

Prevenzione del Diabete tipo 2

A cura del Gruppo di Studio SID “Prevenzione del Diabete tipo 2” e di Diabete Italia (Gruppo Operativo)

Contributi di G. Corigliano, C. Coscelli, P. De Feo, R. Giorgino, C. Giorda, A. Rivellese, C. Rotella, O. Vaccaro

Introduzione	11	<i>Riduzione del peso corporeo</i>	
Definizione dei soggetti a rischio di diabete tipo 2	13	<i>Qualità della dieta</i>	
Modalità di esecuzione e interpretazione dei test di screening	13	<i>Intervento farmacologico con farmaci ipoglicemizzanti</i>	
Strategie di intervento per la prevenzione del diabete tipo 2	14	<i>Intervento farmacologico con altri farmaci (orlistat, statine, fibrati, anti-ipertensivi)</i>	
<i>Esercizio fisico</i>		Conclusioni	26
		Bibliografia	28

Introduzione

Il diabete mellito è una delle più diffuse tra le malattie non trasmissibili, e colpisce attualmente oltre 170 milioni di persone in tutto il mondo. Rappresenta la quarta causa di morte nella maggior parte dei paesi sviluppati, e nei paesi in via di sviluppo o a più recente industrializzazione; la sua diffusione ha raggiunto il carattere di una vera e propria epidemia. Si stima, inoltre, che entro i prossimi trenta anni il numero globale dei casi di diabete tipo 2 possa raddoppiare (1). L'impatto sfavorevole del diabete è legato soprattutto all'aumentata morbilità e mortalità associate alle complicanze vascolari della malattia. Diagnosi precoce, corretta gestione, e possibilmente prevenzione primaria del diabete tipo 2 rappresentano pertanto una assoluta priorità per i sistemi socio-sanitari di tutto il mondo.

È ormai correntemente accettato che il diabete tipo 2 è il risultato di una complessa interazione tra il profilo genetico dell'individuo e molteplici fattori ambientali (2). L'attuale epidemia di diabete tipo 2 nei Paesi sviluppati è strettamente connessa a variazioni dello stile di vita e al conseguente incremento di soggetti con

obesità. In effetti, l'eccessivo accumulo di tessuto adiposo, specie a livello addomino-viscerale, è strettamente correlato con la presenza di insulino-resistenza. Se questa alterazione fisiopatologica si manifesta in soggetti geneticamente predisposti alla disfunzione β -cellulare, si realizzano condizioni di alterazione della regolazione della glicemia (alterata tolleranza ai carboidrati, *Impaired Glucose Tolerance* [IGT], e/o alterata glicemia a digiuno, *Impaired Fasting Glucose* [IFG]), che possono a loro volta evolvere nel diabete clinicamente manifesto. Sebbene il contributo relativo della ridotta sensibilità insulinica e della disfunzione secretoria della β -cellula sia ancora oggetto di studio e di discussione, i due difetti sono spesso contemporaneamente presenti nel momento in cui è presente l'iperglicemia diagnostica per diabete tipo 2 (3). Pertanto, da un punto di vista teorico, la prevenzione primaria del diabete tipo 2 si può realizzare attraverso interventi che limitino l'accumulo di grasso corporeo, che migliorino la sensibilità insulinica nei soggetti obesi, e/o che direttamente preservino la massa e la funzione delle β -cellule, nonostante l'aumentata richiesta funzionale imposta dall'insulino-resistenza.

Recenti studi hanno dimostrato che interventi intensivi sullo stile di vita, soprattutto in pazienti con IGT, possono ritardare l'incidenza del diabete mellito tipo 2 fino al 58% (4, 5). Tuttavia, l'adesione a tali interventi nel lungo termine e la loro effettiva applicabilità nella popolazione globale dei soggetti a rischio di diabete, al di fuori cioè delle condizioni "ottimali" che si realizzano nei *trials* clinici, rappresentano elementi che possono limitare una loro diffusione su larga scala. D'altra parte, la terapia farmacologica nella prevenzione del diabete mellito tipo 2 può essere un'importante alternativa terapeutica quando l'intervento sullo stile di vita sia fallito o non sia sufficientemente potente o applicabile. In effetti, numerosi studi di intervento con molecole appartenenti a diverse classi farmacologiche hanno descritto una riduzione dell'incidenza di nuovi casi di diabete tipo 2 in coorti di soggetti a rischio per questa malattia (6). L'obiettivo di questo documento è di definire i soggetti a rischio per lo sviluppo del diabete mellito tipo 2, identificare le modalità di esecuzione e l'interpretazione dei test di *screening*, e passare in rassegna le strategie terapeutiche, farmacologiche e non farmacologiche, che possono essere utilizzate in fase di prevenzione primaria.

Strategie per l'identificazione dei soggetti da inserire nei programmi di prevenzione

Se si accetta che prevenire (o ritardare) il diabete è una questione importante, occorre da subito chiarire quali possono essere le strategie ottimali per identificare gli individui a rischio e verso i quali indirizzare gli interventi. Sulla base dei fattori di rischio modificabili del diabete tipo 2 sono stati messi a punto diversi programmi di prevenzione. Le strategie utilizzate si differenziano a seconda che il *target* dell'intervento sia l'intera popolazione o un gruppo più ristretto di soggetti a rischio più elevato. Pertanto possiamo distinguere tre tipi di interventi:

- strategie a monte (*up-stream*), cioè programmi diretti alla popolazione generale che comprendono interventi di politica sanitaria e sociale finalizzati a promuovere stili di vita più salutari;
- strategie intermedie (*mid-stream*), con interventi diretti a gruppi definiti della popolazione o a comunità a rischio, con lo scopo di influenzare il rischio di diabete;
- strategie a valle (*down-stream*), che comprendono programmi di intervento diretti ai soggetti ad alto

rischio e che, mediante modificazioni dello stile di vita (consigli su dieta ed esercizio fisico) o l'uso di farmaci si propongono di ridurre il tasso di conversione a diabete.

Le strategie a monte, rivolte alla popolazione generale, si caratterizzano, in teoria, per la possibilità di avere un maggiore impatto sul diabete. Al momento, non ci sono evidenze relative all'efficacia di interventi su ampia scala (strategie a monte). La maggior parte di tali programmi sono stati implementati in studi di piccole dimensioni che avevano come scopo principale, in realtà, quello di verificare la possibilità di ridurre il rischio cardiovascolare. Esempi in tal senso sono costituiti dallo studio *Stanford five-city project*, dal *North Karelia study* e dal *Minnesota Heart Health Program*. Tali programmi, in definitiva, non hanno dimostrato evidenze sull'impatto di tali interventi sull'incidenza di diabete e sul rischio cardiovascolare. La mancanza di chiare evidenze è probabilmente il riflesso della difficoltà di attuare studi randomizzati controllati nella popolazione generale per un periodo di tempo prolungato.

Una revisione critica della letteratura (7) ha permesso di identificare 16 studi di intervento *mid-stream*, di cui 8 condotti negli USA su popolazioni ad alto rischio (Indiani-Americani, Messicani-Americani). Molti di questi studi, presentavano, in ogni caso, delle limitazioni nel disegno sperimentale, non prevedevano un gruppo di controllo o di confronto e, pertanto, risultano relativamente indicativi. In ogni caso, tali modelli di intervento meritano di essere ulteriormente verificati, in particolare quelli che hanno come *target* la popolazione scolastica dell'infanzia ed i soggetti più giovani. Altri interventi che mirano a coinvolgere le donne con pregresso diabete gestazionale ed i soggetti obesi appaiono promettenti. Al contrario, i programmi di intervento *down-stream*, diretti verso soggetti ad alto rischio di progredire verso il diabete, come quelli con IGT, sono gli unici ad avere fino ad oggi documentato i maggiori benefici in termini di prevenzione del diabete. Le evidenze disponibili circa la possibilità di attuare misure di intervento nei soggetti ad alto rischio per prevenire l'insorgenza del diabete tipo 2 implicano la necessità di disporre di sistemi efficaci per identificare tali soggetti, cioè di metodi affidabili e praticabili per attuare lo *screening* dei soggetti a rischio o per predire lo sviluppo del diabete.

Definizione dei soggetti a rischio di diabete tipo 2

Il diabete tipo 2 è probabilmente una delle malattie croniche con aumento più significativo nell'ultimo ventennio, con livelli di diffusione di proporzioni epidemiche. Inoltre, l'età di insorgenza della malattia si è notevolmente abbassata, così che il diabete tipo 2 si osserva con crescente frequenza anche negli adolescenti e nei bambini. Sulla base di queste considerazioni e del fatto che la malattia può essere asintomatica per molti anni, è importante individuare i soggetti che, per alcune loro condizioni, sono ad elevato rischio di essere già affetti da diabete tipo 2 o di andare incontro a questa patologia. In questo modo, infatti, è possibile ridurre il numero complessivo di test da eseguire ed allo stesso tempo identificare con maggiore probabilità i soggetti con iniziali anomalie del metabolismo glucidico o già affetti da diabete in uno stadio asintomatico, che quindi possono essere avviati ad un approfondimento diagnostico.

Secondo le indicazioni correnti dell'*American Diabetes Association* (8), lo screening per il diabete tipo 2 andrebbe eseguito in tutte le persone di età ≥ 45 anni, da ripetere almeno ogni tre anni. Lo screening andrebbe eseguito più precocemente e/o con frequenza maggiore (ogni anno) in soggetti con fattori di rischio ulteriori, quali:

- sovrappeso o obesità ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$);
- vita sedentaria;
- familiarità di primo grado per diabete (genitori, fratelli);
- appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio (ad es., afro-americani, latino-americani, indiani americani, asiatici residenti negli Stati Uniti, abitanti delle isole del Pacifico);
- storia di diabete gestazionale o parto di neonato con peso $> 4 \text{ kg}$;
- ipertensione arteriosa ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$);
- dislipidemia con bassi livelli di colesterolo HDL ($\leq 35 \text{ mg/dl}$) e/o elevati valori di trigliceridi ($\geq 250 \text{ mg/dl}$);
- pregresso riscontro di iperglicemia non diagnostica per diabete: alterata glicemia a digiuno (IFG) o alterata tolleranza ai carboidrati (IGT);
- sindrome dell'ovaio policistico;
- altre condizioni cliniche associate a insulino-resistenza (presenza di *acanthosis nigricans*);
- pregresso riscontro o evidenza clinica di malattie cardiovascolari.

Nella pratica clinica quotidiana, un significativo numero di diagnosi può essere formulato ponendo maggior attenzione ad esami ematochimici effettuati per altre ragioni (analisi pre-operatorie, ricoveri ospedalieri soprattutto per cause cardiovascolari e nefrologiche, accertamenti assicurativi e cosiddetti "check-up"). In altri casi, la diagnosi viene posta a seguito di indagini emato-chimiche richieste per affezioni tipiche del diabete in cattivo compenso (infezioni, soprattutto batteriche, disturbi trofici e/o infettivi cutanei, ecc.).

In riferimento alla comparsa di diabete tipo 2 in età evolutiva, va posta particolare attenzione alla effettuazione di *test di screening* in soggetti in sovrappeso con familiarità per diabete tipo 2. Secondo le raccomandazioni recentemente formulate dall'*International Diabetes Federation* (IDF) (9), i ragazzi in sovrappeso ($\text{BMI} > 85^{\circ}$ percentile) con almeno due tra i seguenti fattori di rischio - familiarità di I o II grado per diabete tipo 2, appartenenza a gruppi etnici a rischio (ispanici, indiani americani, afro-americani, asiatici, ...), segni clinici di insulino-resistenza (*acanthosis nigricans*, ipertensione, dislipidemia, sindrome dell'ovaio policistico) - andrebbero sottoposti a *screening* ogni due anni, preferibilmente attraverso la determinazione della glicemia a digiuno, a partire dall'età di 10 anni o dalla comparsa della pubertà.

Modalità di esecuzione e interpretazione dei test di screening

La misura della glicemia su plasma è l'unico criterio attualmente utilizzabile per lo *screening* e la diagnosi di diabete (Tabelle 1 e 2). Il suo valore è da interpretare a digiuno o, in casi definiti, dopo test di tolleranza orale con 75 g di glucosio assunto per os (*Oral Glucose Tolerance Test*, OGTT). Il dosaggio va eseguito su plasma venoso in laboratori accreditati. La glicemia su

Tabella 1 **Esami non utili per la diagnosi di diabete**

- Glicemia post-prandiale o profilo glicemico
- Emoglobina glicata
- Glicosuria
- Insulinemia o C-peptide sierico
- Test di tolleranza orale con glucosio con dosaggi ogni 30 min o protratto a 180 min

Tabella 2 Errori comuni da non commettere nella diagnosi di diabete

- Ripetere la glicemia a digiuno dopo che il paziente si è auto-prescritto una dieta ipocalorica ipoglicidica: l'esame va eseguito in condizioni di normale alimentazione, zuccheri inclusi
- Formulare la diagnosi sulla base di una glicemia capillare. Per definizione, la diagnosi può essere formulata soltanto con prelievo di sangue (plasma) venoso

sangue capillare, di grande utilità per il monitoraggio della malattia, non può essere utilizzata per lo *screening*. Nei soggetti a rischio, il dosaggio della glicemia su plasma venoso va effettuato al mattino a digiuno da almeno 8 ore, con alimentazione regolare nei giorni precedenti e in assenza di eventi infettivi o traumatici. Se la glicemia a digiuno è ≥ 126 mg/dl, questo dato va riconfermato con un secondo dosaggio, salvo i casi con glicemia inequivocabilmente elevata in presenza di scompenso metabolico acuto e/o sintomi classici di diabete. Se confermato, la diagnosi di diabete è posta e non sono richiesti ulteriori accertamenti. Se il dato non è confermato, si procede con l'OGTT. Se la glicemia iniziale è tra 111 e 125 mg/dl, va eseguito l'OGTT: se la glicemia 2 ore dopo carico di glucosio è < 140 mg/dl, la diagnosi è di alterata glicemia a digiuno (IFG) isolata; se è compresa tra 140 e 199 mg/dl, si pone diagnosi di alterata tolleranza glucidica (IGT); se la glicemia 2 ore dopo carico è ≥ 200 mg/dl, si pone diagnosi di diabete mellito.

Come possibile alternativa alla misurazione della glicemia, è stata proposta l'utilizzazione di algoritmi per la valutazione del rischio di diabete (10). La costruzione di questi algoritmi si basa sugli stessi principi utilizzati per la valutazione del rischio cardiovascolare: viene cioè attribuito un peso quantizzabile ad ognuno dei maggiori fattori di rischio per diabete (età, obesità, pregressa iperglicemia, e così via) e, cumulando il punteggio ottenuto, si può stimare il rischio di sviluppare la malattia nei successivi dieci anni. Pur se studi iniziali di validazione indicano una discreta capacità predittiva, il metodo presenta al momento numerose limitazioni, non ultima la necessità di creare algoritmi specifici per ogni popolazione.

Gli stati di pre-diabete: IGT e IFG. La condizione di ridotta tolleranza al glucosio (IGT), diagnosticabile sol-

tanto sulla base dell'OGTT, individua quella quota di pazienti che mostrano, al 120° minuto dopo il carico con 75 grammi di glucosio per os, valori di glicemia compresi tra 140 e 199 mg/dl. L'alterata glicemia a digiuno (IFG) è invece la condizione in cui il soggetto presenta valori di glicemia a digiuno compresi tra 110 e 125 mg/dl ma normali dopo OGTT (se eseguito). Recentemente, l'*American Diabetes Association* ha proposto la riduzione del limite inferiore per la diagnosi di IFG a 100 mg/dl. Pertanto, secondo questa società scientifica, si definiscono affetti da IFG i soggetti con glicemia a digiuno tra 100 e 125 mg/dl.

L'identificazione tramite glicemia a digiuno e OGTT dei soggetti con IFG e IGT è di notevole importanza. Le condizioni di IFG e IGT presentano entrambe un aumentato rischio di sviluppare il diabete conclamato, rischio che diviene ancora maggiore se nello stesso soggetto sono contemporaneamente presenti IFG e IGT. Inoltre, la combinazione con altri fattori di rischio, quali ad esempio la condizione di alterata glicemia a digiuno con l'obesità e la familiarità per il diabete tipo 2, conferisce un rischio progressivamente maggiore (Figura 1). I soggetti con IGT presentano inoltre un elevato rischio cardiovascolare, vicino a quello dei soggetti diabetici (Figura 2). Queste due condizioni cliniche vanno perciò identificate e attentamente monitorate nel tempo. I soggetti con IFG e/o IGT rappresentano inoltre categorie di scelta per l'attuazione di strategie di prevenzione del diabete tipo 2.

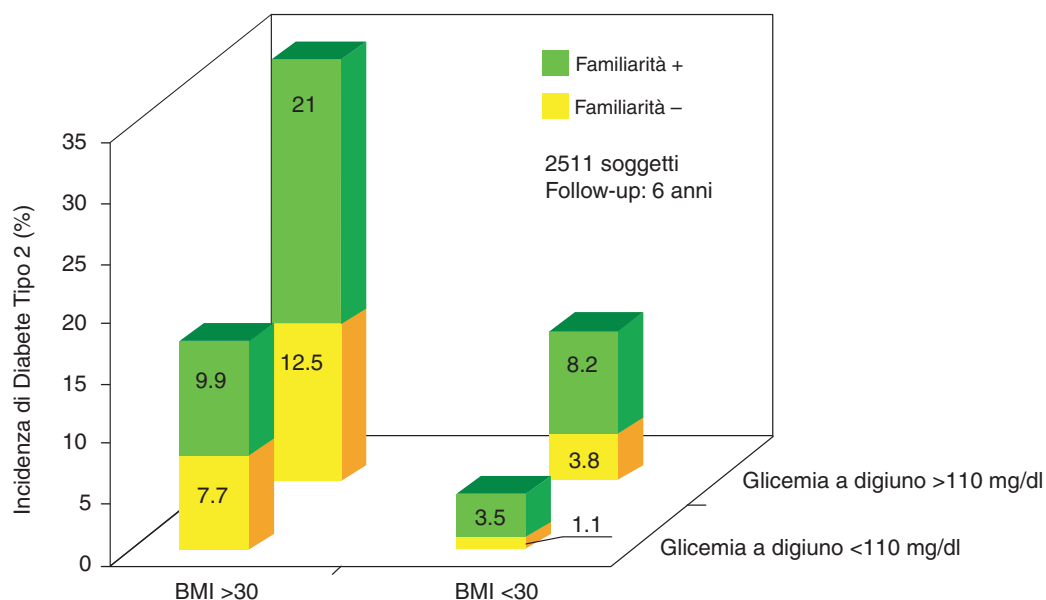
L'utilità di eseguire uno *screening* è sostenuta anche dal fatto che questa procedura permette non solo l'identificazione dei soggetti con IFG o IGT, ma anche i casi con diabete non noto. Per tali individui saranno definite strategie per il trattamento del diabete. Inoltre, dal momento che IFG, IGT o diabete non noto sono condizioni con aumento del rischio cardiovascolare, la loro identificazione deve portare ad aumentare la sorveglianza e trattare i fattori di rischio associati (ipertensione, dislipidemia, fumo).

Strategie di intervento per la prevenzione del diabete tipo 2

Esercizio fisico

Negli ultimi due decenni sono state prodotte numerose evidenze scientifiche che l'attività fisica aerobica esercita effetti protettivi sullo sviluppo del diabete mellito tipo 2. Le conclusioni degli studi clinici, epidemiologi-

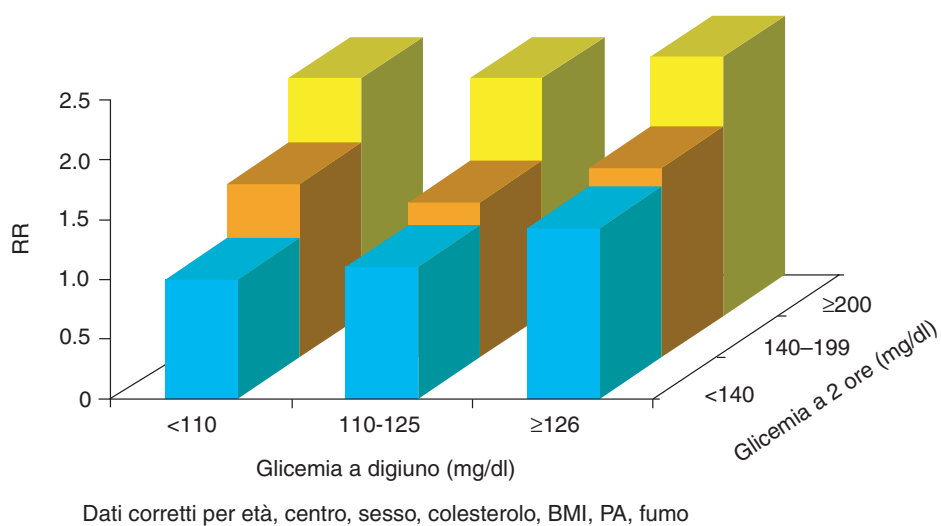
Figura 1 **Effetto dei singoli fattori di rischio e della combinazione di più fattori di rischio sullo sviluppo del diabete tipo 2**



Il grafico, tratto dallo studio Botnia condotto su 2115 soggetti, mostra l'incidenza di diabete tipo 2 in un periodo di cinque anni in relazione alla glicemia a digiuno (inferiore o superiore a 110 mg/dl), alla presenza o assenza di obesità (BMI>30) e alla presenza o assenza di familiarità per diabete tipo 2. Nelle colonne sono indicate le percentuali di incidenza del diabete tipo 2 in relazione alla presenza o assenza dei vari fattori di rischio.

Figura 2 **Rischio relativo di morte per malattie cardiovascolari in relazione alla glicemia a digiuno e alla glicemia dopo carico orale con glucosio**

Il Rischio Relativo di morte per malattia CV aumenta con l'aumento della glicemia a 2 ore indipendentemente dal valore della glicemia a digiuno



I dati, tratti dallo studio DECODE, mostrano un lieve aumento del rischio con l'aumentare dei valori di glicemia a digiuno, ma un aumento più marcato quando aumenta il valore di glicemia due ore dopo carico orale con glucosio. Questo fenomeno si realizza indipendentemente dai valori di glicemia a digiuno e anche nei soggetti con valori di glicemia a digiuno normali (<110 mg/dl).

ci e di intervento, sono supportate dai risultati degli studi di fisiopatologia, che hanno dimostrato gli effetti favorevoli dell'esercizio fisico aerobico sulla utilizzazione dei substrati energetici, sulla sensibilità insulinica e sulla composizione corporea. La maggior parte delle osservazioni disponibili fanno riferimento all'esercizio di tipo aerobico. Pertanto, d'ora in avanti, il termine attività fisica andrà inteso come attività fisica aerobica.

Studi epidemiologici. Numerosi studi epidemiologici, sia prospettici che retrospettivi, concordano nel dimostrare una stretta correlazione inversa tra dispendio energetico ottenuto mediante attività fisica ed incidenza del diabete mellito tipo 2. Tra questi, ricordiamo il *Nurses' Health Study*, uno studio condotto negli USA in più di 70000 infermiere di età compresa tra 40 e 65 anni il cui livello di attività fisica veniva valutato con un questionario validato. Lo studio dimostra che anche modesti incrementi dell'attività fisica si associano ad una riduzione del rischio di comparsa di diabete, con un effetto dose-risposta pari al 60% nel quintile di maggiore attività fisica (11). Risultati simili sono stati ottenuti nel sesso maschile con uno studio eseguito in Finlandia su 900 uomini non diabetici, di età media, seguiti per un periodo di 4.2 anni, nei quali l'attività fisica di moderata intensità riduceva di circa il 60% l'incidenza di nuovi casi di diabete rispetto alla condizione di sedentarietà (12).

Studi di intervento. I primi studi di intervento sugli effetti dell'attività fisica nella prevenzione del diabete mellito risalgono agli inizi degli anni '90, anche se si tratta di studi non randomizzati e controllati. Tra questi, il *Malmö Study*, nel quale l'intervento (dieta ipocalorica ed attività fisica) migliorava significativamente la VO_{2max} , riduceva il BMI e l'incidenza di nuovi casi di diabete di circa il 60% in 181 uomini con IGT osservati per un periodo di sei anni (13).

Nel 1997 è stato pubblicato il primo studio di intervento randomizzato e controllato disegnato per valutare l'effetto della dieta, dell'esercizio fisico e della combinazione dieta/esercizio fisico sulla prevenzione del diabete tipo 2 in soggetti con intolleranza ai carboidrati (IGT). La selezione dei soggetti con IGT derivava da uno *screening* su 110660 abitanti della città cinese di Da Qing (14). 577 soggetti sono stati classificati come affetti da IGT ed invitati a partecipare allo studio di intervento, che prevedeva quattro bracci: controllo,

dieta, esercizio fisico, dieta/esercizio fisico. I tassi di incidenza del diabete (casi/100 persone/anno) sono risultati rispettivamente 15.7 nel gruppo di controllo, 10 nel gruppo trattato con dieta, 8.3 nel gruppo trattato con esercizio fisico e 9.6 nel gruppo dieta/esercizio fisico, con differenze statisticamente significative tra i tre gruppi di trattamento ed il gruppo di controllo, ma senza differenze significative tra i diversi tipi di trattamento. Pertanto, i tre tipi di trattamento comportavano una riduzione del 40-50% dell'incidenza di nuovi casi di diabete. Il fatto che l'esercizio fisico ha prodotto un effetto significativo nel ridurre i nuovi casi di malattia, pur con un aumento contenuto dell'attività fisica (circa 15 minuti di passeggiata al giorno), suggerisce che anche modesti incrementi dell'attività fisica hanno un impatto significativo nel prevenire il diabete.

Il secondo studio di intervento per la prevenzione del diabete attraverso le modifiche dello stile di vita è il *Finnish Diabetes Prevention Study* (DPS), eseguito in 522 uomini e donne finlandesi con IGT (4). Gli obiettivi nel gruppo di intervento erano:

- a) riduzione >5% del peso corporeo,
- b) riduzione delle calorie dai grassi a <30% delle calorie totali,
- c) riduzione delle calorie dai grassi saturi a <10% delle calorie totali,
- d) aumento dell'introito di fibre >15 g/1000 kcal,
- e) esercizio fisico >4 h/settimana.

Nei sei anni dello studio l'intervento sullo stile di vita ha ridotto il rischio di sviluppare il diabete mellito del 58%. L'attività fisica risultava una componente importante dell'intervento, come documentato dal fatto che il rischio relativo di sviluppare diabete nei soggetti del gruppo di intervento che perdevano meno del 5% del loro peso corporeo nel 1° anno si riduceva dell'80% se veniva raggiunto l'obiettivo di >4 h/settimana di attività fisica.

Lo studio di intervento randomizzato e controllato per la prevenzione del diabete mellito attraverso modifiche dello stile di vita con la casistica più numerosa è il *Diabetes Prevention Program* (DPP) (5). Il DPP è stato un *trial* clinico multicentrico (3234 partecipanti in 27 centri negli USA) con l'obiettivo di determinare se un intervento farmacologico (metformina) o la modifica dello stile di vita erano in grado di ridurre l'incidenza di nuovi casi di diabete in soggetti con intolleranza ai carboidrati. L'intervento sullo stile di vita, eseguito in 1079 partecipanti, aveva l'obiettivo di ridurre del 7% il peso corporeo e di aumentare di almeno 700 kcal/setti-

mana il dispendio energetico con l'attività fisica (camminare a passo svelto almeno 150 minuti/settimana). Il 58% dei partecipanti del gruppo delle modifiche dello stile di vita raggiungeva il goal di più di 150 minuti di attività fisica alla settimana. Il DPP è stato interrotto nel 2001 prima del termine previsto dal disegno dello studio per motivi etici. Nel gruppo di intervento con lo stile di vita si è ottenuta una riduzione rispetto al placebo del 58% dell'incidenza di nuovi casi di diabete in un periodo medio di 2,8 anni; anche la metformina è risultata efficace (31% di riduzione rispetto al placebo) ma in misura inferiore rispetto all'intervento sullo stile di vita e solo nei soggetti obesi. Inoltre, l'intervento sullo stile di vita nel DPP è stato più efficace anche nella prevenzione della sindrome metabolica la cui incidenza era ridotta del 41% rispetto alla riduzione del 17% ottenuta con la metformina.

Le evidenze prodotte dalla ricerca mediante studi epidemiologici, di intervento non-controllati e controllati hanno raggiunto simili conclusioni. La modifica dello stile di vita che include un'attività fisica aerobica di moderata intensità e della durata di almeno 20–30 minuti al giorno o 150 minuti alla settimana riduce di circa il 60% l'incidenza del diabete mellito tipo 2 e rappresenta, pertanto, uno strumento preventivo e terapeutico particolarmente efficace per arrestare o rallentare l'epidemia diabete prevista per i prossimi decenni.

Riduzione del peso corporeo

Il sovrappeso e l'obesità, specie se localizzati a livello viscerale, rappresentano il principale fattore di rischio per lo sviluppo del diabete tipo 2. Il nesso patogenetico tra eccesso di grasso corporeo e diabete è rappresentato soprattutto dalla situazione di insulino-resistenza.

Gli studi di intervento randomizzati e controllati già ricordati, condotti in soggetti con ridotta tolleranza al glucosio e/o alterata glicemia a digiuno di diversi Paesi (Cina, Norvegia, Finlandia e Stati Uniti), hanno chiaramente dimostrato che la perdita di peso, anche se di entità moderata (7% del peso iniziale), insieme ad altri interventi finalizzati a modificare lo stile di vita, può indurre una riduzione di circa il 60% della progressione da alterata tolleranza glucidica a diabete tipo 2 (Tabella 3). Nello studio finlandese DPS, è stato anche osservato che vi è una relazione significativa tra entità della perdita di peso e miglioramento della sensibilità insulinica. Pertanto, sulla base di queste evidenze, le ultime raccomandazioni nutrizionali per la terapia e la prevenzione del diabete a cura del Gruppo di Studio "Diabete e Nutrizione" della *European Association for the Study of Diabetes* (EASD), tradotte in italiano e recentemente pubblicate su *Il Diabete*, la rivista della Società Italiana di Diabetologia (SID) (15), stabiliscono quanto segue per quanto riguarda questo specifico aspetto:

1. evitare il sovrappeso e svolgere un'attività fisica regolare rappresentano i mezzi più appropriati per ridurre il rischio di insorgenza del diabete tipo 2 (Grado A);
2. nei soggetti in sovrappeso, la perdita di peso ed il mantenimento del peso raggiunto rappresentano il punto centrale delle modifiche dello stile di vita atte a ridurre il rischio di insorgenza del diabete tipo 2 (Grado A).

Ambedue queste raccomandazioni sono di grado A (elevato), basate cioè su evidenze scientifiche consistenti, provenienti da studi di intervento randomizzati e controllati, e, pertanto, da mettere sicuramente in pratica.

Tabella 3 Prevenzione del diabete mellito tipo 2 in soggetti con IGT/IFG attraverso modificazioni dello stile di vita

Studio	Soggetti (n.)	Durata (aa.)	RR	Perdita di peso	Referenza
Malmö (1991)	181	6.0	0.37	- 2.3–3.7%	(12)
Da Qing (1997)	577	6.0	0.53	-0.9 kg/m ²	(13)
DPS (2001)	522	3.2	0.42	-4.2 kg	(4)
DPP (2002)	2161	2.8	0.42	-5.6 kg	(5)

Qualità della dieta

Sebbene il sovrappeso e l'obesità rappresentino di gran lunga il fattore di rischio più importante per il diabete tipo 2, anche la composizione della dieta ha un ruolo significativo nello sviluppo di questa malattia. Infatti, una serie di studi longitudinali ha mostrato un ridotto rischio di diabete tipo 2 nei soggetti la cui dieta era caratterizzata da un elevato consumo di fibre vegetali ed alimenti a basso indice glicemico e da un basso apporto di acidi grassi saturi. Ulteriori evidenze suggeriscono che altri componenti della dieta, come ad esempio vitamine, magnesio, caffè, alcool in quantità moderata, potrebbero avere un effetto protettivo nei confronti dello sviluppo di diabete tipo 2, anche se a questo riguardo sono necessarie ulteriori conferme.

Quantità e qualità dei grassi. Molti studi epidemiologici hanno tentato di valutare la relazione tra quantità/qualità degli acidi grassi della dieta ed il rischio di diabete tipo 2. In sintesi, questi studi dimostrano che, più che la quantità totale, è importante la qualità di questi nutrienti: in particolare, gli acidi grassi saturi aumentano il rischio di diabete tipo 2 e quelli insaturi (poli- e mono-insaturi) lo riducono. Nell'ambito di questi ultimi un discorso a parte meritano gli acidi grassi n-3 e/o il consumo di pesce, in quanto la maggior parte degli studi a riguardo mostrerebbe un effetto protettivo del pesce nei confronti del diabete tipo 2; ancora non è chiaro, però, se l'effetto protettivo è mediato dal contenuto di acidi grassi n-3 e/o da altre componenti alimentari presenti nel pesce. Va sottolineato, tuttavia, che, anche se gli studi osservazionali sono numerosi, mancano studi di intervento che hanno valutato gli effetti isolati della quantità/qualità dei grassi della dieta sull'incidenza del diabete. Se si considerano, invece, obiettivi intermedi, come variazioni della sensibilità insulinica, è stato dimostrato che una dieta ricca in acidi grassi mono-insaturi si associa a un miglioramento della sensibilità insulinica rispetto a una dieta ricca in acidi grassi saturi, soprattutto se la quantità totale dei grassi non è molto elevata. Poiché la ridotta sensibilità insulinica è uno dei meccanismi patogenetici che conduce al diabete tipo 2, si può ipotizzare che un miglioramento della sensibilità insulinica possa, a lungo termine, ridurre il rischio di diabete tipo 2. Studi di intervento con acidi grassi n-3, invece, non hanno prodotto un miglioramento della sensibilità insulinica nell'uomo.

Quantità e qualità dei carboidrati. Anche nel caso dei carboidrati, la quantità totale non sembra influenzare in maniera rilevante il rischio di diabete tipo 2. Per quanto riguarda la qualità, la maggioranza degli studi epidemiologici osservazionali suggerisce, invece, che una dieta ricca in fibre ed in alimenti a basso indice glicemico è protettiva nei confronti del rischio di diabete tipo 2. Lo stesso tipo di dieta si associa a più alti livelli di sensibilità insulinica ed ad un minore rischio di sindrome metabolica. Anche per i carboidrati mancano studi di intervento che valutino specificamente l'incidenza di diabete tipo 2. A tale proposito, però, è da ricordare che i due studi più recenti di prevenzione primaria del diabete tipo 2, il DPS e il DPP prevedevano, come base del loro intervento multifattoriale sullo stile di vita, una riduzione del consumo di grassi saturi ed un aumento delle fibre vegetali oltre alla riduzione ponderale e all'aumento dell'attività fisica. È verosimile che una parte dell'effetto di riduzione dell'incidenza di diabete tipo 2 ottenuta in questi studi è dovuta anche alle modifiche della qualità della dieta; tuttavia, non è possibile definire quanto dei risultati ottenuti derivi dalla attuazione dei singoli interventi.

Sulla base delle evidenze scientifiche riguardanti l'importanza di un'alimentazione adeguata nella prevenzione del diabete tipo 2, il già ricordato Gruppo di Studio "Diabete e Nutrizione" della EASD (15), ha dedicato un capitolo specifico sulla prevenzione del diabete tipo 2 attraverso le modifiche della composizione della dieta. Le raccomandazioni che riguardano i grassi e i carboidrati sono riportate nelle Tabelle 4 e 5.

In conclusione, il diabete tipo 2 si può prevenire attraverso modifiche dello stile di vita che comprendano anche una sana ed equilibrata alimentazione, che non si discosta da quella utile per il trattamento del diabete e per la prevenzione cardiovascolare e le cui caratteristiche essenziali sono qui di seguito sintetizzate:

- preferire cereali integrali;
- consumare vegetali in abbondanza (1-2 porzioni al giorno) e frutta (2-3 porzioni al giorno);
- consumare legumi almeno tre volte la settimana;
- consumare pesce almeno due-tre volte la settimana;
- preferire le carni bianche a quelle rosse;
- preferire il latte e i prodotti caseari a basso contenuto in grassi;
- come condimento, preferire oli vegetali, in particolare l'olio di oliva extra-vergine;
- se non sussistono particolari controindicazioni, un consumo moderato di vino (1-2 bicchieri al giorno)

Tabella 4 **Raccomandazioni sul consumo di grassi**

• Acidi grassi saturi e <i>trans</i>	<10% delle calorie totali della dieta, <7-8% in presenza di elevati livelli di colesterolo LDL (Grado A)
• Acidi grassi mono-insaturi	10-20% delle calorie totali della dieta (Grado B)
• Acidi grassi poli-insaturi n-6	<10% delle calorie totali della dieta (Grado C)
• Acidi grassi poli-insaturi n-3	apporto adeguato fornito da un consumo di pesce 3 volte la settimana e dal consumo di oli ed alimenti ricchi in n-3 (noci, vegetali a foglia verde, olio di soia) (Grado B)
• Colesterolo alimentare	<300 mg/die, <250-200 mg/die in presenza di elevati livelli di colesterolo LDL (Grado A)

Tabella 5 **Raccomandazioni sul consumo di carboidrati**

• Carboidrati totali	dal 45% al 60% delle calorie totali, preferibilmente alimenti ricchi in fibre e/o con basso indice glicemico (Grado A)
• Fibre vegetali	>15 g/1000 kCal al giorno (Grado A)
• Cereali	preferire quelli integrali (Grado A)

può essere salutare;

- usare solo occasionalmente burro, altri condimenti di origine animale, insaccati;
- fare attenzione ai prodotti pre-confezionati, che possono contenere oli vegetali ricchi in acidi grassi saturi (olio di palma, olio di cocco) ed acidi grassi *trans* (etichetta con indicazione “grassi vegetali idrogenati”).

Intervento farmacologico con farmaci ipoglicemizzanti

La terapia farmacologica nella prevenzione del diabete mellito tipo 2 può essere un'importante modalità terapeutica in quei pazienti in cui l'intervento sullo stile di vita sia fallito o non sia sufficientemente potente o applicabile. In effetti, numerosi studi di intervento con farmaci appartenenti a molteplici classi hanno descritto una riduzione dell'incidenza di nuovi casi di diabete tipo 2 in coorti di soggetti a rischio per la malattia. Gli studi più solidi, cioè *trials* controllati e randomizzati che si proponevano come obiettivo primario la riduzione dell'incidenza di diabete tipo 2, sono stati effettuati utilizzando farmaci ipoglicemizzanti orali quali la metformina, l'acarbiosio e il troglitazone.

Metformina. Lo studio più vasto e più rigoroso dal punto di vista metodologico è stato il DPP, già descritto in precedenza (5). Lo studio ha raccolto un campione randomizzato di 2155 soggetti con IGT, suddivisi in quattro gruppi: il primo è stato sottoposto ad un trattamento intensivo sullo stile di vita, che includeva un programma di esercizio fisico moderato associato ad una dieta salutare, come già ricordato; il secondo gruppo ha ricevuto 850 mg di metformina due volte al giorno. Questi due gruppi di intervento sono stati confrontati con un gruppo di controllo, cui venivano date solo raccomandazioni sullo stile di vita e placebo. Un quarto sottogruppo, in cui veniva somministrato il troglitazone, il primo dei farmaci agonisti di PPAR γ di uso clinico, fu interrotto nel 1998 a causa di gravi eventi avversi (vedi in seguito) (16). Obiettivo primario dello studio era di valutare le variazioni della tolleranza glucidica mediante OGTT ripetuto annualmente e attraverso la misurazione semestrale della glicemia a digiuno. Dopo un periodo di follow-up della durata media di 2.8 anni, l'incidenza del diabete è risultata del 7.8% nei pazienti trattati con placebo e del 4.8% nei pazienti trattati con metformina, con una riduzione del rischio

relativo di sviluppare la malattia pari al 31% (Tabella 6). Nel gruppo dei pazienti trattati con metformina si osservava anche una riduzione del peso corporeo di

soggetti con IGT che in pazienti con diabete mellito di tipo 2 (19); l'impiego di questo farmaco, inoltre, è associato ad una perdita di peso contenuta ma significati-

Tabella 6 **Studi clinici controllati di prevenzione del diabete tipo 2 con l'impiego di ipoglicemizzanti orali**

Studio	Soggetti (n.)	Farmaco	Durata (aa.)	RR	Referenza
DPP	587	metformina	2.8	0.69	(5)
STOP-NIDDM	715	acarbosio	3.3	0.75	(21)
TRIPOD	133	troglitazone	2.5	0.45	(23)

2.0 kg rispetto al gruppo con placebo. In un gruppo di analisi *post hoc* si è osservato come i benefici della metformina si manifestavano principalmente nei pazienti con età <60 anni e in pazienti con BMI ≥ 35 kg/m² (Figura 3).

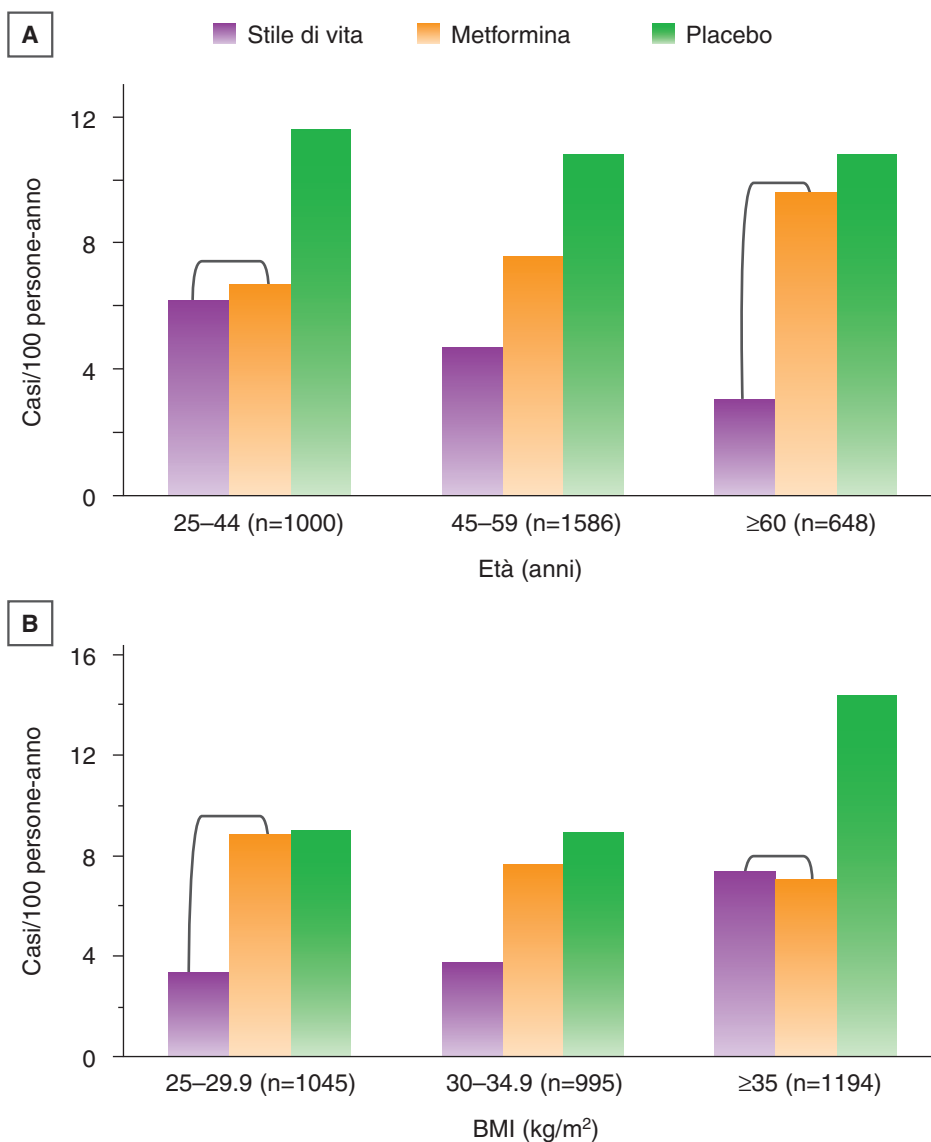
Per valutare se l'effetto osservato della metformina sullo sviluppo di diabete persisteva dopo l'interruzione della somministrazione di questo farmaco, i pazienti che non avevano sviluppato diabete sono stati sottoposti ad un'ulteriore valutazione mediante OGTT dopo una o due settimane di *wash-out*, durante le quali la metformina è stata sospesa (17). La percentuale di pazienti con diabete è risultata più alta (5.4%) nei soggetti precedentemente trattati con metformina rispetto ai soggetti non trattati farmacologicamente (3.3%). Questo suggerisce che la prevenzione del diabete ottenuta con la metformina era legata verosimilmente agli effetti del farmaco di riduzione dei livelli di glicemia (che, pertanto, non persistevano dopo la sospensione dell'assunzione), piuttosto che a una interferenza con i meccanismi patogenetici responsabili dello sviluppo del diabete.

Acarbosio. L'acarbosio è un ipoglicemizzante orale appartenente alla classe degli inibitori dell' α -glucosidasi. L'inibizione competitiva, dose-dipendente, dell' α -glucosidasi determina una significativa riduzione dell'incremento della glicemia in fase post-prandiale, incremento che, indipendentemente dalla stessa diagnosi di malattia diabetica, rappresenta un forte fattore di rischio per lo sviluppo di malattia cardiovascolare (Figura 2) (18). È stato dimostrato come l'acarbosio induca una riduzione dell'insulino-resistenza, sia in

va, ad un minor aumento della trigliceridemia post-prandiale e a una riduzione delle pressione arteriosa (20). La possibilità di prevenire l'insorgenza del diabete tipo 2 mediante terapia con acarbosio è stata verificata nello studio STOP-NIDDM (*Study TO Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*) (21). In questo *trial* sono stati randomizzati 1429 soggetti con IGT, di cui 715 trattati con acarbosio (100 mg per tre volte al giorno) e 714 con placebo. La durata dello studio è stata di 3.3 anni. L'incidenza del diabete durante i 39 mesi di osservazione è stata del 32% nel gruppo cui era stato somministrato acarbosio e del 42% nel gruppo placebo, con una riduzione del rischio relativo pari al 25%. Anche in questo caso, alla fine dello studio, i pazienti sono stati valutati dopo un periodo di sospensione del trattamento (farmaco o placebo) di circa 3 mesi, durante i quali il 15% dei pazienti trattati con acarbosio ha sviluppato diabete rispetto al 10.5% dei pazienti di controllo. Questi risultati hanno dimostrato che l'intervento farmacologico con l'acarbosio nei pazienti con IGT può ritardare la progressione verso il diabete mellito. Questo effetto, però, scompare alla sospensione del trattamento. Va segnalato, inoltre, che una percentuale significativa di pazienti (circa il 25%) ha abbandonato lo studio prima del termine a causa degli effetti collaterali dell'acarbosio a livello gastro-intestinale.

Troglitazone. Il troglitazone appartiene alla classe dei tiazolidinedioni (o glitazoni), farmaci che agiscono attraverso l'attivazione dei fattori di trascrizione PPAR γ e sono correntemente impiegati nella terapia del diabete mellito tipo 2 per il loro effetto insulino-

Figura 3 Effetti dell'intervento non farmacologico atto a modificare lo stile di vita (dieta ipocalorica e incremento dell'esercizio fisico) e dell'intervento farmacologico con metformina sull'incidenza di diabete tipo 2 in soggetti appartenenti a diverse fasce di età (A) e con differente BMI (B)



I dati, tratti dal Diabetes Prevention Program, dimostrano una efficacia paragonabile dei due tipi di intervento nei soggetti con età tra i 25 e i 44 anni e nei soggetti con BMI ≥ 35 , ma una superiorità di efficacia dell'intervento non farmacologico rispetto alla metformina negli altri soggetti (età >45 anni e BMI <35).

sensibilizzante (22). Nello studio TRIPOD (*T*Roglitazone *I*n *P*revention *O*f *D*iabetes) sono state reclutate 266 donne di etnia ispano-americana con pregressa diagnosi di diabete gestazionale (considerate pertanto a rischio di sviluppare diabete tipo 2), randomizzate all'assunzione di troglitazone, 400 mg/die (n=133), o placebo (n=133) (23). Le pazienti sono state seguite

mediamente per circa 30 mesi: lo studio è stato interrotto nel marzo 2000 (prima del termine stabilito) per il ritiro del farmaco dal mercato a seguito del riscontro di casi di epatotossicità fatale. In questo intervallo di tempo, la percentuale di nuovi casi di diabete è stata del 5.4% nelle donne trattate con troglitazone e del 12.1% nel gruppo placebo, con una riduzione del

rischio relativo di insorgenza di diabete pari al 55%. Anche in questo caso, le donne che non avevano sviluppato diabete entro la fine del periodo di osservazione sono state rivalutate a distanza di 8 mesi dal termine dello studio. A differenza di quanto osservato nello studio DPP con la metformina e nello studio STOP-NIDDM con l'acarbiosio, le pazienti che avevano assunto il troglitazone continuavano a mostrare una ridotta incidenza di malattia diabetica rispetto alle donne assegnate al placebo (2.3% vs. 15%, con una riduzione del rischio >80%), anche dopo molti mesi dalla sospensione della terapia farmacologica. Questa protezione persistente era associata a una minore compromissione della capacità secretoria β -cellulare, documentata nelle donne che assumevano il glitazone mediante l'esecuzione periodica di IVGTT nel corso dello studio.

Anche il DPP, nel suo disegno originario, prevedeva un sottogruppo di pazienti randomizzato all'impiego di troglitazone 400 mg/die (n=585), accanto ai sottogruppi trattati con metformina (n=587), intervento intensivo sullo stile di vita (n=589), e placebo (n=582) (16). A seguito del manifestarsi di gravi eventi avversi a livello epatico, il trattamento con troglitazone è stato interrotto precocemente, dopo un *follow-up* medio inferiore a 1 anno. Nonostante il breve periodo di trattamento, l'incidenza di nuovi casi di diabete tra i soggetti che assumevano troglitazone è stata solo del 3%, significativamente inferiore rispetto sia al gruppo di controllo (12%, con riduzione del rischio pari al 75%), sia al gruppo dei soggetti trattati con metformina (6.7%), e statisticamente non differente dall'effetto ottenuto con l'intervento intensivo sullo stile di vita. Anche in questo caso, come nello studio TRIPOD, l'effetto di prevenzione primaria del diabete tipo 2 era associato a una relativa conservazione della funzione β -cellulare, stimata mediante il calcolo di indici surrogati derivati dall'OGTT. Per valutare se l'effetto del troglitazone fosse conservato anche dopo la sospensione della terapia, i pazienti che non avevano sviluppato diabete sono stati riesaminati con cadenza annuale, fino a 3 anni dopo la sospensione del trattamento. In realtà, nel DPP non è stato osservato un effetto "protettivo" persistente oltre la sospensione del farmaco, come invece era stato documentato nello studio TRIPOD. Infatti, l'incidenza di nuovi casi di diabete è stata la stessa nei soggetti che avevano precedentemente assunto il troglitazone rispetto a coloro che erano stati assegnati al

placebo. D'altra parte, però, non si è osservato neanche un effetto di "rimbalzo" nella comparsa di nuovi casi di diabete, cioè un aumento dell'incidenza della malattia rispetto al gruppo di controllo subito dopo la sospensione della terapia, come invece è stato dimostrato nel caso della metformina (DPP) e dell'acarbiosio (STOP-NIDDM).

Quesiti aperti. Gli studi analizzati precedentemente hanno dimostrato una riduzione dell'incidenza di diabete variabile tra il 25% e il 75% in soggetti a rischio per la malattia trattati con ipoglicemizzanti orali. Uno dei problemi fondamentali nella valutazione della reale efficacia e applicabilità di questi studi è definire se l'effetto osservato è semplicemente legato alla riduzione della glicemia, e dunque limitato al periodo di assunzione del farmaco, o se dipende dall'interferenza con i meccanismi biologici responsabili della malattia. In realtà, gli studi descritti non avevano quale obiettivo quello di verificare il raggiungimento di livelli stabili di glicemia e/o di preservare la funzione β -cellulare, ma di ridurre la frazione di pazienti con livelli moderatamente elevati di glucosio (pazienti con IGT o IFG) che si trovano in prossimità dei livelli-soglia per la diagnosi di diabete. In effetti, le osservazioni sull'incidenza di diabete dopo la sospensione della terapia ipoglicemizzante suggeriscono che la metformina e l'acarbiosio agiscono prevalentemente riducendo i livelli di glicemia, mentre il troglitazone potrebbe essere in grado di modulare in maniera positiva e persistente l'insulino-resistenza e la funzione secretoria β -cellulare, modificando di fatto il processo patogenetico che conduce al diabete tipo 2.

Gli studi descritti sono stati condotti per periodi di tempo che sono estremamente brevi rispetto agli anni richiesti per lo sviluppo naturale del diabete tipo 2. Studi di breve durata possono dimostrare una reale prevenzione della malattia diabetica solo se in grado di determinare un attivo intervento di stabilizzazione dei livelli di glicemia in alcuni o in tutti i soggetti. Interventi che abbassano i livelli di glucosio acutamente, o che rallentano piuttosto che arrestare l'incremento dei livelli di glucosio, ritardano piuttosto che prevenire la malattia diabetica, sicché è possibile che gli individui trattati svilupperanno comunque la malattia perché i loro livelli di glicemia continueranno a salire. Tuttavia, va considerato che anche un semplice ritardo dell'insorgenza del diabete può esse-

re desiderabile in una prospettiva socio-sanitaria, perché spostare di un anno o due l'innalzamento della glicemia diagnostico per diabete può comportare comunque un beneficio per il paziente, ritardando l'epoca di sviluppo delle complicanze microangiopatiche del diabete.

Il disegno sperimentale di nuovi *trials* sulla prevenzione del diabete tipo 2 deve tener conto delle nuove acquisizioni sulla patogenesi della malattia, che è il risultato di una progressiva perdita della funzione β -cellulare con conseguente progressiva iperglicemia. I risultati, idealmente, dovrebbero quindi includere misurazioni della funzione β -cellulare in relazione all'insulino-resistenza, cercando di verificarne la stabilità nel tempo. Ovviamente, la verifica dell'efficacia del farmaco dovrebbe essere effettuata anche dopo un significativo periodo di *wash-out*. Infine, il *follow-up* dovrebbe essere prolungato, per dimostrare un eventuale impatto sulle complicanze croniche del diabete e sui fattori di rischio cardiovascolari. A quest'ultimo proposito, va ricordato che una recente sottoanalisi del DPP ha dimostrato che la prevenzione del diabete tipo 2 in soggetti con IGT attraverso l'intervento sullo stile di vita è in grado di ridurre anche i casi di ipertensione arteriosa e i livelli di trigliceridi e di LDL piccole e dense, effetti che non si osservano con l'impiego di metformina.

Intervento farmacologico con altri farmaci (orlistat, statine, fibrati, anti-ipertensivi)

Orlistat. Buona parte dei soggetti reclutati nei *trial* di intervento ricordati, come il DPS e il DPP, erano in sovrappeso o obesi, e l'effetto di prevenzione del diabete appariva associato alla perdita di peso. Queste osservazioni suggeriscono la possibilità di arginare la progressione verso il diabete tipo 2 agendo sull'eccesso ponderale: infatti il dimagrimento si accompagna ad una diminuzione del grasso viscerale e quindi dei livelli circolanti di FFA. Inoltre, l'impiego di farmaci attivi sia sul calo ponderale che sull'iperlipemia cronica associata all'obesità può contribuire a rallentare la progressione dell'intolleranza glucidica. L'orlistat è un farmaco anti-obesità che, inibendo le lipasi intestinali, riduce fino al 30% l'assorbimento dei lipidi alimentari. Numerose sono le evidenze della sua efficacia a breve e lungo termine (4 anni) sul calo ponderale, con effetti positivi anche sulla riduzione dei livelli pressori, il miglioramento del quadro lipidico, dell'insulino-resistenza e della tolleranza

glucidica. A questo proposito, è interessante ricordare un'analisi retrospettiva dei risultati di 3 studi multi-centrici (39 centri statunitensi ed europei) in doppio cieco con orlistat contro placebo sulla prevenzione del diabete tipo 2 in soggetti obesi (24). È infatti emersa una progressione verso il diabete del 6.6% vs. 11% nei pazienti con normale tolleranza glucidica e del 3% vs. 7.6% nei pazienti con IGT; inoltre, la normalizzazione dei livelli glicemici è avvenuta nel 71.6% dei soggetti con IGT in trattamento con orlistat rispetto al 49.1% che assumeva placebo. Un altro importante studio di trattamento è lo XENDOS (*XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects*) (25), in cui si è evidenziata una riduzione complessiva del 37% del rischio per diabete dopo 4 anni di terapia con orlistat, che nei soggetti con IGT ha raggiunto il 45%. Gli effetti positivi di orlistat sulla glicemia sono stati confermati successivamente anche dai dati dello studio XXL (*Xenical ExtraLarge study*) (26), condotto in oltre 15000 pazienti obesi con e senza diabete tipo 2, da cui è emersa una riduzione complessiva della glicemia a digiuno del 7.5%, in particolare del 5.1% nel gruppo dei non diabetici e del 15.0% nel gruppo dei diabetici.

Statine. La pravastatina nello studio WOSCOPS (*West Of Scotland COronary Prevention Study*) (27) ha dimostrato di ridurre l'incidenza di diabete tipo 2 del 30%, suggerendo un importante effetto pleiotropico: si è ipotizzato che l'effetto sul metabolismo glucidico possa essere legato alla significativa riduzione dei trigliceridi circolanti (-12%) rispetto ai controlli; in alternativa, la pravastatina potrebbe ridurre le citochine infiammatorie (IL-6, TNF- α) coinvolte direttamente nella genesi dell'insulino-resistenza. Altra ipotesi evocata è il miglioramento della funzione endoteliale con incremento della perfusione muscolare ed adiposa ed aumento dell'*uptake* e dell'utilizzo di glucosio. L'effetto insulino-sensibilizzante associato alla terapia con pravastatina è emerso anche in un altro studio (28), nel quale dopo trattamento è risultata una riduzione dell'indice HOMA, un indice surrogato di insulino-resistenza, da 4.48 a 2.03, della glicemia a digiuno da 112 a 93 mg/dl, della glicemia post-prandiale da 148 a 123 mg/dl e della insulinemia a digiuno da 16 a 8.9 μ U/ml. Peraltro, altri studi con statine non hanno confermato quanto osservato nello studio WOSCOPS: è il caso degli studi HPS con simvastatina (29), ASCOT-LLA con atorvastatina (30) e LIPID ancora con la stessa pravastatina (31), in cui gli effetti

sulla prevenzione del diabete tipo 2 non sono stati evidenziati. Pertanto, l'efficacia della terapia con statine nel prevenire l'insorgenza del diabete tipo 2 nei soggetti a rischio è tutta da dimostrare.

Fibrati. Già negli anni '80 l'uso dei fibrati veniva guardato con interesse per il trattamento dei pazienti dislipidemicici con alterata tolleranza glucidica, essendo stato evidenziato un effetto benefico del clofibrato sulla sensibilità insulinica (32). Successivamente, anche per il bezafibrato è stato dimostrato un miglioramento della tolleranza glucidica in soggetti dislipidemicici con IGT, con riduzione significativa dei livelli di FFA e della resistenza insulinica (33), diminuzione dell'incidenza di nuovi casi di diabete dal 54% al 42% e rallentamento nella progressione dell'intolleranza glucidica (34).

Farmaci anti-ipertensivi. I pazienti con diabete di tipo 2 sono ipertesi con una frequenza maggiore rispetto alla popolazione non diabetica (35). Allo stesso modo, è stato evidenziato come soggetti con resistenza insulinica, sindrome metabolica o alterazione del metabolismo glicidico sono a maggior rischio di essere ipertesi e di sviluppare malattie cardiovascolari. L'utilizzo su larga scala di farmaci anti-ipertensivi nella popolazione diabetica ha favorito già anni fa la ricerca sulla eventuale influenza che essi potessero avere sul metabolismo glicidico. Diversamente da quanto riferibile ai diuretici e ai β -bloccanti non selettivi, che anche in studi di popolazione molto ampi hanno confermato un modesto effetto peggiorativo sull'equilibrio glucidico, i principi attivi entrati nell'uso in anni più recenti hanno invece mostrato un effetto praticamente nullo o addirittura lievemente migliorativo sul compenso metabolico (calcio-antagonisti, ACE-inibitori, inibitori AT-II).

Tra gli oltre 200 studi riportati in letteratura nei quali è stato considerato un eventuale effetto protettivo di farmaci anti-ipertensivi sulla incidenza di nuovi casi di diabete, solamente 14 rispondono ai criteri di inclusione in metanalisi come *trials* randomizzati e controllati, anche se nessuno di essi aveva la incidenza del diabete come end-point primario (36). Le conclusioni che si possono trarre è che in generale l'impatto del trattamento anti-ipertensivo sul rischio di sviluppare il diabete in soggetti predisposti è abbastanza neutro con tendenza al peggioramento se si utilizzano diuretici e β -bloccanti e neutro o moderatamente favorevole se si utilizzano ACE-inibitori, bloccanti dei recettori

AT-II o calcio-antagonisti. I risultati di questi *trials* clinici ci hanno anche insegnato come significative riduzioni del rischio di sviluppo di diabete osservate nel caso di farmaci studiati vs. placebo (v. la riduzione del rischio del 34% ottenuto con il ramipril nello studio HOPE) o vs. altri farmaci di cui si sospetta un effetto tendenzialmente negativo (v. la riduzione del 30% ottenuta con il lisinopril vs. clortalidone dello studio ALLHAT), possono modificarsi significativamente se per raggiungere determinati *target* pressori si aggiungono in seconda linea ad es. diuretici, β -bloccanti o calcio-antagonisti. D'altra parte, va ricordato che le classi di farmaci che possono potenzialmente favorire la comparsa di nuovi casi di diabete tipo 2 nei soggetti predisposti, e cioè diuretici e β -bloccanti, si sono dimostrati molto efficaci nel proteggere il soggetto iperteso dalla comparsa di eventi cardio-vascolari maggiori. Tale efficacia è risultata anche in alcuni casi superiore a quella di farmaci quali ACE-inibitori e AT-II bloccanti (37, 38).

Il meccanismo, più o meno ben caratterizzato, attraverso cui queste varie classi di farmaci interferiscono con il metabolismo glucidico è piuttosto variegato: nel caso dei diuretici, la riduzione della sensibilità periferica all'insulina e la deplezione del *pool* di potassio dell'organismo; nel caso dei β -bloccanti non selettivi l'inibizione della secrezione β -cellulare; nel caso dei farmaci che inibiscono il SRA e dei bloccanti dei recettori dell'angiotensina II, il miglioramento della sensibilità periferica all'insulina, prevalentemente a livello del muscolo, forse anche per un miglioramento del flusso ematico, e la promozione del reclutamento e della differenziazione degli adipociti, con riduzione delle concentrazioni plasmatiche di acidi grassi liberi.

Va comunque ricordato che gli studi menzionati presentano alcune limitazioni metodologiche che non consentono di trarre conclusioni definitive sulla efficacia dei vari farmaci anti-ipertensivi nel prevenire la comparsa di diabete tipo 2 (mancanza della comparsa del diabete tra gli *end-point* primari dello studio, varia prevalenza di soggetti a rischio di sviluppare diabete al momento dell'arruolamento, assenza di standardizzazione della dose di farmaco utilizzata, comparsa di nuovi casi di diabete riportata anamnesticamente dal paziente o dal medico curante, ecc.). Pertanto, al momento attuale, non vi sono dati sufficientemente convincenti che dimostrino chiaramente che l'uso di alcune classi di farmaci anti-ipertensivi è utile per prevenire la comparsa di diabete tipo 2 nei soggetti a rischio.

Tabella 7 Effetto dei farmaci anti-ipertensivi sullo sviluppo di diabete tipo 2 in studi randomizzati e controllati vs. placebo

Studio	Numero e caratteristiche pazienti	Farmaco	Effetto su incidenza diabete tipo 2
CHARM	5434, con scompenso cardiaco	Candesartan	-22%
EWPHE	840, con ipertensione	Triamterene + Idroclorotiazide ± Metildopa	+50%
HOPE	5720, ad elevato rischio CV	Ramipril	-34%
SCOPE	4342, con ipertensione (70-89 anni)	Candesartan	-19%
SHEP	4153, con ipertensione sistolica	Clortalidone + Atenololo	+20%
SOLVD (Canada)	311, con disfunzione ventricolare sin	Enalapril	-74%

Tabella 8 Studi randomizzati e controllati di confronto fra diversi farmaci anti-ipertensivi

Studio	Numero e caratteristiche pazienti	Farmaco	Effetto su incidenza diabete tipo 2
ALLHAT	14816, ad elevato rischio CV	Amlodipina vs Clortalidone	-20%
		Lisinopril vs Clortalidone	-30%
ALPINE	392, con ipertensione	Candesartan ± Felodipina vs Idroclorotiazide ± Atenololo	-87%
CAPP	10413, con ipertensione	Captopril vs Beta-bloccanti/ Tiazidici	-14%
HAPPY	6569, con ipertensione (40-64 anni)	Tiazidici vs Beta-bloccanti	-12%
INSIGHT	5019, con ipertensione e 1 fattore di rischio CV	Nifedipina vs Idroclorotiazide/ Amiloride	-23%
LIFE	7998, con ipertrofia ventricolare sin	Losartan vs Atenololo	-25%
NORDIL	10154, con ipertensione (50-69 anni)	Diltiazem vs Diuretici	-13%
STOP-2	5893, con ipertensione (70-84 anni)	ACE-inibitori vs Diuretici/ Beta-bloccanti	-4%
		Calcio-antagonisti vs Diuretici/ Beta-bloccanti	-3%
		ACE-inibitori vs Calcio-antagonisti	-4%
VALUE	15245, con ipertensione (>50 anni)	Valsartan vs Amlodipina	+4%

Come possiamo mettere in pratica tali conoscenze?

Per la comunità. Esiste una necessità urgente di disporre di programmi nazionali di prevenzione per combattere l'obesità, il diabete e le comorbidità associate. Pur disponendo di programmi per una sana alimentazione ed una regolare attività fisica, essi non sembrano aver raggiunto un'ampia diffusione nella comunità. È auspicabile che le recenti linee di indirizzo del Ministero della Salute trovino implementazione coordinata per facilitare l'attività fisica e ridurre l'assunzione calorica, a partire dalle scuole di primo livello. Andrebbero valutate anche azioni che vanno dalla più ampia disponibilità di piste cliclabili e aree più sicure per il gioco dei bambini, alla riduzione dei premi assicurativi per i partecipanti a programmi di attività fisica o *screening*. Nel settore della nutrizione, si dovrebbe puntare dall'etichettamento più puntuale degli alimenti, alla riduzione del carico di messaggi che pubblicizzano alimenti destinati all'infanzia, così come a forme di disincentivazione (anche fiscali) nei confronti del consumo di prodotti ricchi di grassi (soprattutto saturi).

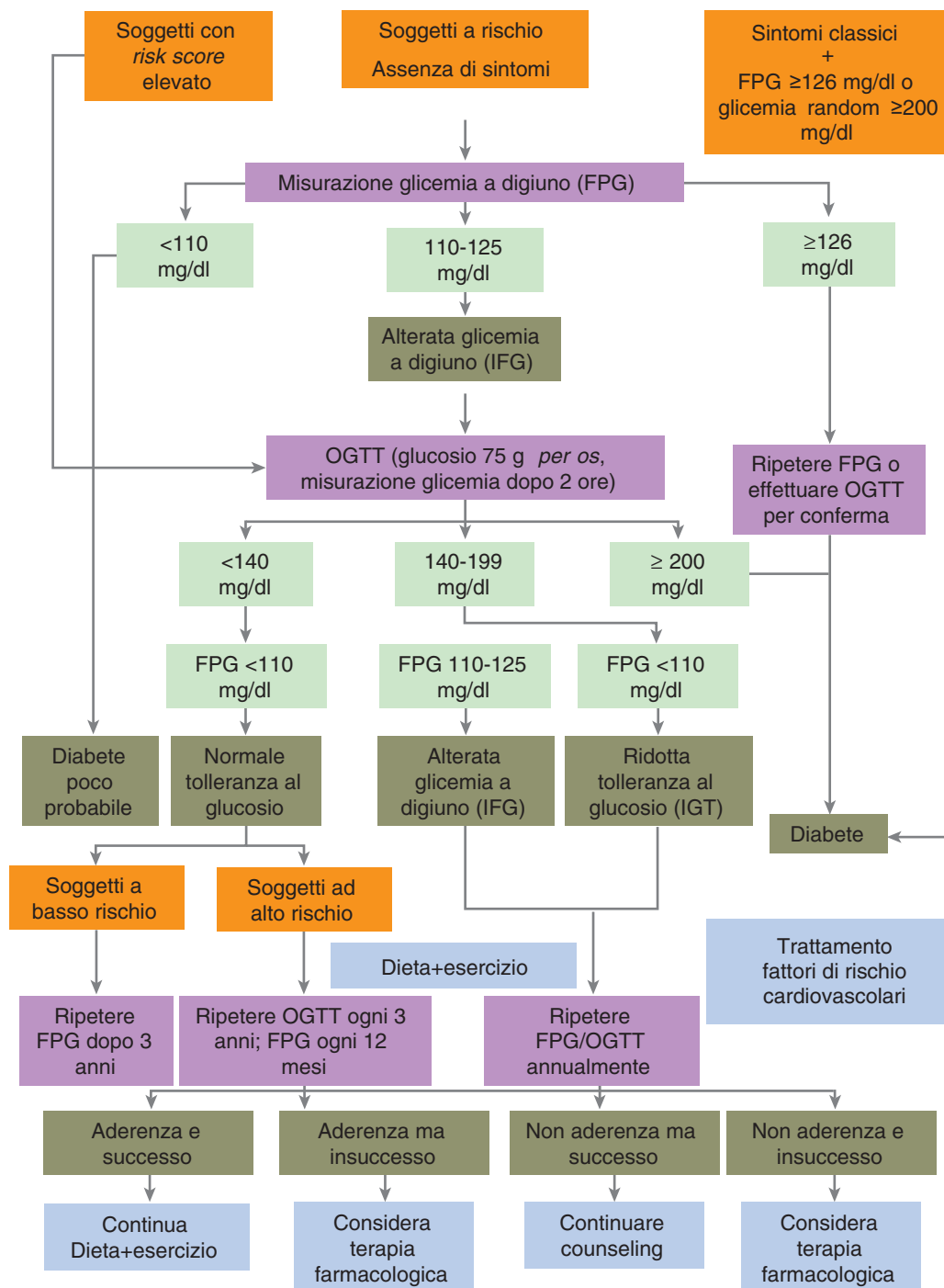
Per i soggetti a rischio. Diverse categorie di soggetti presentano un sostanziale aumento del rischio di diabete tipo 2. Innanzitutto, occorre indirizzare verso lo *screening* e la prevenzione i familiari di soggetti con diabete tipo 2, basandosi sulla disponibilità di registri di malattia. I programmi di *follow-up* devono coinvolgere anche le donne con pregresso diabete gestazionale, gli individui con pregressa iperglicemia a digiuno o con IGT, così come i soggetti obesi. Gli individui appartenenti a determinati gruppi etnici dovrebbero ricevere adeguate informazioni sul rischio di sviluppare il diabete.

Per i singoli individui. I medici di medicina generale, gli specialisti in diabetologia, i servizi di diabetologia territoriali ed ospedalieri, dovrebbero individuare i soggetti ad alto rischio mediante strategie condivise (una possibile *flow-chart* è illustrata nella Figura 4). I medici di medicina generale, in particolare, possono svolgere un ruolo fondamentale, dal momento che dispongono di tutta una serie di informazioni (cliniche e biochimiche) utile per individuare i soggetti a rischio. Tali informazioni potrebbero essere raccolte in banche dati accessibili e fruibili da parte degli operatori coinvolti nel sistema di prevenzione. Rendere consapevoli i singoli soggetti della propria condizione di rischio può rappresentare lo stimolo di cui hanno bisogno per mettere in atto con maggiore efficacia le misure di prevenzione.

Conclusioni

Per il medico che abbia in cura pazienti ad alto rischio di sviluppare il diabete, è utile tener presente che programmi comportamentali con l'obiettivo di ottenere una modesta perdita di peso e un aumento dell'attività fisica possono rallentare lo sviluppo del diabete. Le evidenze scientifiche in nostro possesso indicano che questi interventi sullo stile di vita, peraltro scevri da effetti collaterali, sono da considerarsi come raccomandazioni di grado elevato (grado A) e pertanto da attuare in prima istanza utilizzando le strategie più idonee. Pertanto, la dieta e l'esercizio fisico restano il primo passo nel trattamento di pazienti ad alto rischio (per esempio, pazienti con IGT e/o IFG). I pazienti i cui livelli di glucosio non aumentano durante un dato intervento sullo stile di vita hanno raggiunto il fine della prevenzione del diabete, ovvero la stabilità. I pazienti le cui glicemie invece aumentano nonostante il programma di intervento sullo stile di vita non stanno rispondendo in maniera adeguata all'intervento. In questi casi occorrerebbe prendere in considerazione la possibilità di una terapia farmacologica. Basandosi sui dati disponibili, la metformina e l'acarbiosio possono ritardare l'insorgenza del diabete ma probabilmente non la prevenono. Il troglitazone si è dimostrato capace di prevenire il diabete attraverso un meccanismo che probabilmente si applica anche agli altri glitazoni, anche se dati sperimentali in questo senso non sono ancora disponibili. Il momento ideale in cui somministrare la terapia farmacologica è ancora da determinare. Ad ogni modo, basandosi sulla natura progressiva del deficit β -cellulare nel diabete tipo 2, sembrerebbe opportuno iniziare la terapia farmacologica il più precocemente possibile. Non esistono invece indicazioni solide sull'uso di altre classi di farmaci per la prevenzione del diabete tipo 2. In attesa degli studi su larga scala, è ragionevole pensare che sia importante affiancare nei soggetti a rischio la gestione dell'eccesso ponderale e un adeguato trattamento degli altri fattori di rischio, quali l'ipertensione arteriosa e le alterazioni del quadro lipidico. Infine, la valutazione sull'efficacia della prevenzione farmacologica del diabete tipo 2 non può prescindere dalla definizione precisa, che non è ancora disponibile, del rapporto costo-beneficio a livello individuale e socio-sanitario, e dell'entità degli eventi avversi di terapie che verosimilmente devono essere assunte a tempo indefinito.

Figura 4 Proposta di una possibile flow-chart per lo screening e la gestione terapeutica dei soggetti a rischio di diabete tipo 2



Il risk score elevato individua soggetti con più fattori di rischio contemporaneamente presenti (es. familiarità di primo grado con obesità e/o ipertensione arteriosa).

Bibliografia

- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 27:1047-1053, 2004.
- Gerich JE: The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. *Endocr Rev*. 19:491-503, 1998.
- Giorgino F, Laviola L, Leonardini A: Pathophysiology of type 2 diabetes: rationale for different oral antidiabetic treatment strategies. *Diabetes Res Clin Pract*. 68(Suppl. 1):S22-S29, 2005.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M: Prevention of type 2 diabetes by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 344:1343-1350, 2001.
- The Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 346:393-403, 2002.
- Padwal R, Majumdar SR, Johnson JA, Varney J, McAlister FA: A systematic review of drug therapy to delay or prevent type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 28:736-44, 2005.
- Satterfield DW, Murphy D, Essien JD et al. Community-based lifestyle interventions to prevent type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26:2643-2652, 2003.
- ADA Position Statement: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 28:S4-S36, 2005.
- Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic. The IDF consensus workshop. *Diabetes Care*. 27:1798-1811, 2004.
- Lindstrom J, Tuomilehto J: The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*. 26:725-731, 2003.
- Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Speizer FE, Manson JE: Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *JAMA*. 282:1433-1439, 1999.
- Lynch J, Helmrich SP, Lakka TA, Kaplan GA, Cohen RD, Salonen R, and Salonen JT: Moderately intense physical activities and high levels of cardiorespiratory fitness reduce the risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in middle-aged men. *Arch Intern Med*. 156:1307-1314, 1996.
- Eriksson KF and Lindgarde F: Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmo feasibility study. *Diabetologia*. 34:891-898, 1991.
- Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, and Howard BV. 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.
- Raccomandazioni nutrizionali basate sull'evidenza per la terapia e la prevenzione del diabete mellito. *Il Diabete*, 17(3):173-196, 2005.
- The Diabetes Prevention Program Research Group: Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes*. 54:1150-1156, 2005.
- The Diabetes Prevention Program Research Group: Effects of withdrawal from metformin on the development of diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*. 26:977-980, 2003.
- Baron AD: Postprandial hyperglycaemia and alpha-glucosidase inhibitors. *Diabetes Res Clin Pract*. 40:S51-S55, 1998.
- Chiasson JL, Josse RG, Leiter LA, Mihic M, Nathan DM, Palmason C, Cohen RM, Wolever TM: The effect of acarbose on insulin sensitivity in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 19:1190-1193, 1996.
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group: Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA*. 290:486-494, 2003.
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M: Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet*. 359:2072-2077, 2002.
- Yki-Jarvinen H: Thiazolidinediones. *N Engl J Med*. 351:1106-1118, 2004.
- Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, Ochoa C, Tan S, Berkowitz K, Hodis HN, Azen SP: Preservation of pancreatic B-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes*. 51:2796-2803, 2002.
- Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, Lucas CP, Boldrin MN, Rissanen A, Wilding JP, Sjostrom L. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med*. 160:1321-1326, 2000.
- Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study. a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 27:155-161, 2004.
- Wirth A. Reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: The XXL--Primary Health Care Trial. *Diabetes Obes Metab*. 7:21-27, 2005.
- Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, Isles C, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ, Shepherd J, Gaw A. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 103:357-362, 2001.
- Guclu F, Ozmen B, Hekimsoy Z, Kirmaz C. Effects of a statin group drug, pravastatin, on the insulin resistance in patients with metabolic syndrome. *Biomed Pharmacother*. 58:614-618, 2004.
- Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 361:2005-2016, 2003.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicen-

- tre randomised controlled trial. *Lancet*. 361:1149-1158, 2003.
31. Keech A, Colquhoun D, Best J, Kirby A, Simes RJ, Hunt D, Hague W, Beller E, Arulchelvam M, Baker J, Tonkin A; LIPID Study Group. Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose: results from the LIPID trial. *Diabetes Care*. 26:2713-2721, 2003.
 32. Ratzmann ML, Rjasanowski I, Bruns W, Ratzmann KP. Effects of clofibrate therapy on glucose tolerance, insulin secretion and serum lipids in subjects with hyperlipoproteinemia and impaired glucose tolerance. A follow-up study over a five-year period. *Exp Clin Endocrinol*. 82:216-221, 1983.
 33. Inoue I, Takahashi K, Katayama S, Akabane S, Negishi K, Suzuki M, Ishii J, Kawazu S. Improvement of glucose tolerance by bezafibrate in non-obese patients with hyperlipidemia and impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract*. 25:199-205, 1994.
 34. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, Schwammenthal E, Adler Y, Goldenberg I, Leor J, Boyko V, Mandelzweig L, Behar S. Peroxisome proliferator-activated receptor ligand bezafibrate for prevention of type 2 diabetes mellitus in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 109:2197-2202, 2004.
 35. Jarrett RJ, Fitzgerald AP: Non-insulin-dependent diabetes mellitus, glucose intolerance, blood pressure, hypertension, and anti-hypertensive drugs. *Diabet Med*. 11:646-649, 1994.
 36. Padwal R, Laupacis A: Antihypertensive therapy and incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 27:247-255, 2004.
 37. Heidenreich PA, Lee TT, Massie BM: Effect of beta-blockade on mortality in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 30:27-34, 1997.
 38. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J: Beta-blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 318:1730-1737, 1999.

Contributi

Gerardo Corigliano

*Centro di Diabetologia AID Torrette di Mercogliano (NA),
Divisione di Cardiologia con UTIC Ospedale Loreto Mare,
ASL Napoli (NA)*

Carlo Coscelli

*U.O. di Medicina Interna e Malattie Metaboliche,
Az Ospedaliera di Parma (PR)*

Pierpaolo De Feo

DIMI - IMISEM Università di Perugia, Policlino Monteluca (PG)

Riccardo Giorgino

*Istituto di Clinica Medica, Endocrinologia e Malattie Metaboliche,
Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti d'Organo,
Università degli studi di Bari (BA)*

Carlo Giorda

U.O. Malattie Metaboliche e Diabetologia- ASL 8 Chieri (TO)

Angela Rivellese

Dip. di Medicina Clinica e Sperimentale, Università Federico II (NA)

Carlo Rotella

*Divisione Universitaria di Endocrinologia e malattie Metaboliche,
Università degli Studi di Firenze (FI)*

Olga Vaccaro

*Dipartimento di Medicina Interna e Malattie Dismetaboliche,
Università Federico II (NA)*

Gruppo di Studio SID

"Prevenzione del Diabete tipo 2"

Coordinatore

Prof. Francesco Giorgino

*Medicina Interna, Endocrinologia e Malattie Metaboliche,
Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi,
Università degli Studi di Bari*

P.zza G. Cesare, 11 - 70100 Bari (BA)

Tel: 080.5478689 - Fax: 080.5478689

Comitato

Dott. Andrea Caumo, Milano (MI)

Prof. Roberto Miccoli, Pisa (PI)

Prof. Gabriele Perriello, Perugia (PG)

Dott.ssa Angela Rivellese, Napoli (NA)

Prof. Paolo Sbraccia, Roma (RM)

Prof. Vincenzo Trischitta, Roma (RM)

Diabete Italia (Gruppo Operativo)

Prof. Domenico Cucinotta, Messina (ME)

Dott.ssa Simona Frontoni, Roma (RM)

Prof. Francesco Giorgino, Bari (BA)

