiarmi in tutti questi anni.

### Bibliografia

- Diamond J. Guns, germs, and steel; the fate of human societies. WW Norton & Co, New York, 1997.
- Waxman A. World Health Assembly. WHO global strategy on diet, physical activity and health. Food Nutr Bull. 2004; 25: 292-302.
- Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS Jr. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1991; 325: 147-152.
- Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. N Engl J Med. 2002; 346: 793-801.
- Montanari M. La fame e l'abbondanza; storia dell'alimentazione in Europa. Editori Laterza, Bari, 1993.
- 6. www.istat.it
- Brescianini S, Gargiulo L, Granicolo E. Eccesso di peso nell'infanzia e nell'adolsecenza. In Convegno ISTAT, Roma, settembre 2002
- Wiegand S, Maikowski U, Blankenstein O, Biebermann H, Tarnow P, Gruters A. Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity: a problem that is no longer restricted to minority groups. Eur J Endocrinol. 2004; 151: 199-206.
- Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux L; NEDCOM, the Netherlands Epidemiology and Demography Compression of Morbidity Research Group. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. Ann Intern Med. 2003; 138: 24-32
- Leonardo F, Fragasso G, Rosano GMC. Effect of atenolol on QT interval and dispersion in patients with syndrome X. Am J Cardiol 1997; 80: 789-90.
- Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J. Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system. Am J Hypertens 2001; 14; 103S-115S.
- McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. Circulation. 2002; 105: 2712-2718.

- Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. J Clin Invest. 2003; 112: 1785-1788.
- 14. Bollheimer LC, Skelly RH, Chester MW, McGarry JD, Rhodes CJ. Chronic exposure to free fatty acid reduces pancreatic beta cell insulin content by increasing basal insulin secretion that is not compensated for by a corresponding increase in proinsulin biosynthesis translation. J Clin Invest. 1998; 101: 1094-1101.
- Cottam DR, Mattar SG, Barinas-Mitchell E, Eid G, Kuller L, Kelley DE, Schauer PR. The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss. Obes Surg. 2004; 14: 589-600.
- Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Bodymass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. N Engl J Med. 1999; 341: 1097-1105.
- Pontiroli AE. Type 2 diabetes mellitus is becoming the most common type of diabetes in school children. Acta Diabetol. 2004; 41: 85-90.
- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care. 1998; 21: 1414-1431
- Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. JAMA. 2001; 286: 1195-1200.
- Pacchioni M, Nicoletti C, Caminiti M, Calori G, Curci V, Camisasca R, Pontiroli AE. Association of obesity and type II diabetes mellitus as a risk factor for gallstones. Dig Dis Sci. 2000: 45: 2002-2006.
- Pontiroli AE, Camisasca R. Additive effect of overweight and type 2 diabetes in the appearance of coronary heart disease but not of stroke: a cross-sectional study. Acta Diabetol. 2002; 39: 83-90.
- Alvarez GE, Beske SD, Ballard TP, Davy KP. Sympathetic neural activation in visceral obesity. Circulation. 2002; 106: 2533-2536
- Alvarez GE, Ballard TP, Beske SD, Davy KP. Subcutaneous obesity is not associated with sympathetic neural activation. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004; 287: H414-418.
- 24. Festa, A, D'Agostino, Rjr, Howard, G, Mykkänen, L, Tracy, RP, Haffner, SM. Chronic Subclinical Inflammation as Part of the Insulin Resistance Syndrome: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Circulation 2000; 102: 42-47.
- Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, Hein HO, Abedini S, Hansen JF. Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. Eur Heart J. 2004; 25: 363-370.
- Natali A, Toschi E, Baldeweg S, Ciociaro D, Favilla S, Sacca L, Ferrannini E. Clustering of insulin resistance with vascular dysfunction and low-grade inflammation in type 2 diabetes. Diabetes. 2006; 55: 1133-1140.
- Pontiroli AE, Calderara A, Maffi P, Bonisolli L, Carenini A, Piatti PM, Monti LD, Gallus G, Pozza G, Illeni MT. Secondary failure to oral hypoglycaemic agents in non-obese patients with noninsulin-dependent diabetes is related to reduced insulin release. Diabete Metab. 1989; 15: 79-84
- Arner P, Pollare T, Lithell H. Different aetiologies of type 2 (noninsulin-dependent) diabetes mellitus in obese and non-obese subjects. Diabetologia. 1991; 34: 483-487.

- Banerji MA, Lebovitz HE. Insulin action in black Americans with NIDDM. Diabetes Care. 1992; 15: 1295-1302.
- 30. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. Diabetes. 2003; 52: 102-110.
- 31. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. Diabetes. 1995; 44: 1249-1258
- 32. Davalli AM, Ricordi C, Socci C, Braghi S, Bertuzzi F, Fattor B, Di Carlo V, Pontiroli AE, Pozza G. Abnormal sensitivity to glucose of human islets cultured in a high glucose medium: partial reversibility after an additional culture in a normal glucose medium. J Clin Endocrinol Metab. 1991; 72: 202-208.
- Bertuzzi F, Saccomanno K, Socci C, Davalli AM, Taglietti MV, Berra C, Dalcin E, Monti LD, Pozza G, Pontiroli AE. Long-term in vitro exposure to high glucose increases proinsulin-likemolecules release by isolated human islets. J Endocrinol. 1998; 158: 205-201
- 34. Federici M, Hribal M, Perego L, Ranalli M, Caradonna Z, Perego C, Usellini L, Nano R, Bonini P, Bertuzzi F, Marlier LN, Davalli AM, Carandente O, Pontiroli AE, Melino G, Marchetti P, Lauro R, Sesti G, Folli F. High glucose causes apoptosis in cultured human pancreatic islets of Langerhans: a potential role for regulation of specific Bcl family genes toward an apoptotic cell death program. Diabetes. 2001; 50: 1290-1301.
- Kronsbein P, Jorgens V, Muhlhauser I, Scholz V, Venhaus A, Berger M. Evaluation of a structured treatment and teaching programme on non-insulin-dependent diabetes. Lancet. 1988; 2: 1407-1411.
- Briatore L, Adami GF, Salani B, Andraghetti G, Maggi D, Danovano C, Sferrazzo E, Cordera R. la DBP migliora a breve termine la risposta insulinica precoce in soggetti obesi con diabete mellito. Il Diabete 2006; 18: suppl 1, 54
- Brown SA, Upchurch S, Anding R, Winter M, Ramirez G. Promoting weight loss in type II diabetes. Diabetes Care. 1996; 19: 613-624.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2003; 348: 383-393.
- Knowler WC, Sartor G, Melander A, Schersten B. Glucose tolerance and mortality, including a substudy of tolbutamide treatment. Diabetologia. 1997; 40: 680-687
- 40. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. 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.
- 41. Genco A, Bruni T, Doldi SB, Forestieri P, Marino M, Busetto L, Giardiello C, Angrisani L, Pecchioli L, Stornelli P, Puglisi F, Alkilani M, Nigri A, Di Lorenzo N, Furbetta F, Cascardo A, Cipriano M, Lorenzo M, Basso N. BioEnterics Intragastric Balloon: The Italian Experience with 2,515 Patients. Obes Surg. 2005; 15: 1161-1164.
- 42. Herve J, Wahlen CH, Schaeken A, Dallemagne B, Dewandre JM, Markiewicz S, Monami B, Weerts J, Jehaes C. What becomes of patients one year after the intragastric balloon has been removed? Obes Surg. 2005; 15: 864-870.

- 43. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2004; 292: 1724-1737.
- 44. Long SD, O'Brien K, MacDonald KG Jr, Leggett-Frazier N, Swanson MS, Pories WJ, Caro JF. 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: 372-375.
- 45. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Larsson B, Narbro K, Sjostrom CD, Sullivan M, Wedel H; Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. N Engl J Med. 2004; 351: 2683-2693.
- 46. Pontiroli AE, Folli F, Paganelli M, Micheletto G, Pizzocri P, Vedani P, Luisi F, Perego L, Morabito A, Bressani Doldi S. 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: 2703-2709.
- 47. Paolisso G, Tagliamonte MR, Galderisi M, Zito GA, Petrocelli A, Carella C, De Divitiis O, Varricchio M Plasma leptin level is associated with myocardial wall thickness in hypertensive insulinresistant men. Hypertension 1999; 34:1047–1052
- 48. Perego L, Pizzocri P, Corradi D, Maisano F, Paganelli M, Fiorina P, Barbieri M, Morabito A, Paolisso G, Folli F, Pontiroli AE. Circulating leptin correlates with left ventricular mass in morbid (grade III) obesity before and after weight loss induced by bariatric surgery: a potential role for leptin in mediating human left ventricular hypertrophy. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90: 4087-4093.
- 49. MacDonald KG Jr, Long SD, Swanson MS, Brown BM, Morris P, Dohm GL, Pories WJ. The Gastric Bypass Operation Reduces the Progression and Mortality of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. J Gastrointest Surg. 1997; 1: 213-220.
- Christou NV, Sampalis JS, Liberman M, Look D, Auger S, McLean AP, MacLean LD. Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. Ann Surg. 2004; 240: 416-423.
- 51. Paisey RB, Frost J, Harvey P, Paisey A, Bower L, Paisey RM, Taylor P, Belka I. Five year results of a prospective very low calorie diet or conventional weight loss programme in type 2 diabetes. J Hum Nutr Diet. 2002; 15: 121-127.
- 52. Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, Daly A, Wylie-Rosett J, Kulkarni K, Clark NG; American Diabetes Association; North American Association for the Study of Obesity; American Society for Clinical Nutrition. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. Diabetes Care. 2004; 27: 2067-2073
- 53. Jonker JT, De Laet C, Franco OH, Peeters A, Mackenbach J, Nusselder WJ. Physical activity and life expectancy with and without diabetes: life table analysis of the Framingham Heart Study. Diabetes Care. 2006; 29: 38-43.
- 54. www.campagnadiabete.it
- 55. www.educagiocando.it

- Bay A, Bollo P. Le regioni in pentola e l'arte del mangiar sano.
   Folini, Alessandria, 2006
- 57. Di Loreto C, Fanelli C, Lucidi P, Murdolo G, De Cicco A, Parlanti N, Ranchelli A, Fatone C, Taglioni C, Santeusanio F, De Feo P.

Make your diabetic patients walk: long-term impact of different amounts of physical activity on type 2 diabetes. Diabetes Care. 2005; 28: 1295-1302.

Lettura tenuta in occasione del XXI Congresso Nazionale della Società Italiana di Diabetologia (SID), Milano, 17-20 maggio 2006

