

a cura di Anna Solini¹, Agostino Consoli²

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Pisa; ²Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università degli Studi di Chieti-Pescara "G. D'Annunzio"

La nuova veste editoriale de il Diabete si accompagna ad alcune variazioni nelle caratteristiche della rubrica "Opinioni a confronto". Innanzitutto la rubrica stessa si avvarrà di un secondo curatore, Anna Solini, che da questo numero affiancherà Agostino Consoli nella proposta dei temi e nella selezione dei discussant. In secondo luogo, abbiamo pensato di rivedere la struttura rigida che prevedeva la presenza "obbligatoria" di due discussant che esprimessero opinioni contrastanti su uno stesso argomento; infatti, molte problematiche scientifiche e situazioni cliniche sulle quali si riscontra un ampio accordo possono comunque presentare una serie di limitazioni e di difficoltà che ne ostacolano la applicabilità nella pratica clinica. Per questa ragione abbiamo deciso di ospitare in alcuni numeri nella rubrica, oltre ad effettivi "confronti" di opinioni diverse su uno stesso argomento, discussioni su un argomento da parte di un singolo esperto o gruppo di esperti, che avranno però il preciso compito di illustrare "luci ed ombre" relative ai temi trattati.

Per il numero odierno, abbiamo chiesto ad un indiscusso esperto della materia, Pierpaolo De Feo, di fare il punto sulle reali applicabilità cliniche e sulle ricadute osservate dell'esercizio fisico inteso come vero e proprio strumento terapeutico nel diabete di tipo 2. Verranno prima discussi dati recenti che sembrerebbero suggerire che l'esercizio fisico strutturato possa rappresentare una potente arma terapeutica, con buone caratteristiche di efficacia e, ovviamente, amplissime caratteristiche di sicurezza. Verranno però poi affrontate anche le "ombre", relative alla difficoltà di implementazione dei programmi di incentivazione della attività fisica, ai loro costi ed alla generale "arretratezza" culturale e strutturale del nostro sistema salute rispetto a questo argomento (pur non mancando, anche in questo campo, lodevoli eccezioni).

Nella speranza che anche questo formato leggermente diverso catturi la Vostra attenzione e possa stimolare il Vostro interesse, Vi auguriamo buona lettura.

Anna Solini, Agostino Consoli

L'esercizio fisico è un efficace strumento terapeutico nel diabete di tipo 2?

DISCUSSANT

Pierpaolo De Feo, Cristina Fatone

Healthy Lifestyle Institute, C.U.R.I.A.MO.,
Università degli Studi di Perugia

◆ Argomenti a favore

La pratica regolare di attività motoria è da sempre considerata esigenza biologica dell'essere umano, requisito fondamentale e garanzia dell'integrità e del benessere psico-fisico dell'uomo. Dal IV sec. a.C. quando la medicina greca proponeva "la ginnastica medica", come mezzo di educazione del fisico e della personalità dell'individuo, al 1953, quando J. Morris fornì la prima evidenza scientifica sulla positiva relazione tra stile di vita attivo e morbilità cardio-vascolare ad oggi, si è progressivamente implementata una corposa evidenza scientifica che sostiene la pratica regolare di attività fisica come fattore determinante nella prevenzione e nella cura di molte patologie croniche. La sedentarietà oggi, costituisce la quarta causa di mortalità nel mondo, responsabile di circa 3,2 milioni di morti annuali e fattore di rischio chiave nella diffusione di malattie croniche non trasmissibili (NCD o Non Communicable Diseases) come diabete, neoplasie e malattie cardio-vascolari. Il diabete colpisce 171 milioni di adulti a livello mondiale (2,8%), numero destina-

to a crescere fino a circa 400 milioni (5,3%) entro il 2025; e il 90-95% dei casi è, e sarà, rappresentato dal diabete di tipo 2, non insulino-dipendente, la forma strettamente associata ad uno stile di vita sedentario (1).

Il termine “attività fisica” indica qualsiasi movimento corporeo prodotto dal muscolo scheletrico, che comporta un dispendio energetico e include molteplici tipologie di attività: lavorative, di piacere e qualsiasi attività quotidiana. Il termine “esercizio” si riferisce ad un’attività strutturata e pianificata e include movimenti corporei ripetitivi, eseguiti con l’obiettivo di mantenere o migliorare la forma fisica (“physical fitness”): capacità aerobica, forza e resistenza muscolare, flessibilità e composizione corporea. L’esercizio fisico rappresenta di certo un elemento essenziale nella gestione terapeutica del diabete, sia in termini di prevenzione primaria (per la positiva modulazione dei molteplici fattori di rischio della malattia), che secondaria (per il contenimento della sua diffusione e gravità) e terziaria (per l’ottimale gestione delle complicanze micro e macroangiopatiche, tipicamente caratterizzanti la malattia). La sua azione “pleiotropica”, gli effetti benefici generati a livello del sistema cardiovascolare, muscolo-scheletrico, endocrino-metabolico e immunitario nonché sulla sfera psichica, generano un favorevole controllo del quadro glico-metabolico, di vari fattori di rischio cardiovascolare, ma anche della qualità della vita. Ne conseguono una riduzione della mortalità per cause cardiovascolari compresa tra il 30 e il 60% nei vari studi epidemiologici, e una significativa riduzione della mortalità da tutte le cause, effetti che complessivamente sono paragonabili a un intervento plurifarmacologico intensivo.

Negli ultimi decenni, una consistente evidenza scientifica ha sostenuto l’attività fisica e in particolare, l’esercizio fisico, come una strategia terapeutica efficace nella gestione del diabete di tipo 2 (2-13) e recenti meta-analisi hanno permesso di sintetizzare ed identificare programmi di esercizio specifici, efficaci e sicuri, per la popolazione diabetica. Le principali Società Scientifiche (*American Diabetes Association*, *American College of Sports Medicine* e *American Heart Association*) si sono recentemente espresse, all’unanimità e con coerenza, definendo i cardini di un ottimale intervento sullo stile di vita del persone con diabete; l’esercizio-terapia dovrebbe essere il core di un intervento strutturato, prescritto e proposto secondo le stesse modalità della prescrizione farmacologica, al fine di massimizzarne i benefici e contenerne i rischi (14-17).

EVIDENZE PER LA PREVENZIONE DEL DIABETE

Almeno cinque grandi studi randomizzati, condotti negli Stati Uniti, Cina, Finlandia, Giappone e India, hanno documentato una riduzione (del 30%-60%) dell’incidenza di diabete in popolazioni ad alto rischio, mediata da uno strutturato intervento sullo stile di vita (18-22). E almeno tre di questi RCT, in un prolungato follow-up, hanno confermato l’estensione nel tempo, del positivo effetto dell’intervento sulla riduzione del rischio di comparsa di DM2 (18-20). Un programma che preveda la pratica di attività motoria aerobica (da moderata a intensa) per almeno 150 minuti a settimana e la correzione di alcuni aspetti nutrizionali (lieve deficit calorico, incremento del consumo di fibra, riduzione dell’apporto dei grassi saturi e degli zuccheri semplici), capace di migliorare il quadro ponderale (riduzione minima del 5-7% del peso corporeo), riduce significativamente il rischio di sviluppare DM2, con netta riduzione dell’incidenza della malattia.

EVIDENZE PER LA TERAPIA DEL DIABETE

L’esercizio fisico migliora significativamente il controllo glicemico (glicemia a digiuno, HbA1c e insulino-sensibilità). Il mediatore indiscutibile di tale risultato è rappresentato dal sistema muscolo-scheletrico. Un dato di fisiologia, spesso sottovalutato, riguarda il ruolo del tessuto muscolare nella definizione della sensibilità all’insulina; il muscolo scheletrico rappresenta da solo circa il 90% di tutti i tessuti insulino-sensibili. Nei pazienti con DM2, obesi e insulino-resistenti, sono ben documentate alterazioni quantitative e qualitative del muscolo scheletrico; oltre a una significativa riduzione della massa muscolare (che rappresenta più del 90% del peso di un soggetto ben allenato rispetto al 75-80% riscontrabile nei soggetti sedentari, a parità di peso), il tessuto muscolare della persona con diabete mostra peculiari anomalie funzionali che vengono sinteticamente descritte come “disfunzione mitocondriale” e “inerzia metabolica”.

Nei soggetti con diabete di tipo 2, l'esercizio fisico strutturato, aerobico, di forza o combinato, determina una diminuzione dell'HbA1c (compresa tra 0,51-0,73 punti percentuali), con una relazione dose-dipendente. Il maggiore effetto si ottiene con attività che preveda la combinazione di attività aerobica e di forza, soprattutto se della durata di almeno 150 minuti a settimana (7-12).

L'allenamento aerobico (o di resistenza) ha effetti migliorativi sulla capacità aerobica (VO₂ max) dei soggetti e sul controllo glicemico (in particolare l'HbA1c), mentre non sembra avere effetti determinanti sul quadro ponderale e sull'assetto lipidico (2, 3, 23). L'intensità dell'attività aerobica, (% VO₂ max) sembra essere maggiormente relata, rispetto al volume di attività praticata (MET/h/sett), all'entità del miglioramento della VO max e della HbA1c oltre che dell'insulino-sensibilità (24-25); un'attività aerobica vigorosa ha benefici superiori rispetto ad una attività di moderata intensità. Anche *l'allenamento contro resistenza o di forza*, è efficace nel migliorare il controllo glicemico, molteplici fattori di rischio cardio-vascolare e l'insulino sensibilità. Nell'ultimo decennio è aumentata l'evidenza scientifica in merito a questo argomento e in particolare tre grossi RCT (26-28) hanno evidenziato l'efficacia dell'allenamento di forza nel miglioramento del controllo glicemico. Effetto mediato dagli adattamenti morfologici, strutturali e quindi funzionali della massa magra, che determinano un'aumentata abilità nel depositare glicogeno muscolare e quindi una riduzione dell'insulino-resistenza.

L'associazione delle due tipologie di attività (attività combinata) sembra essere la modalità di allenamento con maggiore efficacia (7, 29-31), garantendo effetti sinergici e incrementali nel controllo della glicemia. È verosimile che la maggior parte degli effetti benefici documentati nell'esercizio fisico combinato siano dovuti sia all'incremento della VO₂max (3, 11, 40), della biogenesi mitocondriale (40) e della sensibilità all'insulina (6, 45, 33), effetti prevalenti dell'attività aerobica, ma anche all'incremento della forza e della resistenza della massa muscolare, effetti diretti della attività di forza (6, 11, 40).

In linea teorica si dovrebbe accumulare un volume di attività aerobica, di 2,5 ore settimanali, se di moderata intensità (14-15), o di 1, 5 ore settimanali, se di più elevata intensità. In pratica, l'intensità di esercizio fisico proponibile alle persone con DM2 è, nella maggior parte dei casi, moderata (3-6 MET o 40-60% VO₂max). Considerando l'età, la frequente comorbidità e il grado di allenamento, esercizi di elevata intensità sono spesso poco proponibili (32). Inoltre, un'attività di intensità moderata può essere sostenuta per un tempo prolungato ed evidenze scientifiche dimostrano come attività di intensità moderata/lunghe distanze, aumentino la sensibilità all'insulina fino a 14 giorni dopo la fine dell'ultima sessione di allenamento (33) oltre che favorire il consumo dei lipidi (34). Alcuni studi dimostrano che la quantità di energia spesa con l'esercizio aerobico capace di produrre il miglior beneficio, varia tra i 20-30 MET/h/settimana (4, 11), corrispondente a circa 20-30 km settimanali, percorsi a piedi, ad una velocità di 4-5 km/h. Tuttavia, le modalità di allenamento più efficaci per i soggetti con DM2, sono continuamente sottoposte a revisione e ridefinizione; recentemente ad esempio, è stato confrontato il semplice camminare, in maniera continuativa, a intensità moderata, con una tipologia di allenamento intervallato (camminare alternato a 3 min. di ripetizioni a bassa e ad alta intensità), evidenziando la superiorità di questa seconda modalità, nel migliorare la forma fisica, la composizione corporea e il controllo glicemico, anche a parità di spesa energetica (35) (Tab. 1 e 2).

La pratica di esercizio fisico è determinante per il miglioramento e il mantenimento del quadro ponderale. Livelli adeguati di attività fisica e/o esercizio strutturato, sono essenziali nel perseguire un calo ponderale significativo e, soprattutto, nel suo mantenimento nel corso del tempo. I livelli di attività fisica praticati costituiscono il miglior predittore del mantenimento del peso corporeo, raggiunto dopo uno strutturato tentativo di calo ponderale (36-38). I risultati del follow-up di 4 anni dello studio LOOK-HAED hanno evidenziato che gli effetti benefici di un intervento intensivo sullo stile di vita (che incrementi i livelli di attività fisica e riduca l'apporto calorico medio) sono similari nei soggetti gravemente obesi e in sovrappeso. I soggetti con BMI >40 Kg/m² mostrano la stessa *compliance* e un similare miglioramento del peso corporeo e del rischio cardiovascolare, rispetto ai partecipanti meno obesi, suggerendo che l'esercizio-terapia possa essere un'opzione efficace anche in questa popolazione (13). E dati più recenti relativi allo stesso studio, hanno

Tabella 1 ♦ **Attività aerobica o di resistenza o di endurance, qualsiasi esercizio che interessi ampi gruppi muscolari, mantenibile nel tempo, di natura ritmica e aerobica (camminata, jogging, bicicletta o esercizi su macchine aerobiche: cyclette, ellittico, arm-ergometro)**

FREQUENZA	Almeno 3 volte/sett con non più di 48 ore di inattività fra 1 seduta e la successiva	
DURATA	Almeno 30 minuti/die, fino a 7 ore a settimana per il mantenimento del peso corporeo (dopo calo ponderale)	
INTENSITÀ	Moderata	Vigorosa
	150 minuti/sett	90 min/sett
	50-70% FC MAX	> 70% FC MAX
	40-60% VO ₂ MAX	> 60% VO ₂ MAX
	40-60% FC DI RISERVA	> 60% FC DI RISERVA
	Grado di sforzo percepito 11-13 (SCALA DI BORG 6-20)	Grado di sforzo percepito >13 (SCALA DI BORG 6-20)
	Grado di sforzo percepito 2-4 (SCALA DI BORG 1-10)	Grado di sforzo percepito > 4 (SCALA DI BORG 1-10)

Tabella 2 ♦ **Attività contro resistenza o di forza (associata all'attività aerobica e non sua sostituta): esercizi (che prevedono contrazioni concentriche-eccentriche) con carichi crescenti, eseguiti con serie e ripetizioni, ma anche con allenamento a circuito (circuit training)**

FREQUENZA	3 gg a settimana (non consecutivi)
INTENSITÀ	Moderata, evitando carichi pesanti

dimostrato la maggiore probabilità di remissione parziale della malattia diabetica, nel gruppo di pazienti seguito con approccio comportamentale intensivo rispetto a quello supportato secondo le modalità standard (39).

L'esercizio fisico migliora fattori di rischio cardiovascolare (11, 13-14) e promuove il raggiungimento e il mantenimento di una buona forma fisica (CFR o fitness cardio respiratoria) (3, 9, 11, 40) in soggetti con diabete di tipo 2. Diversi studi prospettici hanno dimostrato una significativa relazione inversa tra il CFR e tutte le cause di mortalità nei soggetti con diabete di tipo 2; il miglioramento di 1 solo MET (3,5 ml.kg⁻¹ min⁻¹ di ossigeno) riduce il rischio di morte di circa il 18% (41-42) nella popolazione diabetica. E alcuni studi hanno messo in evidenza l'associazione tra più elevati livelli di attività fisica e più basso rischio di mortalità (43). Tuttavia, recentemente il LOOK-HEAD è stato interrotto dal National Institute of Health, perché l'intervento che prevedeva attività ad alta intensità non riduceva l'incidenza di eventi cardiovascolari, end-point primario dello studio (44). Al momento pertanto, non è accertato che l'esercizio fisico regolare possa ridurre in modo significativo gli eventi cardiovascolari in soggetti con DM2/obesi-sovrappeso. L'esercizio fisico strutturato e supervisionato è consigliato anche a soggetti con precedenti eventi cardiovascolari, ma lo screening per il rischio CVD prima di iniziare il protocollo di allenamento è importante per ridurre al minimo il rischio di complicazioni cardiovascolari acute indotte dall'esercizio fisico. Questi aspetti sono discussi in dettaglio nelle linee guida redatte dall'American Diabetes Association e dall'American College of Sports Medicine (15).

L'esercizio fisico regolare migliora la qualità della vita e il tono di umore dei soggetti diabetici (46-47), effetti che supportano l'efficacia di uno strutturato intervento sullo stile di vita dei soggetti obesi e con diabete, anche nel contrastare il peso sociale della depressione, secondo le proposte dell'OMS (48). Negli ultimi anni si è implementata l'attività di ricerca volta a definire i rischi psicopatologici che possono essere associati all'obesità ed al diabete. La depressione, in particolare, è uno dei disturbi più frequenti e, come l'obesità e il diabete, contribuisce sostanzialmente alla morbilità ed alla mortalità. Una recente meta-analisi ha dimostrato che l'11,4% dei pazienti con diabete risponde anche ai criteri di comorbilità con la depressione maggiore ed il 31% ha significativi sintomi depressivi; e si conferma come, in presenza di depressione, i soggetti diabetici mostrino una peggiore adesione ai trattamenti con conseguenti peggiori esiti clinici.

Numerosi studi dimostrano come interventi strutturati incentrati sull'esercizio-terapia, abbiano migliorato la modalità di relazionarsi dei pazienti, con se stessi e con gli altri (49), risultato di certo non ottenibile con la terapia farmacologica; e come il rapporto medico-paziente possa migliorare quando l'esercizio viene utilizzato come strategia di base per trattare il diabete di tipo 2, perché il counseling favorisce l'empatia e l'ascolto (32, 50).

◆ Argomenti contro

È DIFFICILE L'APPLICAZIONE E L'IMPLEMENTAZIONE DELL'ESERCIZIO-TERAPIA

Di fronte ad una convincente evidenza scientifica sull'efficacia dell'esercizio-terapia nella prevenzione e nella gestione della malattia diabetica, si pone la altrettanto forte e indiscutibile evidenza della sua difficile applicazione e fattibilità, nella gestione a lungo termine dei pazienti diabetici. Il pieno rispetto di una prescrizione terapeutica in termini di esercizio richiede una forte motivazione e capacità, sia nei diabetici che negli operatori, nonché una forte alleanza terapeutica fra questi. Le criticità che possono ostacolare questa relazione virtuosa sono diverse; in primis la formazione e le conoscenze del diabetologo o dell'operatore sanitario propositore, nonché il suo stesso stile vita e la sua considerazione riguardo l'importanza di uno stile di vita salutare. I medici non sono preparati in merito all'uso dell'esercizio fisico come strumento terapeutico; il percorso accademico e spesso il percorso di vita e professionale, non consentono di conoscere e apprendere le modalità più appropriate di gestione e prescrizione di un farmaco come "l'esercizio fisico". Son spesso in prima persona i medici a non credere nella necessità, nella sicurezza e nell'efficacia di uno stile di vita equilibrato (32); lo dimostra anche la diffusa prevalenza della sedentarietà, del sovrappeso e della sindrome metabolica, nella classe medica. È stato recentemente dimostrato come i medici con un BMI normale rispetto ai loro colleghi in sovrappeso/obesi siano più efficaci nelle consulenze volte alla modifica dello stile di vita (51).

Il paziente è per lo più istruito a gestire la propria patologia con i farmaci, a monitorizzare le proprie glicemie per eseguire appropriati adeguamenti posologici della terapia; è educato alla semplicità e immediatezza dell'assunzione di una compressa, piuttosto che al rispolverare "le proprie scarpe da tennis" e le abilità e il piacere di riprendere a praticare un'attività considerata essenziale in precedenza. I nostri pazienti sono generalmente abituati a credere in ciò che vedono: e se "chi si prende cura di loro" crede nella bontà di una compressa e non nella eguale efficacia "delle gambe", impareranno a pensarla allo stesso modo.

Le difficoltà sono nei tempi a disposizione per la valutazione ambulatoriale che spesso l'organizzazione di un ambulatorio diabetologico impone, per la sua povertà di personale e strutture, a fronte di una richiesta massiva e, in progressiva crescita, di assistenza. È spesso impossibile dedicare più di 15-20 minuti ad una valutazione diabetologica; considerato il tempo dedicato alla inevitabile raccolta di dati anamnestici recenti, alla valutazione delle complicanze micro e macroangiopatiche, i pochi minuti che rimangono sono spesso appena sufficienti per far comprendere al paziente la possibilità di migliorare la gestione della malattia anche senza l'aiuto dei farmaci. Lo studio di Di Loreto et al. (50) dimostra che il medico può, con un'attività strutturata di counseling per l'esercizio fisico, motivare a lungo termine

circa il 70% dei pazienti con diabete ma questa attività richiede un primo colloquio solo mirato all'esercizio fisico di circa 30 minuti e dei rinforzi di 15 minuti ogni 3-6 mesi.

Supportare il paziente nella modifica del suo stile di vita, non può prescindere dalla valutazione di aspetti psicologici, affettivi e cognitivo-comportamentali oltre che naturalmente del quadro metabolico. La prescrizione dell'esercizio fisico dovrebbe pertanto far parte di un intervento strutturato, gestito da un team multidisciplinare, che prevede la presenza e l'integrazione del lavoro di differenti figure professionali; modello di intervento rispettoso dell'eziopatogenesi bio-psico-sociale, della malattia diabetica. Solo se associato ad una corretta valutazione globale della persona e ad un opportuno supporto motivazionale, il programma strutturato di esercizio fisico, potrà risultare efficace nella modifica dello stile di vita; solo così il paziente potrà partecipare attivamente e autonomamente ad un processo di cambiamento, durevole.

Per implementare l'esercizio-terapia nel diabete di tipo 2 è necessario produrre chiare evidenze di fattibilità e di sostenibilità economica dei modelli di cura ambulatoriali incentrati sull'esercizio fisico, modelli che apparentemente sono più costosi perché coinvolgono più figure professionali ma che potenzialmente possono consentire un risparmio di spesa sia per il servizio sanitario nazionale che per la società.

Un altro aspetto che sta a monte dell'organizzazione del sistema sanitario e che incide significativamente sulla pratica regolare dell'esercizio fisico da parte della popolazione in generale, e anche delle persone con diabete, riguarda l'organizzazione sociale, la presenza di infrastrutture nel tessuto urbano (percorsi pedonali, ciclabili) e nei luoghi di lavoro, la sicurezza del territorio, le misure fiscali e assicurative a favore della pratica dell'esercizio fisico che nel nostro Paese richiede una strategia di intervento globale e coordinato. Questi aspetti sono stati trattati di recente in un documento pubblicato nel sito web della World NCD Alliance in cui vengono suggerite le strategie intersettoriali da applicare in Italia per favorire l'attività motoria (52).

BIBLIOGRAFIA

1. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, World Health Organization, 2009.
2. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 286: 1218-1227, 2001.
3. Boulé NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, Sigal RJ. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 46: 1071-1081, 2003.
4. 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* 28: 1295-1302, 2005.
5. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients. A meta-analysis. *Diabetes Care* 29: 2518-2527, 2006.
6. Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD002968, 2006.
7. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M, Reid RD, Tulloch H, Coyle D, Phillips P, Jennings A, Jaffey J. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 147: 357-369, 2007.
8. Yates T, Khunti K, Bull F, Gorely T, Davies MJ. The role of physical activity in the management of impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabetologia* 50: 1116-1126, 2007.
9. Hordern MD, Coombes JS, Cooney LM, Jeffriess L, Prins JB, Marwick TH. Effects of exercise intervention on myocardial function in type 2 diabetes. *Heart* 95: 1343-1349, 2009.
10. Church TS, Blair SN, Cocreham S, Johannsen N, Johnson W, Kramer K, Mikus CR, Myers V, Nauta M, Rodarte RQ, Sparks L, Thompson A, Earnest CP. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 304: 2253-2262, 2010.

11. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, De Feo P, Cavallo S, Cardelli P, Fallucca S, Alessi E, Fallucca F, Pugliese G; Italian Diabetes Exercise Study (IDES) Investigators. Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial: the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *Arch Intern Med* 170: 1794-1803, 2010.
12. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitão CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, Gross JL, Ribeiro JP, Schaan BD. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 305: 1790-1799, 2011.
13. Unick JL, Beavers D, Jakicic JM, Kitabchi AE, Knowler WC, Wadden TA, Wing RR; Look AHEAD Research Group. Effectiveness of lifestyle interventions for individuals with severe obesity and type 2 diabetes: results from the Look AHEAD trial. *Diabetes Care* 34: 2152-2157, 2011.
14. Marwick TH, Hordern MD, Miller T, Chyun DA, Bertoni AG, Blumenthal RS, Philippides G, Rocchini A; Council on Clinical Cardiology, American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation and Prevention Committee; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism; Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Exercise training for type 2 diabetes mellitus: impact on cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 119: 3244-3262, 2009.
15. Colberg SR, Albright AL, Blissmer BJ, et al. Exercise and type 2 diabetes: American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Exercise and type 2 diabetes. Med Sci Sports Exerc* 42(12): 2282-2303, 2010.
16. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, et al. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 29(6): 1433-1438, 2006.
17. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 34(Suppl 1): S11-61, 2011.
18. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med* 346: 393-403, 2002.
19. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344: 1343-1350, 2001.
20. Pan XR, Li GW, Hu YH et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 20: 537-544, 1997.
21. Eriksson KF, Lindgarde F. Prevention of type 2 (noninsulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise: the 6-year Malmo feasibility study. *Diabetologia* 34: 891-898, 1997.
22. Ramachandran A1, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). Diabetologia* 49(2): 289-297, 2006 Feb.
23. Kelley GA, Kelley KS. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins in adults with type 2 diabetes a metaanalysis of randomized-controlled trials. *Public Health* 121(9): 643-655, 2007.
24. Mourier A, Gautier JF, De Kerviler E. Mobilization of visceral adipose tissue related to the improvement in insulin sensitivity in response to physical training in NIDDM. Effects of branched-chain amino acid supplements. *Diabetes Care* 20: 385-391, 1997.
25. Gill JMR. Physical activity, cardiorespiratory fitness and insulin resistance: a short update. *Curr Opin Lipidol* 18: 47-52, 2007.
26. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, De Courten M, Shaw J, Zimmet P. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25: 729-1736, 2002.
27. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, Gordon PL, Walsmith J, Foldvari M, Roubenoff R, Tucker KL, Nelson ME. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25: 2335-2341, 2002.

28. Baldi JC, Snowling N. Resistance training improves glycaemic control in obese type 2 diabetic man. *Int J Sports Med* 24: 419-423, 2003.
29. Maiorana A, O'Driscoll G, Cheetham C, Dembo L, Stanton K, Goodman C, Taylor R, Green D. The effect of combined aerobic and resistance exercise on vascular function in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 38: 860-866, 2001.
30. Balducci S, Leonetti F, Di Mario U, Fallucca F. Is a longterm aerobic plus resistance training program feasible for and effective on metabolic profiles in type 2 diabetic patients? *Diabetes Care* 27: 841-842, 2004.
31. Tokmakidis SP, Zois CE, Volaklis KA, Kotsa K, Touvra AM. The effects of a combined strength and aerobic exercise program on glucose control and insulin action in women with type 2 diabetes. *Eur J Appl Physiol* 92: 437-442, 2004.
32. Kirk A, De Feo P. Strategies to enhance compliance to physical activity for patients with insulin resistance. *Appl Physiol Nutr Metab* 32: 549-556, 2007.
33. Bajpeyi S, Tanner CJ, Slentz CA, Duscha BD, McCartney JS, Hickner RC, Kraus WE, Houmard JA. Effect of exercise intensity and volume on the persistence of insulin sensitivity during training cessation. *J Appl Physiol* 106: 1079-1085, 2009.
34. Williams C. Physiological responses to exercise. In: *Exercise and Sport in Diabetes*. Burr B, Nagi D, Eds. John Wiley & Sons, Chichester, England, pp. 1-24, 1999.
35. Karstoft K, Winding K, Knudsen SH, Nielsen JS, Thomsen C, Pedersen BK, Solomon TP. The Effects of Free-Living Interval-Walking Training on Glycemic Control, Body Composition, and Physical Fitness in Type 2 Diabetes Patients: A randomized, controlled trial. *Diabetes Care*. 2012 Sep 21. [Epub ahead of print] PMID: 23002086.
36. Jakicic JM, Clark K, Coleman E, Donnelly JE, Foreyt J, Melanson E, Volek J, Volpe SL. American College of Sports Medicine. Appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 33: 2145-2156, 2001.
37. Klem ML, Wing RR, McGuire MT, Seagle HM, Hill JO. A descriptive study of individuals successful at long-term maintenance of substantial weight loss. *Am J Clin Nutr* 66: 239-246, 1997.
38. Wadden TA, West DS, Neiberg RH, Wing RR, Ryan DH, Johnson KC, Foreyt JP, Hill JO, Trence DL, Vitolins MZ. One-Year Weight Losses in the Look AHEAD Study: Factors Associated with Success. *Obesity* 17: 713-722, 2009.
39. Gregg E, Chen H, Wagenknecht L, Clark J, Delahanty L, Bantle J, Pownall H, Johnson K, Safford M, Kitabchi A, Pi-Sunyer F, Wing R, Bertoni A and the Look AHEAD Research Group. Impact of intensive lifestyle intervention on the remission of type 2 diabetes: The Look AHEAD Study. *JAMA* 308: 2489-2496, 2012.
40. Fatone C, Guescini M, Balducci S, Battistoni S, Settequattrini A, Pippi R, Stocchi L, Mantuano M, Stocchi V, De Feo P. Two weekly sessions of combined aerobic and resistance exercise are sufficient to provide beneficial effects in subjects with Type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 33: 489-495, 2010.
41. 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* 346: 793-801, 2002.
42. Kokkinos P, J Myers, Nylen E, Panagiotakos DB, Manolis A, Pittaras A, Blackman MR, Jacob-Issac R, Faselis C, Abella J, Singh S. Exercise capacity and all-cause mortality in African American and Caucasian men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 32: 623-628, 2009.
43. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, Kaaks R, Teucher B, Johnsen NF, Tjønneland A, Overvad K, Ostergaard JN, Amiano P, Ardanaz E, Bendinelli B, Pala V, Tumino R, Ricceri F, Mattiello A, Spijkerman AM, Monninkhof EM, May AM, Franks PW, Nilsson PM, Wennberg P, Rolandsson O, Fagherazzi G, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Castaño JM, Gallo V, Boeing H, Nöthlings U. Physical Activity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus: A Prospective Study and Meta-analysis. *Arch Intern Med* 172: 1285-1295, 2012.
44. Weight loss does not lower heart disease risk from type 2 diabetes. Web site: <http://www.nih.gov/news/health/oct2012/niddk-19.htm>.
45. De Feo P, Stocchi V. Physical activity for the treatment and prevention of metabolic syndrome. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 17: 327-331, 2007.
46. Pedersen BK, Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scand J Med Sci Sports* 16(Suppl 1): 3-63, 2006.

47. Nicolucci A, Balducci S, Cardelli P, Cavallo S, Fallucca S, Bazuro A, Simonelli P, Iacobini C, Zanuso S, Pugliese G; Italian Diabetes Exercise Study Investigators. Relationship of exercise volume to improvements of quality of life with supervised exercise training in patients with type 2 diabetes in a randomised controlled trial: the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *Diabetologia* 55: 579-588, 2012.
48. World Health Organization (WHO). Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Available at: http://www.who.int/dietphysicalactivity/strategy/eb11344/strategy_english_web.pdf. Accessed 12 July 2012.
49. Piana N, Battistini D, Urbani, L, Romani, G, Fatone C, Pazzagli C, Laghezza L, Mazzeschi C, De Feo P. Multidisciplinary lifestyle intervention in the obese: its impact on patients perception of the disease, food and physical exercise. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2012 (in press); doi:10.1016/j.numecd.2011.12.008.
50. Di Loreto C, Fanelli C, Lucidi P, Murdolo G, De Cicco A, Parlanti N, Santeusano F, Brunetti P, De Feo P. Validation of a counseling strategy to promote the adoption and the maintenance of physical activity by Type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 26: 404-408, 2003.
51. Bleich SN, Bennett WL, Gudzone KA, Cooper LA. Impact of physician BMI on obesity care and beliefs. *Obesity* 20: 999-1005, 2012.
52. <http://www.ncdalliance.org/national-alliances-resources>. Italian Wellness Alliance: Strategies for health enhancing physical activity (HEPA) promotion.