Fisiopatologia, diagnosi e terapia del prediabete

Paolo Brunetti
Già Professore Ordinario di Medicina Interna, Università degli Studi di Perugia

Definizione

Il prediabete non è una entità clinica definita, bensì una categoria di rischio per lo sviluppo futuro di diabete tipo 2 (DMT2) e di malattie cardiovascolari. Per questo ne è auspicabile un precoce riconoscimento diagnostico come premessa di un efficace trattamento terapeutico finalizzato alla prevenzione del diabete e delle sue complicanze.

Il prediabete si identifica con specifiche anomalie della regolazione del metabolismo del glucosio che si collocano lungo l'iter che dalla normalità conduce al diabete e che consistono in un aumento della glicemia a digiuno (IFG o *impaired fasting glucose*) o della glicemia due ore dopo carico orale di glucosio (IGT o *impaired glucose tolerance*) al di sotto della soglia diagnostica per diabete oppure, infine, in valori di emoglobina glicata (HbA_{1c}) intermedi fra quelli considerati normali e quelli diagnostici per diabete (Tabella 1) (1). IFG e IGT non devono essere ritenute entità cliniche in quanto tali ma piuttosto fattori di rischio per la successiva comparsa di diabete e di malattie cardiovascolari. Sono associate a obesità, specialmente addominale o viscerale, a dislipidemia con aumento dei trigliceridi e/o riduzione del colesterolo HDL e a ipertensione.

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

Tabella 1 **Categorie di maggior rischio per il diabete (prediabete)***

1	Glicemia plasmatica a digiuno (FPG): 100–125 mg/dL
2	Glicemia plasmatica 2 ore dopo OGTT: 140–199 mg/dL
3	Emoglobina glicata (HbA_{1c} 5,7–6,4%)

**Per tutti e tre i test il rischio è continuo e si estende anche all'interno dell'area di normalità. Mod. da (1)*

Fisiopatologia di IFG e IGT

Nel 1997 (2) e nel 2003 (3) un "Comitato di Esperti sulla diagnosi e classificazione del diabete mellito", oltre a stabilire i nuovi criteri diagnostici del diabete (glicemia a digiuno ≥126 mg/dL o valori di glicemia alla seconda ora del carico orale di glucosio (OGTT) ≥200 mg/dL), identificò due condizioni metaboliche caratterizzate da valori di glicemia superiori alla norma, ma inferiori a quelli che definiscono il diabete: la IFG che comprende i valori di glicemia plasmatica (dopo almeno 8 ore di digiuno) fra 100 e 125 mg/dL e la IGT che comprende i valori di glicemia plasmatica alla seconda ora di un OGTT di 75 g fra 140 e 199 mg/dL.

Il valore soglia di 100 mg/dL per la IFG è stato scelto nel 2003, rispetto al precedente valore di 110 mg/dL stabilito nel 1997, in parte per eguagliare i valori di prevalenza e di sensibilità della IGT. Riducendo a 100 mg/dL il valore diagnostico della IFG, la sua prevalenza nella popolazione aumenta mediamente di 2,5 volte anche se, in misura maggiore, nei soggetti di più giovane età. Aumenta infatti di 4,6 volte nei soggetti di età compresa fra 20 e 49 anni, di 2,1 volte fra 50 e 64 anni e di 1,5 volte a un'età ≥65 anni. È anche questo il motivo per cui la nuova definizione di IFG proposta dalla *American Diabetes Association* (ADA) e dalla *European*

Association for the Study of Diabetes (EASD) non è stata accettata dalla *World Health Organization* (WHO), come da altre organizzazioni.

Sia la IFG sia la IGT sono categorie arbitrarie che si collocano lungo il *continuum* che dalla normalità conduce al diabete. Pur derivando entrambe da una combinazione di resistenza insulinica epatica e muscolare e di deficit di secrezione insulinica, riconoscono basi fisiopatologiche diverse.

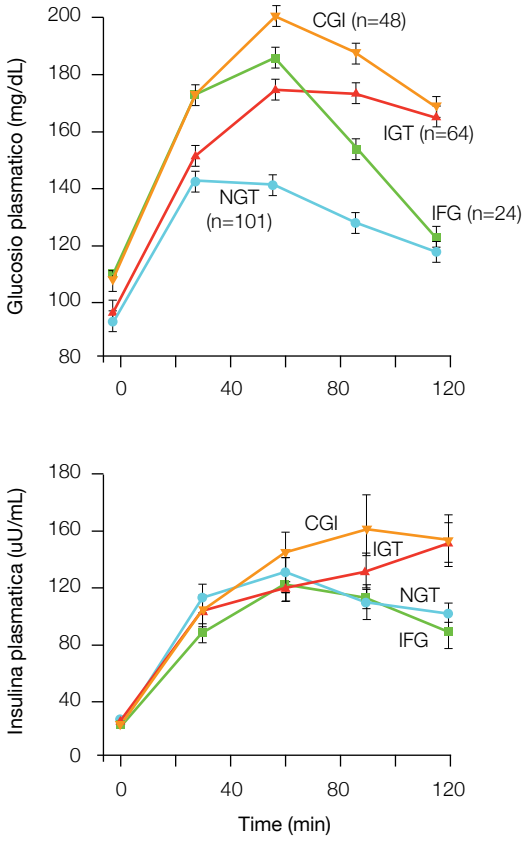
A riprova di ciò, nella maggior parte dei casi IFG e IGT si presentano in forma isolata e non coincidono negli stessi soggetti. Solo il 30–45% dei soggetti con IFG ha anche IGT e solo il 20–30% dei soggetti con IGT ha anche IFG. D'altro canto, il 5–20% dei soggetti con IFG è diabetico. La IFG è più comune fra gli uomini e la IGT fra le donne; la IFG tende a raggiungere un *plateau* nell'età media, la IGT è più diffusa nell'età avanzata (4).

Inoltre, derivando da meccanismi fisiopatologici diversi, IFG e IGT, quando coesistono nello stesso soggetto, presentano una sinergia di effetti. Infatti, il rischio di sviluppare diabete non è significativamente differente per IFG e IGT singolarmente considerate, ma quasi si raddoppia laddove vi sia la combinazione dei due difetti che denota, come è facile intuire, una maggiore gravità del disordine metabolico.

In entrambe le condizioni è dimostrabile l'esistenza di un deficit di secrezione di insulina e di una riduzione della sensibilità all'insulina, come è tipico del DMT2. Tuttavia, la sede della resistenza insulinica e le modalità e l'intensità del deficit secretivo sono diverse nella IFG rispetto alla IGT (5, 6). I soggetti con IGT hanno infatti una resistenza insulinica marcata a livello muscolare e assai blanda a livello epatico; viceversa, i soggetti con IFG hanno una severa resistenza epatica all'insulina e una sensibilità normale o quasi normale all'insulina a livello muscolare. Inoltre, sia nella IFG sia nella IGT è documentabile una evidente disfunzione β-cellulare ma, mentre in entrambi i casi è presente una riduzione della fase precoce della risposta insulinica, solo nella IGT vi è una palese compromissione anche della fase tardiva (5, 6). Il diverso profilo delle curve glicemica e insulinemica dopo OGTT riflette il differente meccanismo fisiopatologico di base (Figura 1).

Nei soggetti con IGT isolata si registra, rispetto ai soggetti normotolleranti (NGT), un marcato e progressivo aumento della glicemia che si mantiene elevata 2 ore dopo il carico. Nei soggetti con IFG, al significativo incremento della glicemia a digiuno presente per definizione, corrisponde invece un aumento ancora maggiore

Figura 1 **Glicemia e insulinemia durante OGTT in soggetti con NGT, IGT, IGF e CGI**



NGT: normale tolleranza al glucosio; IGT: intolleranza al glucosio; IFG: anomala glicemia a digiuno; CGI: intolleranza combinata al glucosio. Mod. da (5)

della glicemia rispetto ai soggetti con IGT a 30 e 60 minuti ma con un ritorno rapido della glicemia, dopo 2 ore, allo stesso livello dei soggetti NGT (Figura 1). Il diverso andamento glicemico riflette il differente modello di risposta insulinica al glucosio nel corso dell'OGTT e la diversa intensità e distribuzione della resistenza insulinica.

L'incremento eccessivo della glicemia alla prima ora dell'OGTT, osservato nella IFG e superiore a quello della IGT, è da attribuire al deficit di risposta insulinica "precoce" e quindi al ridotto indice insulinogenico (ΔI 0–30/ΔG 0–30) proprio della IFG. Concordano con questa deduzione il deficit della "prima" fase di risposta insulinica al *clamp* iperglicemico (0–12 minuti) e della risposta acuta all'insulina (AIR) valutata in corso di test endovenoso di tolleranza al glucosio (IVGTT) (6).

La diminuzione della fase precoce di risposta insulinica ha la sua causa nella cecità della β-cellula al

glucosio che nella IFG si manifesta non solo come una ridotta sensibilità della cellula a valori assoluti di glicemia registrati in ogni punto della curva glicemica dell'OGTT (*glucose sensitivity*), ma anche come una diminuita sensibilità alle variazioni di glucosio (*rate sensitivity*), quest'ultima esclusiva della IFG (7).

Nella IFG al deficit precoce della secrezione insulinica si associa, inoltre, rispetto ai soggetti con NGT e con IGT, un incremento sensibile della resistenza insulinica epatica (+35–40%) - calcolata con il *clamp* euglicemico e iperinsulinemico e con la contemporanea somministrazione di glucosio tritiato - che contribuisce in maniera determinante alla caratteristica distintiva della IFG e cioè all'aumento della glicemia a digiuno (7).

A differenza della IGT, nella IFG la glicemia ritorna alla norma dopo 2 ore. In effetti, la sensibilità della muscolatura scheletrica all'insulina, che condiziona la piena utilizzazione del glucosio ingerito nell'OGTT, è normale nella IFG e viceversa fortemente ridotta nella IGT. Nella IFG alla normalità della sensibilità muscolare all'insulina si associa il recupero della secrezione insulinica dopo la diminuzione osservata nella fase "precoce" dell'OGTT. Infatti, solo nella IGT e non nella IFG, è stata dimostrata una riduzione di oltre il 60% della "seconda fase" della risposta insulinica, calcolata, mediante il dosaggio del peptide C, nell'intervallo di tempo fra 15 e 120 minuti. Il recupero della secrezione insulinica presente nella fase "tardiva" dell'OGTT è strettamente collegato con il ritorno alla norma, nella seconda ora, della sensibilità della β-cellula al glucosio, ridotta nella IFG nella prima ora del test (7).

Le curve della risposta glicemica e insulinemica all'OGTT dei soggetti con intolleranza combinata (CGI) sono caratterizzate dalla contemporanea presenza dei tratti distintivi della IFG e della IGT.

Il dosaggio dell'emoglobina glicata per la diagnosi di prediabete

Nel 2009 un Comitato Internazionale di Esperti ha raccomandato l'uso del test dell'HbA_{1c} per la diagnosi di diabete, suggerendo un valore soglia di 6,5%, purché standardizzato al test di riferimento del *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) o del *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) (8). La proposta, accettata dall'ADA nel 2010 (9), ha una solida base teorica per la capacità della HbA_{1c} di rappresentare una media integrata di tutti i valori di glicemia sia pre- sia post-prandiali. Il test dell'HbA_{1c} ha inoltre il vantaggio di non richiedere il digiuno, di evitare l'impiego di tempo che comporta l'OGTT e di non essere influenzato da variazioni giornaliere della glicemia legate a condizioni temporanee di malattia o di stress. Ha però anche lo svantaggio di un costo più elevato, della difficoltà di adeguare il test alle norme di esecuzione richieste, di non essere utilizzabile in soggetti affetti da anemia di vario tipo (ferrocarenziale, emolitica, ecc.) o da emoglobinopatie e di non tener conto delle differenti capacità di glicazione dei diversi individui o gruppi etnici.

La soglia diagnostica di diabete per l'HbA_{1c} è stata identificata nel 6,5% sulla base degli stessi studi epidemiologici che, in tre diverse popolazioni, hanno analizzato il rapporto esistente fra il valore di base dell'HbA_{1c}, quello della glicemia a digiuno e quello della glicemia due ore dopo OGTT e la successiva comparsa di retinopatia (10–12). Questa analisi ha consentito di fissare il nuovo parametro diagnostico per la glicemia a digiuno (126 mg/dL), di confermare il valore di 200 mg/dL per il valore della glicemia alla seconda ora dell'OGTT e di stabilire il valore soglia di 6,5% per la HbA_{1c}.

I tre parametri diagnostici non sono tuttavia sempre coincidenti negli stessi soggetti perché, in effetti, esprimono condizioni fisiopatologiche di base in parte divergenti. In particolare, dati derivati dal *National Health and Nutrition Education Survey* (NHANES) indicano che, per quanto riguarda la diagnosi di diabete, il test della HbA_{1c} ha una maggiore specificità rispetto al dosaggio della glicemia a digiuno ma una minore sensibilità giacché il valore dell'HbA_{1c} identificherebbe un terzo in meno dei diabetici individuati con valori della glicemia >126 mg/dL.

Anche per l'HbA_{1c}, come per la glicemia a digiuno e dopo carico, esiste una associazione continua con il rischio di incidenza del diabete che si spinge fino nell'area di normalità. In una rassegna comprensiva di 16 studi Zhang e collaboratori (13) hanno analizzato il rapporto fra concentrazione di HbA_{1c} e incidenza annuale di diabete, individuando nel range di HbA_{1c} compreso fra 5,5 e 6,0% il limite convenzionale fra normalità e prediabete. Inoltre, poiché al valore di HbA_{1c} del 5,7% corrisponde un rischio di diabete eguale a quello dei soggetti partecipanti allo studio *Diabetes Prevention Program* (DPP), si è ritenuto ragionevole identificare il prediabete con l'ambito di HbA_{1c} compreso fra 5,7 e 6,4%. Anche per la diagnosi di prediabete il test dell'HbA_{1c} presenta, rispetto alla glicemia, una maggiore

specificità e una minore sensibilità. Secondo un ampio studio prospettico (*Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome*, DESIR) il valore soglia del 5,7% ha una sensibilità del 66% e una specificità dell'88% per la previsione della incidenza di diabete nei successivi 6 anni (14). In sintesi, la diagnosi di prediabete si fonda sulla individuazione delle tre categorie di rischio descritte nella Tabella 1.

Il diverso substrato fisiopatologico che sottende i tre parametri di misura giustifica una eventuale discordanza dei risultati. A questo proposito, l'ADA suggerisce che in caso di discrepanza fra due parametri di misura, ad esempio fra il valore della glicemia a digiuno e quello della HbA_{1c}, si debba ripetere il dosaggio del valore risultato patologico e, se confermato, formulare su questa base la diagnosi definitiva di diabete (1).

Indagini di screening

Una condizione di prediabete, caratterizzata da alterazioni minori della regolazione del metabolismo del glucosio, quali IFG, IGT o da elevazioni abnormi del valore della HbA_{1c}, può precedere il diabete anche di molti anni. Inoltre, è opinione concorde che almeno un terzo dei casi di diabete non sia diagnosticato e che assai frequentemente si giunga alla diagnosi di diabete o di prediabete solo dopo la comparsa delle complicanze. Infatti, le complicanze cardiovascolari possono precedere l'insorgenza di diabete. Ciò vale anche per le complicanze microangiopatiche; infatti, segni di retinopatia sono stati riscontrati nel 7% dei pazienti arruolati nel DPP.

Numerosi studi hanno dimostrato come sia possibile prevenire o ritardare la comparsa di diabete in soggetti prediabetici se trattati con modificazioni dello stile di vita o con l'impiego di farmaci. Tuttavia, affinché una campagna di prevenzione del diabete sia economicamente sostenibile è necessario che sia rivolta a una popolazione a rischio. Si ritiene perciò che le indagini diagnostiche, consistenti nello screening della glicemia a digiuno, nel dosaggio della HbA_{1c} ed eventualmente nell'esecuzione di un OGTT, debbano essere eseguite in individui adulti, di qualsiasi età, che siano obesi o in sovrappeso (*body mass index*, BMI ≥25 kg/m^2) e che abbiano uno o più dei fattori di rischio per il diabete elencati nella Tabella 2.

Per l'individuazione dei soggetti a rischio di sviluppare diabete, senza ricorrere alla necessità di prelievi di sangue, sono stati elaborati alcuni "punteggi di rischio"

Tabella 2 **Criteri di elezione per lo screening del diabete**

Lo screening dovrebbe essere eseguito in tutti i soggetti obesi o in sovrappeso (BMI ≥25 kg/m^2) che abbiano uno o più dei seguenti fattori di rischio:

- eccessiva sedentarietà
- familiari di primo grado affetti da diabete tipo 2
- membri di etnie ad alto rischio di diabete
- donne che abbiano partorito neonati macrosomici (peso >4 kg) o che siano state affette da GDM
- ipertensione arteriosa: valori >140/90 o in terapia anti-ipertensiva
- dislipidemia: colesterolo HDL ≥35 mg/dL e/o trigliceridi ≥250 mg/dL
- rilievo precedente di IFG o IGT
- storia di malattie cardiovascolari
- donne con sindrome dell'ovaio policistico
- altre condizioni cliniche associate a resistenza insulinica (*Acanthosis nigricans*, ecc.)

In assenza di fattori di rischio aggiuntivi lo screening per diabete e prediabete dovrebbe iniziare all'età di 45 anni e continuare, in caso di negatività con un ritmo triennale

Mod. da (1)

fra cui uno dei più convalidati è il *Finnish Diabetes Risk Score* o FINDRISK (15). Si tratta di un metodo assai semplice, non costoso, utilizzabile anche da personale non medico, raccomandato anche dalla EASD e dalla *International Diabetes Federation* (IDF), già impiegato in molteplici programmi di prevenzione in Finlandia, Germania, Italia, ecc. e fondato sul rilievo di alcuni parametri come età, sesso, BMI, circonferenza alla vita, presenza o meno di ipertensione arteriosa e diagnosi di diabete in familiari di primo grado. Sulla base del punteggio ottenuto è possibile stabilire l'entità del rischio di sviluppare il diabete entro 10 anni - da "basso" (una probabilità su 100) a "molto alto" (una probabilità su due) - e decidere quindi circa l'esecuzione di uno screening fondato sul rilievo della glicemia e/o della HbA_{1c}.

Studi clinici di prevenzione del diabete tipo 2

Prediabete e diabete riconoscono come elementi causali, insieme a fattori genetici, un eccesso di introduzione calorica e un difetto di attività fisica. È perciò implicito che le modificazioni dello stile di vita debbano rappresentare lo strumento primario di prevenzione e di cura di tutte le forme di abnorme regolazione del metabolismo del glucosio. Una serie di studi ha dimostrato la possibilità di prevenire la progressione dal prediabete al

diabete e di diminuire il rischio di complicanze micro e macrovascolari intervenendo sullo stile di vita (Tabella 3) o con la somministrazione di farmaci (Tabella 4).

Studi fondati sulla modificazione dello stile di vita

Lo studio di Malmö è stato uno dei primi a documentare come soggetti NGT o affetti da IGT vedessero ridurre in maniera significativa l'incidenza di diabete, dopo un follow-up di 6 anni, con un intervento sullo stile di vita consistente nella correzione della dieta e nella introduzione di una quota di esercizio fisico, rispetto a un gruppo non randomizzato assegnato a un trattamento standard (16). Ancora più importante è l'osservazione secondo cui, a distanza di 12 anni, i soggetti con IGT sottoposti in precedenza all'intervento attivo presentavano un tasso di mortalità decisamente inferiore a quello dei soggetti di controllo (17).

La conferma dell'efficacia delle modificazioni dello stile di vita viene da una serie di studi clinici controllati e randomizzati che si sono succeduti nel tempo (Tabella 3). Nello studio cinese Da Qing 577 soggetti con IGT sono stati suddivisi, con una randomizzazione a *cluster*, in quattro gruppi per i quali erano previsti:

1. un trattamento esclusivamente nutrizionale
2. la sola intensificazione della attività fisica
3. una combinazione di dieta e movimento
4. nessun intervento.

Sia con la dieta sia con l'esercizio fisico si è avuta una significativa riduzione della conversione a diabete che non è risultata maggiore quando si sono sommati i due interventi (18).

Sia lo studio finlandese *Diabetes Prevention Study* (DPS) (19) sia lo studio americano DPP (20) hanno seguito un approccio caratterizzato da interventi struttu-

Tabella 3 **Studi sulla prevenzione del diabete tipo 2 mediante modificazioni dello stile di vita**

Studio	n° di soggetti*	Durata (anni)	Incidenza del diabete nei controlli (%/anno)	Riduzione relativa del rischio (%)
Malmö	217	5	5,6	63
Da Qing	577	6	15,7	41
DPS	522	3,2	7,8	58
DPP	2161	2,8	11,0	58
IDPP-1	269	2,5	18,3	29
Studio giapponese	458	3,0	2,3	67

** Soggetti randomizzati a placebo o trattamento attivo*

Tabella 4 **Studi sulla prevenzione del diabete tipo 2 mediante l'uso di farmaci**

Studio	n° di soggetti*	Criteri di selezione	Durata (anni)	Farmaco (dose/die)	Incidenza del diabete nei controlli (%/anno)	Riduzione relativa del rischio (%)
DPP	2161	IGT	2,8	Metformina 850 mg x 2	11,0	31,0
IDPP-1	269	IGT	3,0	Metformina 250 mg x 2	55,0	26,4
STOP-NIDDM	1429	IGT	3,3	Acarbose 100 mg x 2	42,0	35,8
TRIPOD	266	GDM	2,5	Troglitazone 400 mg	12,1	55,0
DREAM	5269	IFG/IGT	3,0	Rosiglitazone 8 mg	26,0	60,0
CANOE	207	IGT	3,0	Rosiglitazone 2 mg + metformina 500 mg x 2	39,0	66
ACT NOW	602	IGT	2,4	Pioglitazone 45 mg	16,7	72,0

** Soggetti randomizzati a placebo o trattamento attivo*

rati individuali di natura nutrizionale, motoria e comportamentale. Le dimensioni dei due studi erano assai diverse, con l'arruolamento di 522 soggetti con IGT nel DPS e di 3234 soggetti con IGT nel DPP. Il protocollo prevedeva:

1. una riduzione del peso del 5% (DPS) o del 7% (DPP)
2. una correzione della dieta per quel che concerne sia la diminuzione dell'apporto calorico sia il contenuto di grassi totali (<30% dell'apporto energetico totale con <5% di grassi saturi) e un aumento dell'apporto di fibre (≥15 g/die)
3. una attività fisica moderata di almeno 30 minuti al giorno (DPS) o di 150 minuti o più la settimana (DPP).

In entrambi gli studi si è ottenuta una riduzione dell'incidenza di diabete del 58% dopo un follow-up rispettivamente di 3 (DPS) e di 2,8 anni (DPP), ma è anche da rimarcare come nessuno dei soggetti che nel DPS aveva realizzato integralmente le modificazioni dello stile di vita abbia sviluppato il diabete (19).

Nel DPP erano anche previsti un gruppo trattato con metformina e uno con troglitazone. La metformina è risultata meno efficace dell'intervento sullo stile di vita (con una diminuzione dell'incidenza del diabete del 31%) e pressoché inefficace nei soggetti al di sopra dei 60 anni di età e in quelli non obesi con BMI <30, mentre ha dimostrato una efficacia pari alla modificazione dello stile di vita nei soggetti più giovani, di età compresa fra i 24 e 44 anni e con BMI ≥35. È da rilevare anche che la riduzione del rischio ottenuta con la metformina scende dal 31 al 25% dopo 11 giorni in media di *wash-out* del farmaco, a testimonianza della interferenza esercitata dall'effetto ipoglicemizzante del farmaco sui risultati. Il trattamento con troglitazone, per quanto efficace, ha dovuto essere interrotto dopo un anno per la tossicità epatica del farmaco. I risultati raggiunti nel DPP con le modificazioni dello stile di vita e con la metformina sono stati attribuiti per intero alla diminuzione del peso corporeo (21).

La forte prevalenza di diabete nei Paesi Asiatici accentua la necessità di interventi di prevenzione in questa area. Il DPP indiano (DPP-I) (22) ha arruolato 571 soggetti con IGT, randomizzandoli in quattro gruppi destinati a:

1. un trattamento standard
2. un intervento sullo stile di vita
3. un trattamento con piccole dosi di metformina (250 mg due volte al giorno)
4. un trattamento combinato con il farmaco e con l'intervento sullo stile di vita.

Nei tre gruppi di intervento si è avuta una riduzione dell'incidenza di diabete di circa il 29% dopo un follow-up di 30 mesi. L'aggiunta di metformina allo stile di vita non ha apportato alcun beneficio aggiuntivo. La peculiarità dello studio consiste nel fatto che i soggetti arruolati erano normopeso (BMI = 25,8 kg/m^2) e in questo simili ai partecipanti allo studio Da Qing.

Risultati ancora più evidenti sono stati ottenuti nello studio giapponese (23), con una diminuzione dell'incidenza di diabete del 67,4%. Lo studio si caratterizzava per l'ambizioso obiettivo di ridurre il BMI al di sotto di 22 kg/m^2 (Tabella 2).

Una peculiarità comune a tutti gli interventi mirati alla modificazione dello stile di vita è la persistenza dell'effetto benefico a distanza dal termine dell'intervento attivo. Nello studio Da Qing i soggetti che sono stati seguiti per 6 anni nella fase attiva sono stati rivalutati dopo un ulteriore periodo di osservazione di 14 anni nel 2006. Raccogliendo in un unico pool tutti i soggetti appartenenti ai tre gruppi di intervento, si è dimostrato che l'incidenza di diabete era ancora inferiore del 43% rispetto a quella del gruppo di controllo (24).

Anche lo studio finlandese DPS, dopo il periodo di intervento di 4 anni, ha previsto un successivo follow-up di 3 anni, al termine del quale il gruppo che aveva ricevuto il trattamento attivo manteneva una riduzione del rischio di sviluppare il diabete del 43%. Durante il periodo di semplice osservazione di 3 anni la diminuzione del rischio nel gruppo precedentemente sottoposto a intervento era del 36% rispetto al gruppo di controllo (25).

Risultati analoghi sono stati rilevati nel DPP, nello studio osservazionale della durata media di 5,7 anni che ha fatto seguito ai 2,8 anni della fase attiva (26). Sia ai pazienti trattati con placebo sia a quelli sottoposti all'intervento sullo stile di vita è stato fornito un pacchetto di indicazioni comuni all'intero gruppo. Al termine del periodo di valutazione l'incidenza di diabete è risultata ancora inferiore del 37% rispetto al gruppo di controllo. I soggetti precedentemente in trattamento con metformina hanno continuato l'assunzione del farmaco alla dose di 850 mg due volte al giorno riscontrando, al termine, una riduzione del rischio di diabete del 18%.

Studi fondati sull'uso di farmaci

Diversi studi hanno previsto l'impiego di farmaci per prevenire la progressione del prediabete (IGT) verso il diabete (Tabella 4). Insieme ai già ricordati DPP e DPP-I è da

citare lo studio condotto con l'acarbose (*Study to Prevent Non-Insulin-Dependent-Diabetes* o STOP-NIDDM) (27) nel quale 1429 soggetti con IGT sono stati randomizzati a una terapia con acarbose o placebo per 3,3 anni in media. Lo studio ha dimostrato una diminuzione del rischio relativo di sviluppare il diabete ed eventi cardiovascolari rispettivamente del 35,8 e del 49%. Tuttavia, circa un terzo dei soggetti arruolati ha dovuto interrompere lo studio per gli effetti collaterali a carico dell'apparato gastroenterico.

I glitazoni sono stati utilizzati in diversi studi clinici per la loro comprovata capacità di abbattere la resistenza insulinica. Il troglitazone, prima del suo ritiro dal commercio, è stato impiegato in donne con diabete gestazionale nello studio *TRoglitazone In Prevention Of Diabetes* (TRIPOD) (28), ottenendo una riduzione del rischio di sviluppare diabete del 55% dopo un follow-up di 30 mesi. La sostituzione del troglitazone con il pioglitazone in uno studio aperto (*PIoglitazone In Prevention Of Diabetes* o PIPOD) (29) ha permesso di raggiungere, dopo 3 anni, un risultato anche superiore al precedente e, per di più, durevole nel tempo anche dopo la sospensione del farmaco. Nel DPP l'impiego del troglitazone, prima dell'interruzione del trattamento, aveva ottenuto una diminuzione del rischio del 75% (30).

La dimostrazione più efficace della capacità del pioglitazone di prevenire il diabete viene dallo studio *Actos now for the prevention of diabetes* (ACT NOW) (31) che ha randomizzato 600 soggetti con IGT a pioglitazone (45 mg/die) o placebo per un follow-up medio 2,4 anni. Il farmaco ha consentito una riduzione del rischio di sviluppare diabete del 72%; inoltre, il 48% dei soggetti trattati è ritornato alla normotolleranza, contro il 28% dei pazienti trattati con placebo. Dallo studio si desume che per prevenire un caso di diabete è necessario trattare per un anno 18 soggetti. Nei soggetti trattati con pioglitazone si sono osservati un calo della pressione arteriosa sistolica e diastolica, della HbA_{1c}, delle transaminasi del siero, dello spessore medio-intimale della carotide (CIMT) e un incremento del colesterolo HDL. Tra gli effetti collaterali segnalati nel gruppo trattato con pioglitazone vi sono la comparsa di edemi e un aumento del peso. Non viene riportato un eccesso di eventi cardiovascolari.

Lo studio *Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication* (DREAM), uno dei maggiori studi finora eseguiti, con l'arruolamento di oltre 5000 soggetti con IGT, IFG o entrambe le condizioni, ha indagato l'efficacia del rosiglitazone per la prevenzione del DMT2. Lo studio ha dimostrato una riduzione del 62% dell'incidenza di diabete e il ritorno alla normoglicemia nel 50% dei casi (32). L'efficacia del rosiglitazone è risultata superiore nei soggetti con valore più elevato di BMI. Gli effetti collaterali del rosiglitazone - e in particolare il rischio di eventi cardiovascolari - ne hanno, tuttavia, condizionato il ritiro dal commercio.

Nello studio canadese (*CAnadian Normoglycemia Outcomes Evaluation* o CANOE) (33) 200 soggetti con IGT sono stati randomizzati a una combinazione di metformina (500 mg due volte al giorno) e rosiglitazone (2 mg al giorno) o a placebo per la durata di 3,9 anni. La combinazione dei due farmaci a basse dosi è stata assai efficace (diminuzione del rischio del 66%) e ben tollerata.

A differenza di quanto avviene con lo stile di vita, la sospensione del trattamento con metformina (come con acarbose) comporta una rapida attenuazione, fino alla scomparsa, dell'effetto benefico. Inoltre, entrambi i farmaci sono caratterizzati dalla possibile insorgenza di effetti collaterali gastro-intestinali. Il pioglitazone, l'unico dei tiazolidinedioni tuttora disponibile, ha un effetto che perdura anche dopo la sospensione del trattamento, come mostrano i risultati dello studio PIPOD (29). Ciò si deve verosimilmente al meccanismo di azione del farmaco che prevede un effetto sulla espressione di vari geni collegati con il metabolismo lipidico e glucidico. Tuttavia, anche se per il pioglitazone non è stata provata una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari, permangono l'effetto di un accrescimento ponderale (strettamente connesso con il meccanismo di azione del farmaco) e il rischio di ritenzione idrico-salina che, in rari casi, può condurre a insufficienza cardiaca.

Mancano al momento studi clinici sulla efficacia dei nuovi farmaci ad effetto incretinico (inibitori della dipeptidil-peptidasi (DPP)-IV e analoghi del *glucagon-like peptide,* GLP-1) che, per il loro meccanismo d'azione, potrebbero rappresentare dei validi strumenti per la prevenzione del DMT2. In particolare, gli analoghi del GLP-1 (exenatide e liraglutide), accanto all'azione trofica e di stimolo esercitata sulle β-cellule insulari, causano una sensibile riduzione del peso corporeo per l'effetto saziante ottenuto sia modulando il senso di appetito a livello centrale sia inducendo un ritardo dello svuotamento gastrico. Tuttavia, l'impiego degli analoghi del GLP-1 non è attualmente previsto per l'obesità non associata a diabete e inoltre, anche per questa classe di farmaci, è stato avanzato il sospetto di possibili effetti collaterali (pancreatite).

Considerazioni di natura economica

Una strategia per la prevenzione del DMT2 deve presentare un conveniente rapporto costo-efficacia. Ciò è stato dimostrato sia per le modificazioni dello stile di vita sia per la metformina.

Secondo l'accurata analisi economica del DPP si devono trattare 7 soggetti per ottenere la prevenzione di un caso di diabete mediante modificazioni dello stile di vita mentre se ne devono trattare 14 se ricorriamo alla metformina (34). Il costo per ogni caso di diabete prevenuto, riferito all'anno 2000, è di 15.870 $ per quanto concerne le spese strettamente sanitarie (31.660 il costo attribuito alla metformina) e di 24.426 $ per quanto riguarda il costo sociale (assenza dal lavoro ecc.). È stato tuttavia rilevato che qualora l'intervento sullo stile di vita fosse applicato su gruppi di 10 soggetti anziché in sessioni individuali si potrebbe realizzare un risparmio superiore al 50%.

È verosimile che un rapporto costo-efficacia soddisfacente possa essere dimostrato anche per il pioglitazone che dal 2012 è diventato un farmaco generico. Lo stesso non potrebbe dirsi per i farmaci ad azione incretinica di più recente introduzione.

Conclusioni

L'efficacia ampiamente comprovata delle modificazioni dello stile di vita, la persistenza nel tempo degli effetti benefici dell'intervento e l'assenza di effetti collaterali indesiderati, che in varia misura caratterizzano l'utilizzo delle classi di farmaci attualmente disponibili, portano alla conclusione che la strategia di prevenzione del DMT2, oggi estremamente necessaria per la diffusione epidemica della malattia, debba essere orientata primariamente verso lo stile di vita, piuttosto che verso l'impiego di farmaci, anche se ciò presuppone lo sviluppo di competenze e di servizi finalizzati al cambiamento comportamentale, la reperibilità delle relative risorse e il superamento delle barriere che si frappongono all'esecuzione dell'attività fisica.

In effetti, l'ADA, dopo aver raccolto i risultati di una *Consensus Conference*, raccomanda le modificazioni dello stile di vita come approccio primario al prediabete, riservando l'aggiunta di metformina ai soggetti di età <60 anni o con BMI ≥35 kg/m^2. Inoltre, poiché i soggetti con storia familiare di diabete o con ipertensione arteriosa, basso colesterolo HDL, elevati trigliceridi o una HbA_{1c} >6% hanno una maggiore probabilità di sviluppare un diabete franco, la presenza di uno o più di questi fattori di rischio può giustificare il ricorso alla metformina (8).

L'ADA limita l'indicazione farmacologica all'uso della metformina. Tuttavia, i risultati dello studio ACT NOW, resi noti nel marzo 2011, hanno dimostrato, in accordo con quelli di studi precedenti, che il pioglitazone ha una efficacia doppia rispetto a quella della metformina. Un approccio farmacologico corretto potrebbe tener conto delle condizioni fisiopatologiche di base della IFG e della IGT. I soggetti con IFG, nei quali predomina una resistenza insulinica a livello epatico, sono verosimilmente più sensibili alla metformina che riduce la resistenza insulinica, mentre i soggetti con IGT, caratterizzati da una prevalente resistenza insulinica a livello muscolare e da una maggiore compromissione della secrezione insulinica, potrebbero rispondere meglio ai *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR)-γ agonisti, eventualmente associati a un secretagogo della classe degli analoghi del GLP-1 (35).

Nella scelta terapeutica non si può comunque prescindere da una accurata valutazione dei singoli casi e, in particolare, dalla tendenza del disordine glicemico a un rapido peggioramento, dalla *compliance* del soggetto nei confronti delle modificazioni dello stile di vita, dalla presenza di fattori di rischio aggiuntivi rispetto alla stessa iperglicemia e, infine, dalla presenza o meno di possibili complicanze micro e macroangiopatiche che possono precedere la diagnosi di un diabete manifesto.

Bibliografia

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2012. Diabetes Care 35 (Suppl 1): S11-63, 2012.
2. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 20: 1183–1197, 1997.
3. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 26: 3160–3167, 2003.
4. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycemia: The current status on definition and intervention. Diabet Med 19: 708–723, 2002.
5. Abdul-Ghani MA, Jenkinson CP, Richardson DK, et al. Insulin secretion and action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance results from the Veterans Administration genetic epidemiology study. Diabetes 55: 1430–1435, 2006.
6. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of β-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of

impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. Diabetes Care 29: 1130–1139, 2006.
7. Kanat M, Mari A, Norton L, et al. Distinct β-cell defects in impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. Diabetes 61: 447–453, 2012.
8. The International Expert Committee. International Expert Committee Report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 32: 1327–1334, 2009.
9. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes, 2010. Diabetes Care 33 (Suppl 1): S11–61, 2010.
10. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 20: 1183–1197, 1997.
11. McCance DR, Hanson RL, Charles MA, et al. Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. BMJ 308: 1323–1328, 1994.
12. Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, et al. Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbAlc levels for diagnosing diabetes: Diagnostic criteria and performance revisited. Diabetes Care 20: 785–791, 1997.
13. Zhang H, Gregg EW, Williamson DF, et al. A1C level and future risk of diabetes: A systematic review. Diabetes Care 33: 1665–1673, 2010.
14. Droumaguet C, Balkau B, Simon D, et al. The DESIR study group. Use of HbA_{1c} in predicting progression to diabetes in French men and women. Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). Diabetes Care 29: 1619–1625, 2006.
15. Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: A practical tool to predict type 2 diabetes risk. Diabetes Care 26: 725–731, 2003.
16. Eriksson KF, Lindgard F. Prevention of type 2 non-insulin-dependent diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmö feasibility study. Diabetologia 34: 891–898, 1991.
17. Eriksson KF, Lindgarde F. No excess 12-year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmö Preventive Trial with diet and exercise. Diabetologia 41: 1010–1016, 1998.
18. Pan X, Li G, Hu Y, 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.
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. Knowler WC, Barrett-Conner E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 346: 393–403, 2002.
21. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, et al. Effect of weight loss with life style intervention on risk of diabetes. Diabetes Care 29: 2102–2107, 2006.
22. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, et al. 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). Diabetologia 49: 289–297, 2006.
23. Kosaka K, Noda M, Kuzuya T. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: A Japanese trial in IGT males. Diabetes Res Clin Pract 67: 152–162, 2005.
24. Li G, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: A 20-year follow-up study. Lancet 37: 1783–1789, 2008.
25. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: The follow-up results of the Finnish Diabetes Prevention Study. Lancet 368: 1673–1679, 2006.
26. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet 374: 1677–1686, 2009.
27. Chiasson J, Homis R, Hanefeld M, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: The STOP-NIDDM randomized trial. Lancet 359: 2072–2077, 2002.
28. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al. Preservation of pancreatic beta cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. Diabetes 51: 2769–2803, 2002.
29. Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, et al. Effect of pioglitazone on pancreatic beta-cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes. Diabetes 55: 517–522, 2006.
30. Knowler WC, Hamman RF, Edetstein SL, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. Diabetes 54: 1150–1156, 2005.
31. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. N Engl J Med 364: 1104–1115, 2011.
32. Gerstein HC, Yusuf S, Holman RR, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: A randomized controlled trial. Lancet 368: 1096–1105, 2006.
33. Zinman B, Harris SB, Neuman J, et al. Low-dose combination therapy with rosiglitazone and metformin to prevent type 2 diabetes mellitus (CANOE trial): A double-blind randomized controlled study. Lancet 376: 103–111, 2010.
34. The Diabetes Prevention Program Research Group. Within-trial cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for the primary prevention of type 2 diabetes. Diabetes Care 26: 2518–2523, 2003.
35. DeFronzo RA, Abdul-Ghani MA. Preservation of β-cell function: The key to diabetes prevention. J Clin Endocrinol Metab 96: 2354–2366, 2011.