

Complicanze cardiovascolari del diabete: l'intervento non farmacologico è in grado di modificare i meccanismi di malattia?

Gabriele Riccardi

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

Esistono numerosi studi epidemiologici che riportano una relazione indipendente tra il diabete e l'aterosclerosi. Il diabete, inoltre, è associato a una mortalità cardiovascolare che è da due a quattro volte maggiore rispetto alla popolazione non diabetica, mentre l'aspettativa di vita delle persone affette da questa patologia è ridotta di 5-10 anni. L'alta prevalenza della malattia aterosclerotica nel diabete è spiegata, in parte, dall'incrementata frequenza dei più importanti fattori di rischio cardiovascolare; tra questi la dislipidemia e l'ipertensione giocano un ruolo particolarmente rilevante. Tra le anomalie dei lipidi, bassi livelli di HDL (*high density lipoproteins*) e alti livelli di trigliceridi rappresentano i più riproducibili e specifici fattori predittivi di patologie cardiovascolari per i pazienti con diabete tipo 2 (DMT2).

Tuttavia, c'è una chiara evidenza che l'alto rischio cardiovascolare non è completamente spiegato dai "classici" fattori di rischio e potrebbe esser legato, almeno in parte, agli effetti diretti del diabete. Infatti, già nel 1993, lo studio MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*) (1), ha dimostrato che a parità degli altri fattori di rischio (ipertensione arteriosa, fumo di sigaretta e ipercolesterolemia) gli individui con diabete hanno una probabilità almeno doppia di morire per malattia cardiovascolare rispetto a coloro che non ne sono affetti. È ovvio che se il diabete di per sé è un fattore di rischio indipendente per l'insorgenza di macroangiopatia, l'iperglicemia, che ne è l'elemento caratterizzante, è ritenuta uno dei fattori-chiave di questa relazione. Dati epidemiologici supportano l'associazione tra iperglicemia e aterosclerosi, anche se essa non è così forte come per le complicanze microvascolari.

Studi di intervento mostrano che l'ottimizzazione del controllo della glicemia riduce l'incidenza degli eventi cardiovascolari nei pazienti con DMT2, soprattutto se tale intervento rientra in un approccio terapeutico multifattoriale volto a ottimizzare anche i livelli dei lipidi e il controllo pressorio. L'UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) ha chiaramente dimostrato che nel gruppo del trattamento intensivo, in cui era stato ottenuto un buon controllo glicemico, gli eventi cardiovascolari erano ridotti rispetto al gruppo trattato con terapia convenzionale. Tuttavia, valutando le evidenze disponibili nel loro complesso (2), si vince che l'iperglicemia spiega solo il 20% del rischio aggiuntivo che i pazienti con diabete hanno di incorrere in patologie cardiovascolari.

FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un **percorso di formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (<http://sidfad.accmed.org>).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile anche on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line ai quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

Per ulteriori informazioni: <http://sidfad.accmed.org>

Lettura tenuta in occasione del XXIV Congresso della Società Italiana di Diabetologia (SID), Torino, 23-26 maggio 2012

Complicanze cardiovascolari del diabete: i meccanismi di malattia

In aggiunta all'iperglicemia e alla variabilità glicemica, altri fattori sono coinvolti nel determinismo della macroangiopatia diabetica (Figura 1). Fra questi vanno considerati: l'insulino-resistenza, l'alterata composizione delle lipoproteine, la dislipidemia postprandiale, le alterazioni della distribuzione del grasso corporeo (in particolare la steatosi epatica), l'infiammazione e lo stress ossidativo.

Questi diversi meccanismi sono tra di essi collegati e spesso innescano dei circoli viziosi che, pur partendo da differenti difetti patogenetici primitivi, conducono alla malattia conclamata mediante una sequenza fisiopatologica in cui si generano numerose interazioni, con un effetto di potenziamento sul numero e sulla gravità degli eventi.

L'insulino-resistenza rappresenta certamente uno dei principali fattori patogenetici che legano il diabete alle malattie cardiovascolari. Essa si accompagna inizialmente a un'iperinsulinemia compensatoria che da un lato esercita uno stimolo lipogenico a livello adipocitario (con aumento della massa grassa) e dall'altro contribuisce a peggiorare ulteriormente la sensibilità insulinica. La resistenza insulinica a livello del tessuto adiposo induce un aumento della lipolisi con un incremento dei livelli degli acidi grassi liberi (FFA) circolanti (lipotossicità) che sarà tanto maggiore quanto maggiore è la massa di tessuto adiposo. L'aumento degli FFA, che concorre a deteriorare ulteriormente la sensibilità insulinica a livello muscolare, inibisce la secrezione insulinica a livello della β -cellula e stimola a livello epatico la

produzione di glucosio; l'iperglicemia che ne consegue esplicherà la sua azione glucotossica esacerbando ulteriormente la resistenza all'insulina e riducendo a livello della β -cellula la sua secrezione.

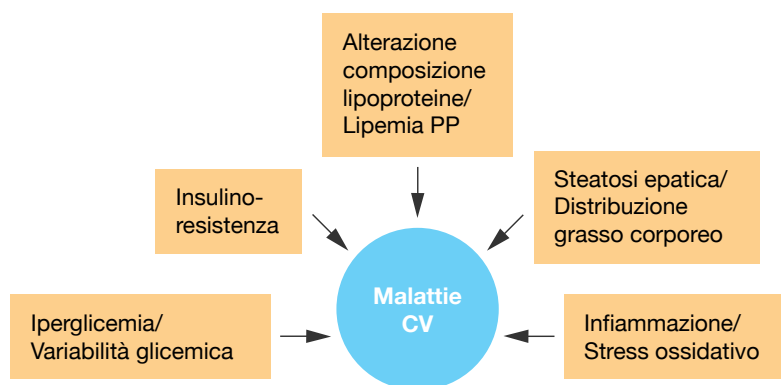
La lipotossicità e la glucotossicità hanno un impatto rilevante anche sulla parete delle arterie e facilitano il processo di aterogenesi e le successive modificazioni della placca che conducono poi alla sua rottura e alla trombosi. La glicazione delle proteine nella parete arteriosa è uno dei fattori coinvolti in questo processo, giacché è in grado di modificare molte delle proprietà fisico-chimiche delle proteine della matrice extracellulare delle arterie, delle molecole coinvolte nella trasmissione dei messaggi pro/anti-infiammatori, delle stesse lipoproteine circolanti o intrappolate nella parete del vaso. Altri meccanismi che legano la condizione di iperglicemia/insulino-resistenza all'aterogenesi sono:

- accelerata proliferazione delle cellule della parete arteriosa
- alterazioni dell'emostasi
- disfunzione endoteliale.

Alterazione della composizione delle lipoproteine, dislipidemia postprandiale e aterogenesi

Tra le anomalie dei lipidi presenti nei pazienti con DMT2 quelle predittive di malattie cardiovascolari che hanno maggiore riproducibilità e specificità sono a carico delle HDL e delle lipoproteine che trasportano i trigliceridi. Soggetti affetti da DMT2 spesso presentano

Figura 1 **Complicanze cardiovascolari del diabete: principali meccanismi di malattia**



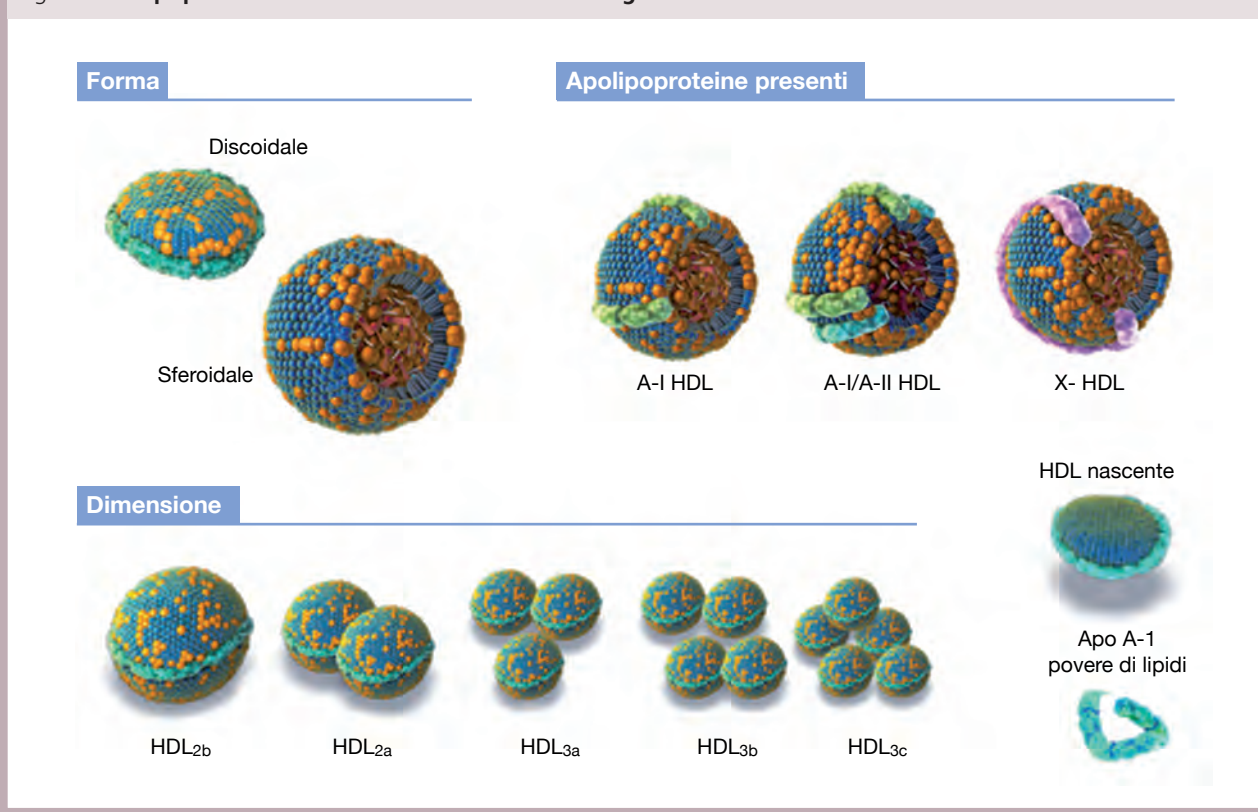
aumentati livelli sierici di Apo B totale e di trigliceridi e una ridotta concentrazione plasmatica di HDL, mentre i livelli sierici di colesterolo, in particolare quello delle LDL (*low density lipoproteins*), non sono diversi da quelli dei soggetti non diabetici. La proporzione delle particelle LDL piccole e dense (tipo B-LDL), che sono più aterogene di quelle grandi e leggere (tipo A-LDL), è spesso incrementata; ciò contribuisce al maggior rischio di patologia cardiovascolare osservato nei soggetti con diabete anche in assenza di aumentati livelli di LDL-C totale. In presenza di iperglicemia queste lipoproteine subiscono delle alterazioni qualitative (glicazione, ossidazione) che incrementano la loro aterogenicità.

Questi concetti sono stati recentemente supportati dai risultati dello studio Gocadan (3), uno studio osservazionale svolto in una popolazione di eschimesi dell'Alaska che ha mostrato che a parità di concentrazione di colesterolo LDL all'aumentare del numero di queste lipoproteine (prevalentemente di dimensioni più piccole) aumenta lo spessore medio-intimale della carotide. Per quanto riguarda le HDL, sempre maggiori evidenze dimostrano che esse sono una classe di lipoproteine estremamente eterogenea (Figura 2). Esse infatti diffe-

riscono per la forma (discoidali, sferoidali), il tipo di apolipoproteine che le compongono e le dimensioni (HDL_{2b} , HDL_{2a} , HDL_{3a} , HDL_{3b} , HDL_{3c}). Queste differenze strutturali corrispondono a un diverso profilo di rischio e ciò spiegherebbe perché negli studi di intervento mirati all'aumento delle concentrazioni di colesterolo HDL non si è osservata una riduzione parallela dell'incidenza degli eventi cardiovascolari.

Il ruolo della composizione delle HDL nella relazione con il rischio cardiovascolare è documentato dallo *Women Health Study* (4), uno studio osservazionale prospettico che ha evidenziato come solo all'aumentare delle HDL grandi si riduceva, nella popolazione in studio, l'incidenza di malattie cardiovascolari; non vi era invece alcuna relazione con le HDL di dimensione intermedia e vi era addirittura una relazione inversa con le HDL di dimensioni piccole. Un'ulteriore conferma dell'eterogeneità delle HDL per quanto attiene al loro impatto sul rischio cardiovascolare è data dall'assenza di qualsiasi effetto sul rischio cardiovascolare di incrementi della concentrazione di colesterolo HDL dovuti a modificazioni trasmesse geneticamente dei livelli plasmatici di Apo A1, in quanto queste interessano preva-

Figura 2 Le lipoproteine HDL non sono una classe omogenea



lentamente le HDL di dimensioni più piccole che hanno uno scarso impatto sul processo dell'aterogenesi.

Anche l'effetto sul rischio cardiovascolare dei vari interventi ipolipidemizzanti che hanno determinato un aumento del colesterolo HDL sembra essere stato condizionato dal tipo di particelle coinvolte. Infatti, mentre l'aumento di colesterolo HDL ottenuto mediante la somministrazione di fibrati, statine ed ezetimibe (che determina l'aumento di particelle di piccole dimensioni) non è stato accompagnato da una riduzione di eventi cardiovascolari, l'aumento di lipoproteine HDL di dimensioni maggiori, raggiunto con dieta, attività fisica e niacina, ha ottenuto risultati più rilevanti.

Il metabolismo dei trigliceridi è alterato nei soggetti con diabete non solo nel periodo di digiuno, ma anche nella fase postprandiale in cui un'incrementata concentrazione plasmatica di chilomicroni, VLDL (*very low density lipoproteins*) e dei loro *remnants* si osserva per diverse ore dopo il pasto. L'ipertrigliceridemia nei pazienti con DMT2 risulta da un incremento della produzione epatica di trigliceridi (VLDL) e da una riduzione del loro catabolismo. Infatti, non solo i precursori metabolici dei trigliceridi (FFA, glucosio, glicerolo) sono aumentati e ne stimolano la sintesi ma, in presenza di insulino-resistenza, l'effetto di controllo dell'insulina sulla produzione epatica delle VLDL è sostanzialmente diminuito. Anche l'effetto inibitorio dell'insulina sulla lipolisi è significativamente ridotto a causa dell'insulino-resistenza. Si genera, pertanto, un circolo vizioso che coinvolge l'eccessiva liberazione di FFA nel tessuto adiposo, l'incremento della loro captazione nel fegato che stimola la sintesi delle VLDL, l'aumento della lipotossicità che aggrava la condizione di insulino-resistenza a livello splancnico, muscolare e del tessuto adiposo.

La lipemia postprandiale è una condizione fisiologica che consiste nelle variazioni della concentrazione e della composizione delle lipoproteine plasmatiche dopo l'assunzione di un pasto. La sua alterazione quantitativa o anche solo qualitativa è definita "dislipidemia postprandiale" e comporta un aumento della produzione e la riduzione del catabolismo delle lipoproteine ricche in trigliceridi (sia di origine endogena che esogena), con la conseguente più prolungata permanenza in circolo dei loro prodotti catabolici - le lipoproteine *remnant* - che divengono così suscettibili a fenomeni di glicazione e ossidazione, particolarmente rilevanti in presenza di diabete. Queste lipoproteine sono di dimensioni più contenute rispetto alle altre particelle che veicolano i trigliceridi nel plasma e, pertanto, attraversano facilmente l'intima delle

arterie e contribuiscono attivamente al processo aterosclerotico. Infatti, nello studio Gocadan (3) la dimensione della placca, valutata mediante il *plaque score*, aumentava parallelamente alla riduzione della dimensione delle VLDL che, a sua volta, dipendeva dall'entità del processo di delipidazione cui queste particelle erano state sottoposte durante la loro permanenza in circolo.

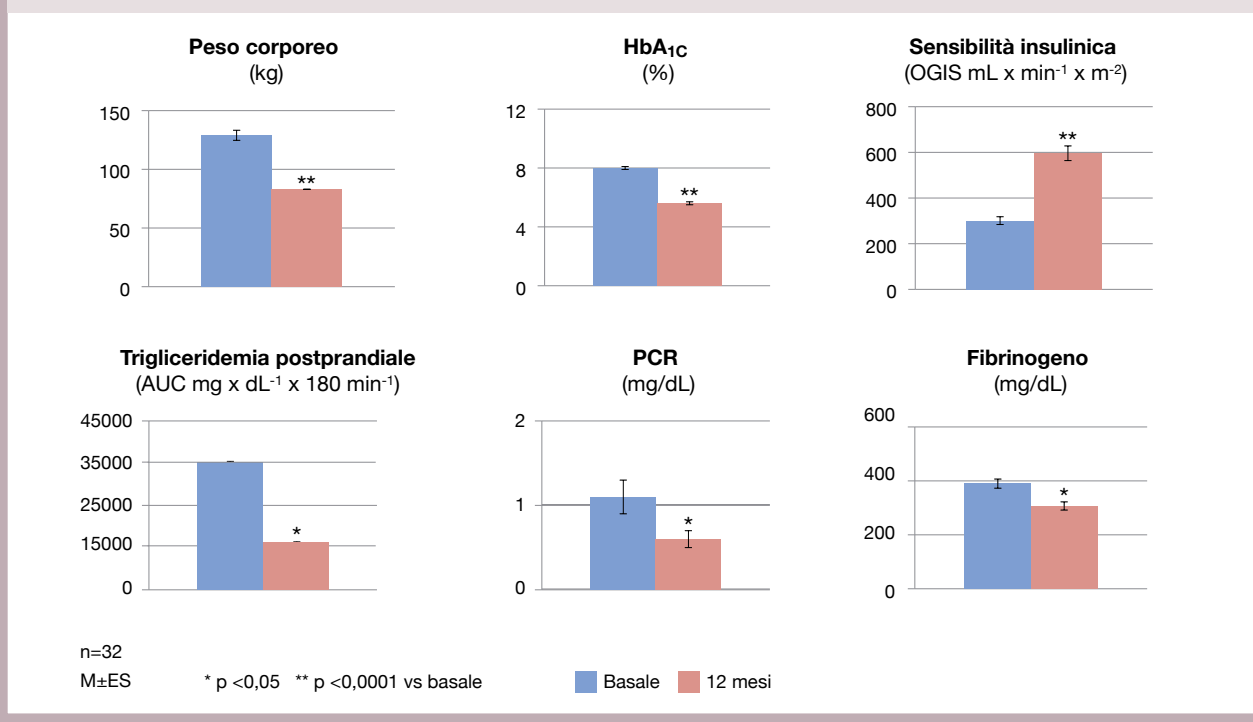
Impatto degli interventi non farmacologici sui principali fattori patogenetici dell'aterosclerosi

Riduzione ponderale

La riduzione ponderale, in qualsiasi modo ottenuta, è sicuramente la misura più efficace per la correzione dei fattori di rischio cardiovascolare. Gli studi sugli effetti della chirurgia bariatrica in pazienti con grave obesità e diabete dimostrano che un calo ponderale di circa 40 kg in un anno è in grado di determinare in almeno due terzi dei pazienti la remissione del diabete, con la normalizzazione dei livelli di emoglobina glicata (HbA_{1c}) e il miglioramento di vari parametri correlati al rischio cardiovascolare (Figura 3). Le modifiche dello stile di vita causano una riduzione ponderale sicuramente meno rilevante rispetto alla chirurgia ma lo studio di intervento *Look Ahead* (5), che ha valutato l'impatto delle modifiche intensive dello stile di vita sul compenso glicemico e sui parametri correlati in pazienti con DMT2 moderatamente in sovrappeso, ha dimostrato che il calo ponderale ottenuto mediante strategie educazionali, seppur modesto (4-5 kg), si mantiene nel tempo ed è in grado di migliorare tutti i fattori di rischio cardiovascolare, tra cui il compenso glicemico, i livelli di colesterolo HDL e di trigliceridi, la pressione arteriosa.

Riguardo all'efficacia delle modifiche dello stile di vita sul peso corporeo c'è da chiedersi se essa sia influenzata dalle caratteristiche genetiche individuali. Infatti, è possibile che l'impatto della restrizione calorica sia modulato dai polimorfismi dei diversi geni coinvolti nella regolazione del metabolismo energetico. Il corredo genetico individuale esercita un ruolo non secondario nell'influenzare la lipidogenesi e/o la capacità di ossidare i grassi assunti con la dieta; una interrelazione geni/ambiente che potrebbe influenzare lo sviluppo di obesità e insulino-resistenza è ben documentata a livello di ossidazione lipidica. Nei figli normopeso di genitori entrambi obesi abbiamo evidenziato una ridotta ossidazione lipidica in seguito a un pasto

Figura 3 La chirurgia bariatrica ha effetti estremamente positivi sul peso corporeo e sul profilo di rischio cardiovascolare



Capaldo B et al. dati non pubblicati

ricco in grassi; questa osservazione suggerisce che una ridotta capacità di ossidazione lipidica sia geneticamente trasmessa e che in presenza di una dieta ricca in grassi essa potrebbe orientare i grassi ingeriti verso i tessuti di deposito e/o i trigliceridi plasmatici (lipidogenesi) piuttosto che verso la loro ossidazione, condizionando così lo sviluppo di sovrappeso. In concordanza con questa osservazione, abbiamo successivamente dimostrato che i portatori del polimorfismo ALA del gene *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR) γ , a parità di introito calorico, hanno un indice di massa corporea significativamente superiore a quello di coloro che non hanno questo polimorfismo. Inoltre, lo studio del dispendio energetico mediante calorimetria indiretta ha

evidenziato che il polimorfismo ALA si associa a una preferenziale ossidazione dei carboidrati, piuttosto che dei grassi, ingeriti con la dieta (Tabella 1) (6). Questa osservazione suggerisce che una ridotta capacità ossidativa dei lipidi rappresenta un marker metabolico, probabilmente influenzato da fattori genetici, di predisposizione all'incremento ponderale. Essa potrebbe avere un impatto anche sulla scelta della composizione ottimale della dieta dimagrante (a basso contenuto in grassi) in individui con questo polimorfismo.

Effetti dei macronutrienti della dieta

Rispetto alla composizione della dieta esistono numerose evidenze a favore del ruolo svolto dai singoli

Tabella 1 La variante ProAla di PPAR γ 2 si associa a una maggiore ossidazione di carboidrati (calorimetria indiretta) in pazienti con diabete tipo 2

	ProPro (n=37)	ProAla (n=10)	p
Sesso M/F (%M)	20/17 (54%)	6/4 (60%)	NS
IMC (kg/m ²)	35 $\pm$ 4	36 $\pm$ 4	NS
Ossidazione carboidrati (g/min)	0,084 $\pm$ 0,044	0,13 $\pm$ 0,087	0,033

Lapice E et al, dati non pubblicati

macronutrienti nella prevenzione della malattia cardiovascolare, indipendentemente dal calo ponderale.

Carboidrati e fibre. Per ciò che attiene al ruolo dei carboidrati, di particolare rilievo ai fini della prevenzione cardiovascolare è la loro natura; non tutti i carboidrati infatti, a parità di quantità, determinano lo stesso tipo di risposta glicemica postprandiale. Queste proprietà degli alimenti a base di carboidrati sono riassunte dall'indice glicemico che indica, in percentuale rispetto a un alimento di riferimento (pane o glucosio), di quanto ciascun alimento incrementa la glicemia postprandiale per una uguale quantità di carboidrati ingeriti. L'importanza dell'indice glicemico del pasto è stata chiaramente dimostrata in pazienti con diabete tipo 1. Infatti, in pazienti trattati con microinfusore di insulina abbiamo osservato che in risposta a due pasti con uguale contenuto in carboidrati ma con diverso indice glicemico, a parità di dose di insulina preprandiale, la glicemia aumentava significativamente di più dopo il pasto ad alto, rispetto a quello a basso, indice glicemico (7).

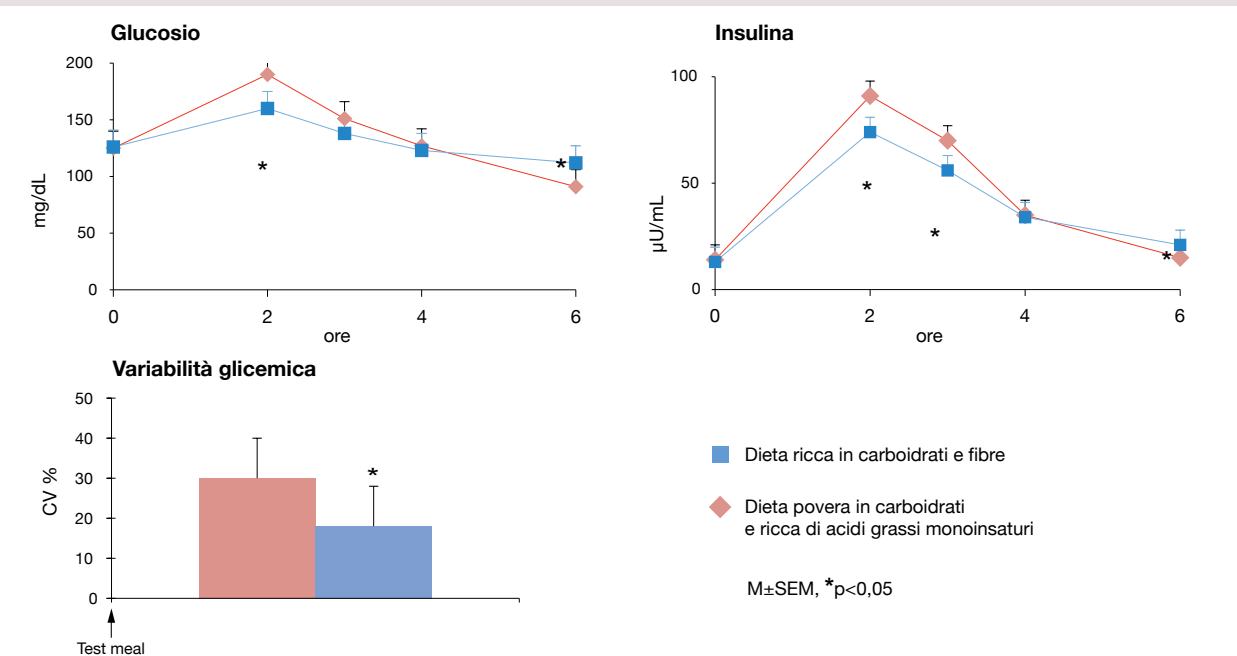
Uno dei principali determinanti dell'indice glicemico degli alimenti ricchi in carboidrati è il loro contenuto in

fibre che rallentano l'assorbimento dei carboidrati a livello dell'intestino e quindi riducono sia l'entità sia la durata dell'iperglicemia postprandiale. Il ruolo benefico delle fibre sul compenso glicemico e sulla composizione delle lipoproteine è stato da noi evidenziato già dal 1980 (8).

Più recentemente abbiamo dimostrato che un intervento con una dieta ricca in fibre e a basso indice glicemico riduce non solo la glicemia postprandiale ma anche l'insulinemia, migliora la variabilità glicemica e soprattutto determina un miglioramento della lipemia postprandiale in quanto diminuisce il contenuto in colesterolo e trigliceridi delle lipoproteine di origine sia endogena sia esogena (Figura 4) (9).

Le fibre vegetali esercitano effetti benefici sul metabolismo a prescindere dalla loro azione a livello dell'intestino tenue dove rallentano l'assorbimento dei carboidrati e riducono il picco glicemico postprandiale. Esse, infatti, influenzano la glicolisi, la glicogenosintesi e la produzione dei trigliceridi a livello epatico mediante altri meccanismi che coinvolgono la secrezione di incretine (*glucagon-like peptide* (GLP)-1, *glucose-dependent insulinotropic peptide* (GIP) e colecistochinina (CCK) che agiscono anche sul senso di sazietà a livello cerebrale) la produzione di acidi grassi a catena

Figura 4 Un aumento parallelo di carboidrati e fibre nella dieta attenua l'incremento glicemico e insulinemico postprandiale e riduce la variabilità glicemica



Mod. da (9)

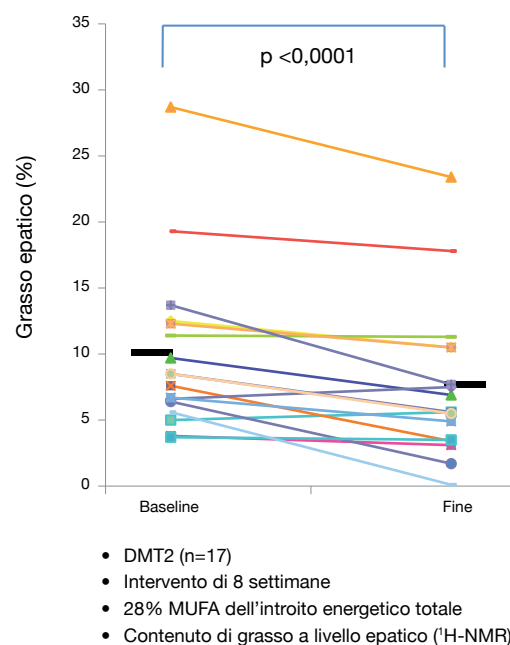
corta (modulano il metabolismo glicidico e lipidico a livello epatico) e la composizione della flora batterica intestinale che influenza il metabolismo energetico.

Al fine di valutare l'importanza di questi meccanismi di azione delle fibre, operativi non a livello dell'intestino tenue ma a livello del colon, abbiamo studiato gli effetti metabolici delle fibre derivanti da cereali integrali (che non hanno effetti di rilievo sull'assorbimento dei carboidrati a livello del tenue e non hanno, pertanto, alcun impatto sull'indice glicemico). L'intervento, che aveva una durata di tre mesi, era condotto in pazienti con sindrome metabolica mediante una dieta ricca in cereali integrali confrontata con una dieta di composizione identica ma che conteneva soltanto prodotti a base di cereali raffinati. La dieta a base di cereali integrali non ha determinato variazioni significative della glicemia a digiuno (perfettamente normale già prima dell'intervento) ma ha ridotto i livelli postprandiali di insulinemia e trigliceridemia.

Un'ulteriore dimostrazione che non sempre l'indice glicemico è un marker affidabile dell'impatto sul metabolismo di alimenti ricchi in carboidrati ci viene da studi recenti sul fruttosio e sul saccarosio che, come è noto, hanno un indice glicemico medio-basso. Infatti, sebbene fruttosio e saccarosio abbiano effetti modesti sulla glicemia postprandiale in acuto, studi di maggiore durata hanno chiaramente mostrato che l'utilizzo di questi dolcificanti (soprattutto di fruttosio) per periodi prolungati e in quantità rilevanti (più di 50 grammi al giorno) determina il peggioramento della sensibilità insulinica e l'aumento del grasso viscerale (10). A conferma dei possibili effetti metabolici deleteri degli zuccheri, negli eschimesi dello studio Gocadan si è osservata una relazione inversa tra consumo di zuccheri e numero di HDL grandi (a maggiore effetto antiaterogeno) (11).

Acidi grassi. Anche per i vari tipi di grassi gli effetti metabolici differiscono in base alla lunghezza della catena carboniosa e al numero di doppi legami. Gli acidi grassi monoinsaturi, quando sostituiti ai grassi saturi e ai carboidrati, migliorano la sensibilità insulinica e il profilo di rischio cardiovascolare. Il nostro gruppo ha dimostrato che una dieta ricca in acidi grassi monoinsaturi è in grado anche di determinare la riduzione di circa il 30 % del contenuto di grasso a livello epatico in pazienti con DMT2 (Figura 5) (12). Questo risultato assume ulteriore rilevanza clinica se si tiene conto che i pazienti con diabete rispetto a pazienti con lo stesso grado di obesità e insulinore-

Figura 5 L'utilizzo di grassi monoinsaturi in sostituzione di grassi saturi e carboidrati raffinati riduce il contenuto di grasso epatico in pazienti con diabete tipo 2



Mod. da (12)

stenza hanno un contenuto epatico di grasso significativamente maggiore (13) e che la steatosi non alcolica a livello epatico è stata in molti studi associata a un più elevato rischio cardiovascolare.

Riguardo al ruolo degli acidi grassi ω -3, le evidenze a disposizione mostrano che questi macronutrienti riducono il rischio di morte cardiovascolare in prevenzione secondaria. Questi effetti sono stati attribuiti maggiormente alle loro proprietà antiaritmiche piuttosto che ai loro effetti sull'aterosclerosi e sull'insulinore-sistenza che gli studi di intervento - alcuni condotti anche dal nostro gruppo - non sono stati in grado di dimostrare (sia con supplementi farmacologici sia con diete a base di alimenti naturalmente ricchi di questo tipo di acidi grassi) (14-16).

Polifenoli. Tra i componenti della dieta che hanno suscitato recentemente interesse per i loro effetti benefici sul rischio cardiovascolare vi sono i polifenoli che rappresentano una classe molto ampia di composti derivati del benzene presenti in moltissimi alimenti di origine vegetale (di cui molti anche ad uso voluttuario quali il caffè e il cioccolato) e dotati di potere antiossidante.

Recentemente abbiamo dimostrato (dati non pubblicati) che diete a base di alimenti ricchi in polifenoli modificano in senso antiaterogeno la composizione delle lipoproteine ricche in trigliceridi e riducono le concentrazioni di isoprostani nelle urine, che sono un marker di stress ossidativo.

Conclusioni

Da quanto sin qui esposto appare chiaro che combinando diversi elementi l'intervento nutrizionale può

modificare significativamente il profilo di rischio cardiovascolare dei pazienti con diabete (Figura 6). Ciò non implica che l'intervento sugli stili di vita sia da contrapporre all'utilizzo dei farmaci, ma che entrambi gli approcci debbano essere implementati in maniera sinergica. In questo contesto occorre anche considerare che, mentre i farmaci agiscono in senso monofattoriale, lo stile di vita influenza contemporaneamente più meccanismi d'azione perché sfrutta diversi principi attivi (Tabella 2).

In ogni caso, cambiare le abitudini alimentari non è semplice così come mostrato dai dati raccolti nella fase

Figura 6 L'intervento nutrizionale può modificare significativamente il profilo di rischio cardiovascolare dei pazienti con diabete

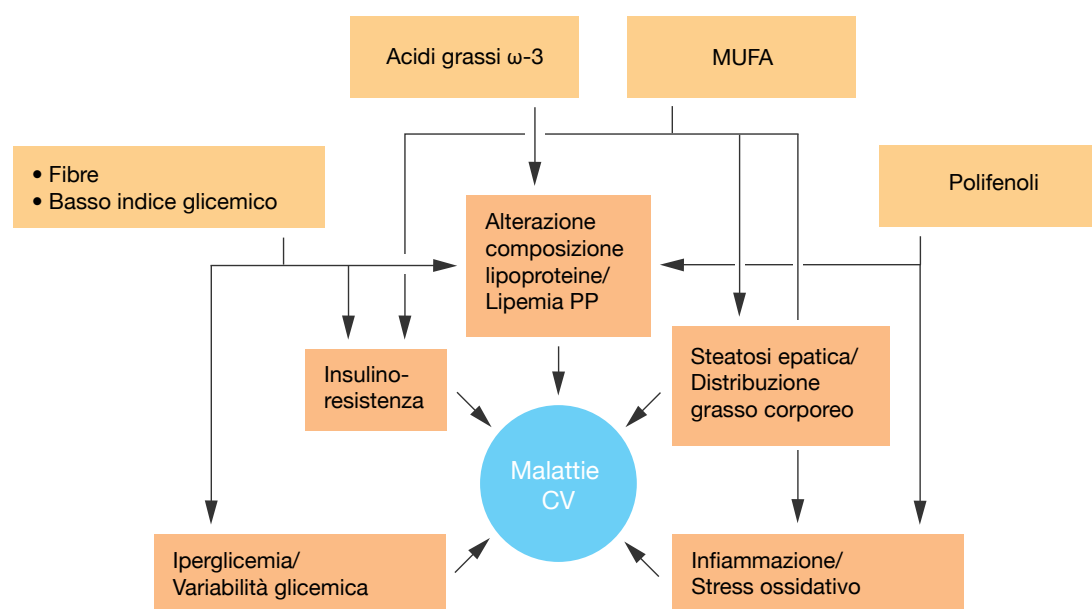


Tabella 2 Caratteristiche differenziali di interventi farmacologici o sullo stile di vita per la prevenzione cardiovascolare nelle persone con diabete

	Terapia farmacologica	Modifiche dello stile di vita
Modalità	Intensificazione del controllo glicemico	Alimentazione mediterranea
Principi attivi	Uno (insulina)	Molti (fibre + MUFA + n3-PUFA + polifenoli)
Meccanismi di malattia coinvolti	Uno, forte impatto (controllo glicemico)	Molti, impatto modesto (controllo glicemico, sensibilità insulinica, profilo lipoproteine, infiammazione subclinica, ecc.)
Efficacia preventiva	Elevata	Elevata

di reclutamento dello studio Tosca, secondo cui la gran parte dei pazienti con DMT2 in Italia non segue in modo adeguato le raccomandazioni nutrizionali. Tuttavia, come dimostra lo studio *Look Ahead*, è possibile modificare gli stili di vita e di conseguenza migliorare il profilo di rischio cardiovascolare se si interviene mediante un trattamento educativo intensivo con l'utilizzo di metodologie adeguate e di personale qualificato. Studi clinici randomizzati e controllati ci potranno aiutare a verificare l'efficacia di questi sforzi sull'incidenza degli eventi cardiovascolari. I presupposti fisiopatologici discussi in questa rassegna sembrano indicare che questo approccio potrebbe essere molto promettente.

Bibliografia

1. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 16: 434-444, 1993.
2. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 373: 1765-1772, 2009.
3. Masulli M, Patti L, Riccardi G, et al. Relation among lipoprotein subfractions and carotid atherosclerosis in Alaskan Eskimos (from the GOCADAN Study). *Am J Cardiol* 104: 1516-1521, 2009.
4. Mora S, Buring JE, Ridker PM, Cui Y. Association of high-density lipoprotein cholesterol with incident cardiovascular events in women, by low-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B100 levels: A cohort study. *Ann Intern Med* 155: 742-750, 2011.
5. Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: Four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 170: 1566-1575, 2010.
6. Vaccaro O, Lapice E, Monticelli A, et al. Pro12Ala polymorphism of the PPARGgamma2 locus modulates the relationship between energy intake and body weight in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 30: 1156-1161, 2007.
7. Parillo M, Annuzzi G, Rivellese AA, et al. Effects of meals with different glycaemic index on postprandial blood glucose response in patients with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 28: 227-229, 2011.
8. Rivellese A, Riccardi G, Giacco A, et al. Effect of dietary fibre on glucose control and serum lipoproteins in diabetic patients. *Lancet* 2: 447-450, 1980.
9. De Natale C, Annuzzi G, Bozzetto L, et al. Effects of a plant-based high-carbohydrate/high-fiber diet versus high-monounsaturated fat/low-carbohydrate diet on postprandial lipids in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 32: 2168-2173, 2009.
10. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 119: 1322-1334, 2009.
11. Annuzzi G, Rivellese AA, Wang H, et al. Lipoprotein subfractions and dietary intake of n-3 fatty acid: The genetics of coronary artery disease in Alaska natives study. *Am J Clin Nutr* 95: 1315-1322, 2012.
12. Bozzetto L, Prinster A, Annuzzi G, et al. Liver fat is reduced by an isoenergetic MUFAdiet in a controlled randomized study in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 35: 1429-1435, 2012.
13. Bozzetto L, Prinster A, Mancini M, et al. Liver fat in obesity: Role of type 2 diabetes mellitus and adipose tissue distribution. *Eur J Clin Invest* 41: 39-44, 2011.
14. Giacco R, Cuomo V, Vessby B, et al. Fish oil, insulin sensitivity, insulin secretion and glucose tolerance in healthy people: Is there any effect of fish oil supplementation in relation to the type of background diet and habitual dietary intake of n-6 and n-3 fatty acids? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 17: 572-580, 2007.
15. Rivellese AA, Maffettone A, Iovine C, et al. Long-term effects of fish oil on insulin resistance and plasma lipoproteins in NIDDM patients with hypertriglyceridemia. *Diabetes Care* 19: 1207-1213, 1996.
16. Annuzzi G, Rivellese A, Capaldo B, et al. A controlled study on the effects of n-3 fatty acids on lipid and glucose metabolism in non-insulin-dependent diabetic patients. *Atherosclerosis* 87: 65-73, 1991.

Si ringraziano le Dottoresse Lutgarda Bozzetto e Angela A. Rivellese per aver partecipato alla stesura dell'articolo.

