

Prevenzione del diabete mellito tipo 2

Stefano Del Prato¹, Giorgio Sesti², Maurizio Averna³, Pierpaolo De Feo⁴, Eleuterio Ferrannini⁵, Andrea Giaccari⁶, Francesco Giorgino⁷, Roberto Miccoli⁸, Angela A. Rivellese⁹, Paolo Sbraccia¹⁰, Anna Solini¹¹, Vincenzo Trischitta¹²

¹Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Università degli Studi di Pisa - ²Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi «Magna Græcia» di Catanzaro - ³Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica; DIMIS, Università degli Studi di Palermo - ⁴Dipartimento Medicina Interna, Centro Universitario Ricerca Interdipartimentale Attività Motoria (C.U.R.I.A.MO.), Università degli Studi di Perugia - ⁵Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Pisa, Unità di Metabolismo e Nutrizione dell'Istituto di Fisiologia Clinica del C.N.R., Pisa - ⁶Divisione di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Policlinico Gemelli; Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma - ⁷Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi di Bari Aldo Moro - ⁸Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Università degli Studi di Pisa - ⁹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Napoli «Federico II» - ¹⁰Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Roma «Tor Vergata» - ¹¹Dipartimento Medicina Interna; Sez. Medicina III, Università degli Studi di Pisa - ¹²Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi di Roma «La Sapienza», Laboratorio di Ricerca di Diabetologia ed Endocrinologia IRCCS «Casa Sollievo della Sofferenza», San Giovanni Rotondo

Il diabete tipo 2 (DMT2) è una malattia con crescente diffusione a livello globale e le stime riferite all'Europa indicano che nella fascia di età compresa tra 20-79 anni i casi di DMT2 passeranno dagli attuali 55 milioni ai 60 milioni nel 2030. A questo vanno aggiunti il peso enorme della malattia in termini di complicanze croniche e, di conseguenza, i costi individuali e sociali. I costi diretti, che costituiscono il 30% dei costi totali per la società, ammontano a circa 70 miliardi di euro/anno (1). Documenti del *World*

Economic Forum del 2009, ripresi dall'*International Diabetes Federation* (2), affermano che tra le problematiche sociali l'aumento di diffusione delle malattie croniche, come il DMT2, rappresenta un evento caratterizzato sia da una elevata probabilità sia da una elevata severità.

Il DMT2 è una malattia multifattoriale dovuta a cause molteplici che dipendono dall'interazione tra fattori genetici e ambientali. Se appare ampiamente dimostrato che i fattori genetici svolgono un ruolo importante nello sviluppo del DMT2, i fattori ambientali e quelli associati allo stile di vita sono quelli maggiormente implicati nell'aumento di prevalenza della malattia registrato nelle ultime decadi. Infatti, numerosi studi clinici controllati hanno mostrato che il DMT2 può essere prevenuto attraverso misure in grado di apportare modificazioni modeste della dieta e dell'attività fisica (3). Inoltre, diversi studi di intervento farmacologico (4-7) hanno dimostrato che, grazie all'uso di farmaci ipoglicemizzanti, è possibile ridurre del 25-60% il numero di soggetti che sviluppa il diabete, almeno durante i 3-6 anni di durata degli studi.

Oltre alla prevenzione primaria del DMT2, due sono le misure che potrebbero diminuire l'impatto globale della malattia: la precocità degli interventi nei pazien-

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.accmec.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.accmec.org>

ti di nuova diagnosi e lo *screening* dei soggetti asintomatici e di quelli a rischio.

Lo screening del diabete: metodologie per l'identificazione dei soggetti a rischio

Messaggi chiave

- Lo screening del diabete tipo 2 soddisfa la maggior parte dei criteri generali per l'applicazione di tale procedura.
- Lo screening è raccomandato in maniera sistematica in tutti i soggetti a rischio elevato di diabete asintomatico (obesi, storia familiare, pregressa malattia cardiovascolare, alterata glicemia a digiuno - IFG/alterata tolleranza al glucosio - IGT, ecc.) e in modo opportunistico in tutta la popolazione.
- Sono disponibili diversi sistemi a punteggio o algoritmi per identificare i soggetti a rischio, ma la loro performance deve essere verificata nella popolazione in cui vengono applicati.
- Negli studi di comunità si può prevedere una strategia in cui all'uso iniziale di sistemi di valutazione del rischio di diabete e pre-diabete (1^a fase) segue la misura della glicemia (a digiuno e preferibilmente dopo carico orale di glucosio - OGTT) (2^a fase). La performance della misura (isolata) di emoglobina glicata (HbA_{1c}) per la diagnosi di diabete e pre-diabete non è ottimale.
- Il rapporto costo/efficacia dello screening del diabete, che non prevede interventi per i soggetti IGT, appare non del tutto soddisfacente.

La messa a punto di programmi di *screening* del DMT2 è giustificata nella misura in cui la malattia costituisca un importante problema socio-sanitario, presenti un elevato tasso di prevalenza, sia caratterizzata da un periodo asintomatico sufficientemente lungo e gli interventi disponibili comportino un dimostrato beneficio in termini di *outcomes* clinici. Tali procedure, inoltre, devono essere sicure, accettabili e avere sensibilità e specificità adeguate. In assenza di informazioni definitive sull'utilità dello *screening* per ridurre la mortalità e morbilità associate al DMT2, sembra più opportuno riservare tali programmi alla sola popolazione con rischio elevato.

Lo sviluppo del DMT2 è sostenuto da fattori di rischio non modificabili e modificabili (Tabella 1). La correlazione tra fattore(i) di rischio e sviluppo del DMT2 non è mai pari al 100%, ma più elevato è il numero dei fattori di rischio maggiore è la probabilità di manifestare la malattia. Al contrario, la probabilità di sviluppare DMT2 sarà relativamente bassa in un individuo asintomatico senza fattori di rischio.

Metodi di screening

Vari sono i metodi impiegati per lo *screening*. Tra questi:

1. la misurazione della glicemia in individui ad alto rischio (ad es. >40 anni) con lo scopo di valutare la prevalenza del pre-diabete e del DMT2 asintomatico;
2. il ricorso a banche dati, algoritmi, questionari per la stima del rischio di diabete senza indicazioni sulla categoria di alterazione glicemica;
3. l'uso di questionari e sistemi a punteggio per l'identificazione di sottogruppi ad alto rischio nei quali applicare in modo più efficace la misurazione della glicemia. Quest'ultima è anche nota come strategia a due fasi (Figura 1).

Un approccio a fasi successive è stato preso in considerazione in uno studio anglo-danese-olandese sul trattamento intensivo in soggetti sottoposti a *screening* del DMT2 dalla medicina generale (8). Una variante di questa strategia è stata impiegata nello studio IGLOO dove, all'uso di un questionario per la valutazione del rischio, seguiva la misurazione della glicemia a digiuno solo nel gruppo con *score* elevato, per eseguire un OGTT nei soli soggetti con glicemia compresa tra 100 e 126 mg/dL (9).

Per la stima del rischio si possono utilizzare fattori di rischio singoli, multipli, algoritmi specifici o sistemi

Tabella 1 **Fattori di rischio del diabete**

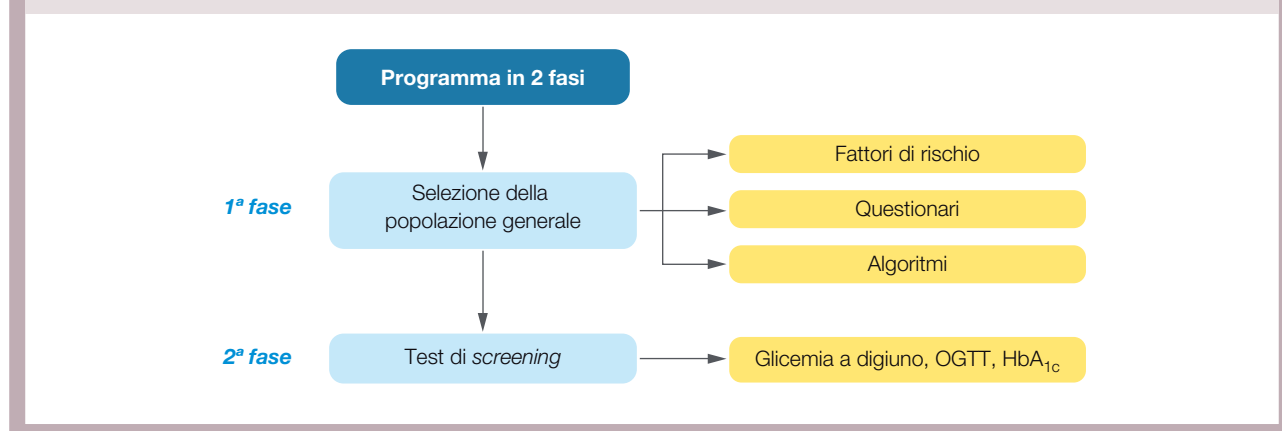
Fattori di rischio non modificabili

- Età
- Storia familiare
- Gruppo etnico
- Storia di diabete gestazionale
- Ovaio policistico

Fattori di rischio modificabili

- Sovrappeso e obesità
- Inattività fisica
- Disturbo dello sviluppo intrauterino/prematurità
- Sindrome metabolica
- Dieta
- Farmaci diabetogeni
- Depressione
- Ambiente obesogeno/diabetogeno
- Basso stato socio-economico

Figura 1 Strategia di screening del diabete in due fasi



a punti. L'età, ad esempio, è uno dei maggiori fattori di rischio del diabete. Lo studio DECODE ha mostrato che la prevalenza del DMT2 aumenta sino all'ottava decade di vita sia negli uomini sia nelle donne, è inferiore al 10% prima di 60 anni e dopo gli 80 anni supera il 20% (10). Nonostante sia stata dimostrata la maggiore prevalenza di DMT2 nei soggetti di età più avanzata, l'eccesso di mortalità tende a ridursi nella popolazione con età maggiore di 65 anni (11). Pertanto, è tra gli individui con età <65 anni che lo *screening* dovrebbe essere implementato. Considerate queste premesse, si può ipotizzare che nella prevenzione del DMT2, così come nella terapia, tanto più tardivo è l'intervento, tanto minore sarà il guadagno ottenuto in termini di aspettativa di vita.

L'identificazione dei soggetti a rischio può anche passare attraverso l'analisi delle banche dati generate dai medici di medicina generale, eventualmente integrate da informazioni aggiuntive raccolte con questionari semplici e corredate dalla registrazione di alcuni parametri clinici (pressione arteriosa, indice di massa corporea (BMI), circonferenza addominale). L'uso di sistemi a punteggio si basa sulla presenza e numero di singoli fattori di rischio. Alcuni di questi questionari impiegano misure non-invasive e, quindi, facilmente applicabili su larga scala. Tali sistemi, inoltre, prevedono l'esecuzione di un test diagnostico, come la glicemia *random* su sangue capillare (12). I questionari permettono di selezionare individui ad alto rischio nei quali attuare misure più specifiche, se non addirittura misure preventive. Il FINDRISK è basato sull'uso di un questionario composto di 8 punti (età, BMI, circonferenza addominale, uso di

anti-ipertensivi, storia di iperglicemia, attività fisica e consumo di frutta e vegetali), necessita di pochi minuti per la sua somministrazione e fornisce una stima del rischio di diabete a 10 anni. Nella popolazione finlandese la sensibilità nell'identificazione del DMT2 non-noto è risultata, con una soglia di 11 punti (*score* massimo: 20), del 66% negli uomini e del 70% nelle donne, con un tasso di falsi negativi pari a 31 e 39%, rispettivamente (13). La *performance* di questo questionario è soddisfacente in varie popolazioni, inclusa quella italiana (9).

Le informazioni cliniche fornite dai questionari offrono una buona predittività, ovvero una buona capacità di individuare soggetti portatori di malattia diabetica o di alterazioni della regolazione glicemica (14–19). Tuttavia, i vari questionari sono stati inizialmente disegnati per una specifica popolazione, cosicché la loro predittività può ridursi se applicati a popolazioni diverse. Le *performances* dei questionari per il rischio di diabete devono, pertanto, essere validate nella popolazione in cui si intenda effettuarli.

Nello studio KORA sono stati confrontati 4 diversi test di *screening* (*Rotterdam Diabetes Study*, *Cambridge Risk Score*, *San Antonio Heart Study* e *Finnish Diabetes Risk Score*), dimostrando che sensibilità, specificità e valori predittivi dei questionari sono inferiori a quanto inizialmente descritto, soprattutto a causa delle variazioni dei fattori di rischio nelle corrispondenti popolazioni (età, BMI, farmaci anti-ipertensivi e fumo) rispetto al campione KORA (20). In ogni caso i questionari hanno un potere predittivo negativo elevato (94–98%) e, come tali, risultano molto specifici soprattutto in caso di esiti negativi.

Una volta verificato il livello di rischio, è necessario fornire al soggetto una stima del rischio individuale, adeguate spiegazioni sui fattori di rischio e sulla necessità di eseguire misure di laboratorio per l'identificazione del DMT2 asintomatico o delle alterazioni della regolazione glicemica. Gli Standard Italiani AMD-SID raccomandano che i programmi di *screening* siano rivolti alle persone ad alto rischio e siano effettuati in occasione di un controllo medico (*screening* opportunistico) (21).

In un individuo considerato a rischio è necessario eseguire misurazioni della glicemia a digiuno e, possibilmente, dopo OGTT. Tali misure permettono di stabilire la diagnosi di DMT2 o di alterazione della regolazione glicemica (AGR). Infatti, i modelli di predizione basati sull'uso combinato di glicemia a digiuno e informazioni cliniche sono superiori rispetto a quelli che impiegano le sole informazioni cliniche. Al contrario, né l'aggiunta di altri bio-marcatore (22), né lo *score* genotipico offrono sostanziali vantaggi in termini di predizione (23).

Test di laboratorio

La misura della glicemia a digiuno (FPG) rappresenta l'esame di riferimento per lo *screening*, ma sono state impiegate anche altre misure correlate con la glicemia, come HbA_{1c}, fruttosamina e glucitolo. L'OGTT può essere necessario per la diagnosi di DMT2 in presenza di normale FPG ed è essenziale per la diagnosi di IGT. La misura della glicemia capillare viene utilizzata poco per l'ampia variabilità e la bassa sensibilità anche se esperienze recenti, pur confermando la sottostima della glicemia capillare, hanno dimostrato una *performance* superiore a quella della HbA_{1c} (24) come test di *screening* per DMT2 e pre-diabete.

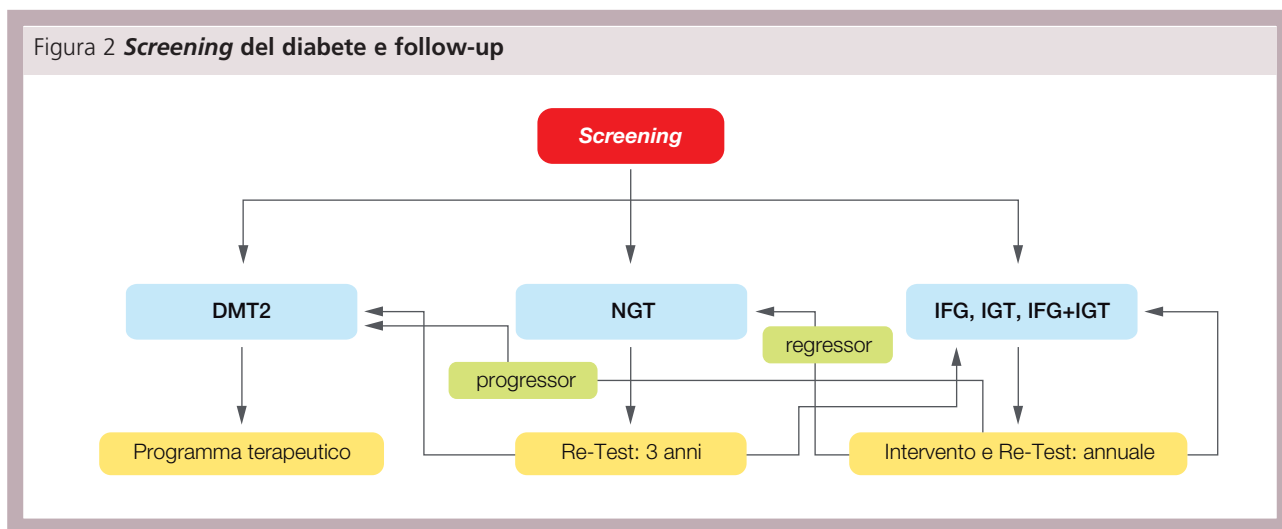
La scelta del test dipende dall'obiettivo che si pone lo *screening*. La FPG offre il vantaggio di una maggiore riproducibilità rispetto all'OGTT, consentendo l'identificazione dei soggetti con DMT2 e IFG, ma non di IGT, una categoria con più spiccato rischio cardiovascolare. Più recentemente è stato proposto l'impiego della HbA_{1c} per lo *screening* e la diagnosi. La HbA_{1c} è caratterizzata da una minore variabilità analitica rispetto alla glicemia, dalla possibilità di rimuovere fattori di errore pre-analitici e da una maggiore riproducibilità (<2% rispetto a 12-15% di FPG), oltre a riflettere meglio la glicemia di lunga durata. D'altra parte è opportuno ricordare alcuni potenziali svantaggi,

come l'interferenza delle emoglobinopatie, della carenza di ferro, del *turnover* eritrocitario e delle influenze etniche (25). Come test di *screening* l'HbA_{1c} mostra una buona *performance* nel riconoscimento dei soggetti con DMT2, mentre appare meno efficace nell'individuare il pre-diabete. Rispetto all'OGTT, l'HbA_{1c} identifica una maggiore percentuale di soggetti con normale tolleranza glicemica e una minore percentuale di soggetti con diabete o pre-diabete (26). Nella popolazione italiana dello studio GENFIEV la concordanza di HbA_{1c} e OGTT è pari a 86, 32 e 43% per normale tolleranza glucidica, pre-diabete e diabete, rispettivamente (*Miccoli R, comunicazione personale*). La *performance* della HbA_{1c} migliora quando si impiegano criteri più stringenti per la diagnosi (≥ 126 mg/dL in due occasioni separate). Sia HbA_{1c} sia FPG sono buoni predittori di DMT2, anche se il rischio a 10 anni è pari a 88 e 55% nei soggetti con FPG ≥ 126 mg/dL e HbA_{1c} $\geq 6,5\%$, rispetto a quelli con FPG ≥ 126 mg/dL e HbA_{1c} compresa tra 5,7 e <6,5% (27), suggerendo un duplice ruolo di questi test nella predizione del DMT2. Infine, le strategie di *screening* dipendono anche dal contesto e dalle risorse disponibili (Figura 2).

Follow-up

Un efficace piano di *screening* deve prevedere, oltre alla definizione di un programma terapeutico per gli individui con DMT2 di nuova diagnosi, la messa a punto di un follow-up dei soggetti inclusi in tale programma. I soggetti risultati normali dovranno essere rivalutati dopo 3 anni, mentre quelli con IFG/IGT devono essere inseriti in programmi di intervento sullo stile di vita e richiamati con intervallo almeno annuale.

La principale limitazione dei programmi di *screening* riguarda l'incertezza sulla loro reale efficacia (28, 29). Tale valutazione è stata effettuata mediante studi di simulazione. Un recente studio ha confrontato quattro differenti strategie di *screening* (*screening* del DMT2, *screening* del DMT2 e IGT con intervento sullo stile di vita nei soggetti IGT oppure con intervento farmacologico negli stessi soggetti, nessuno *screening*), arrivando alla conclusione che lo *screening* di DMT2 e IGT, se associato a un appropriato intervento di prevenzione, in particolare nella popolazione oltre i 45 anni, sembra essere vantaggioso. Al contrario, il rapporto costo/efficacia dello *screening* che non preveda interventi per i soggetti IGT è di dubbio valore (30).

Figura 2 **Screening del diabete e follow-up**

Esistono marker biologici non glicemici predittori di sviluppo della malattia diabetica?

Messaggi chiave

- Nonostante alcuni nuovi marcatori biologici predicano significativamente l'insorgenza del diabete tipo 2, essi non apportano attualmente informazioni aggiuntive quando incorporati nei test di screening che utilizzano marcatori «classici».
- Di conseguenza, gli attuali risk scores basati su parametri antropometrici e anamnestici (familiarità, stile di vita, ecc.) rappresentano ancora il miglior riferimento per la predizione del diabete tipo 2 - insieme alla determinazione della glicemia a digiuno - e il benchmark verso cui saggiare la performance di eventuali nuovi marker.

Nonostante alcuni fattori di rischio possano essere utili nella comprensione della patogenesi della malattia d'interesse, non necessariamente essi sono anche buoni predittori da impiegare nei test di *screening*. Il ruolo di un marcatore nella «predizione» di una malattia viene estrapolato da studi di associazione che ricavano «l'indipendenza» dell'associazione dal rischio relativo e dalla correzione di tutti i fattori confondenti. I marcatori di predizione possono essere distinti in «precoci» e «tardivi». La *performance* del biomarcatore può essere valutata utilizzando il confronto delle aree sotto le curve (AUC) *receiver operating characteristic* (ROC) o la C-statistica, per la determinazione dei *risk scores*.

L'area sotto la curva ROC esprime il potere diagnostico del test. Tanto più la curva ROC è spostata in alto e a sinistra, tanto migliore sarà il test. Un test con una curva ROC con potere informativo massimo avrà il massimo della sensibilità e della specificità (100% di predittività). Al contrario, quando la curva giace sulla diagonale del grafico avremo un test con potere informativo nullo, essendo in grado di individuare solo il 50% di probabilità di sviluppare la malattia, cioè il minimo teorico (Figura 3).

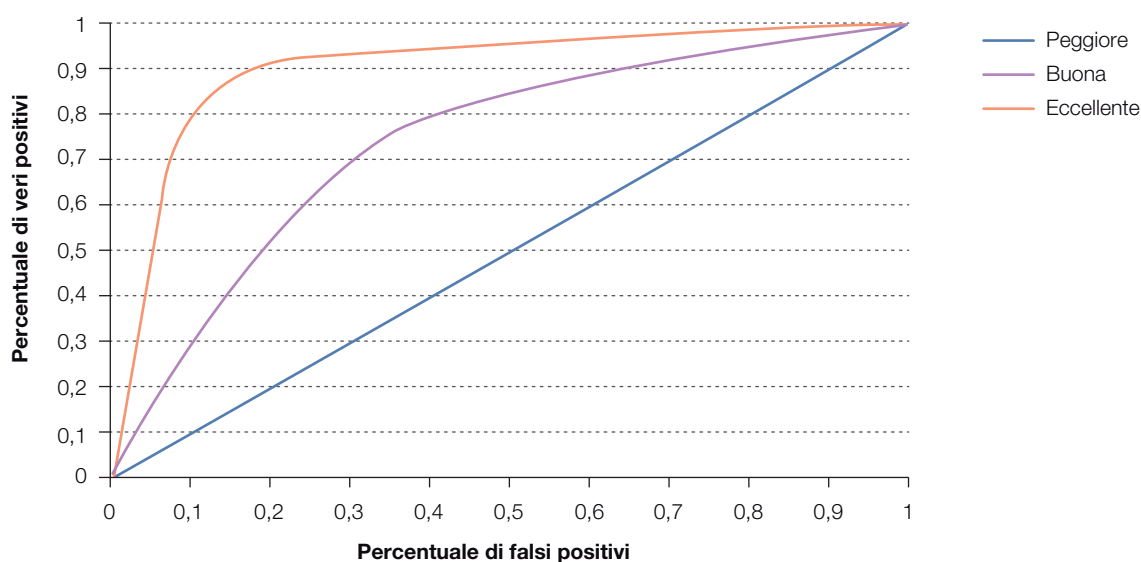
Predittori classici

I parametri antropometrici e anamnestici (familiarità, stile di vita, ecc.) e gli attuali *risk scores* basati su tali parametri rappresentano indicatori di rischio non-glicemici «affermati».

BMI, circonferenza addominale, rapporto vita/fianchi presentano un valore di ROC-AUC compreso tra 0,66–0,73, con capacità predittiva sostanzialmente sovrapponibile, anche se sensibilità e specificità possono variare in funzione di etnia e genere (31).

Il *Framingham Offspring Study* ha dimostrato che la storia familiare di diabete, l'obesità e le caratteristiche della sindrome metabolica sono predittori del rischio di DMT2 (ROC-AUC=0,85). Tali parametri sono stati utilizzati per sviluppare un semplice algoritmo di predizione per la stima del rischio di nuovi casi di DMT2 durante un follow-up di 7 anni (22).

Il *Finnish Diabetes Risk Score* permette di quantificare il rischio di DMT2 senza ricorrere a misure di laboratorio (ROC-AUC=0,85–0,87) e si è rivelato uno strumento semplice, veloce, poco costoso, non invasivo e

Figura 3 **Performance di un biomarcatore valutata con curve ROC**

affidabile per l'identificazione dei soggetti ad alto rischio di DMT2. Età, BMI, circonferenza vita, storia di trattamento farmacologico anti-ipertensivo, storia di glicemia alta, attività fisica e consumo quotidiano di frutta e verdura sono stati selezionati come variabili categoriche (17).

Una buona *performance* (ROC-AUC=0,82-0,84) caratterizza anche il *German Diabetes Risk Score*, basato su misurazioni non invasive dei maggiori fattori di rischio (32).

Marcatori biologici adipocitari

La forte relazione tra adiposità e diabete ha stimolato la ricerca di marcatori biologici adipocitari e tra questi sono di particolare interesse la leptina e l'adiponectina.

Elevati livelli di leptina riflettono probabilmente una resistenza alla stessa e predicono un aumentato rischio di diabete. Peraltro, l'aggiustamento per i fattori presumibilmente legati alla leptina-resistenza svela una associazione protettiva, indipendente dall'adiponectina e compatibile con alcuni effetti protettivi contro il diabete descritti per la leptina (33). Anche per l'adiponectina esiste una certa cautela dovuta al dosaggio non standardizzato, al differente ruolo delle varie isoforme circolanti e all'incremento dei livelli circolanti con l'età. I dati di associazione disponibili sono solo di tipo trasversale, ma concordi nel dimostrare un'associazione inversa tra livelli di adiponectina e incidenza di DMT2,

associazione inversa che tende a essere più forte negli obesi e, in generale, nelle donne (34-38).

Marcatori biologici endoteliali

I dati dell'IRAS (*Insulin Resistance Atherosclerosis Study*) mostrerebbero una correlazione tra livelli di *plasminogen activator inhibitor* (PAI)-1 e incidenza di DMT2 (OR=1,61 per SD di aumento).

Il PAI-1 è un predittore di diabete indipendente dalla resistenza insulinica e da altri fattori di rischio noti per diabete (39).

Alcuni studi hanno suggerito che l'associazione possa essere mediata dalla steatosi epatica (40, 41).

L'impiego clinico di questo parametro è reso difficile da un dosaggio poco standardizzato, con livelli di PAI-1 che aumentano in condizioni di sofferenza epatica. Altri marcatori biologici di disfunzione endoteliale - E-selectina e molecola di adesione intercellulare (ICAM-1) - sembrano svolgere un ruolo marginale (42, 43).

Marcatori biologici di infiammazione

Il rischio di diabete è maggiore in soggetti portatori di un aplotipo del gene che codifica per la proteina C-reattiva (PCR), a sua volta associato a livelli più elevati di PCR (OR 1,45; 95% IC 1,08-1,96) (44). I dati prospettici dello studio *Women's Health Initiative* hanno dimostrato che alti livelli di citochine infiammatorie, tra cui l'interleuchina (IL)-6 e la PCR ad alta sensibilità, sono

costantemente e significativamente associati a un aumentato rischio di diabete in donne in post-menopausa (45).

Nonostante l'esistenza di correlazione tra livelli plasmatici di marcatori infiammatori, disfunzione endoteliale e sviluppo del DMT2, l'utilità pratica di tali marcatori non è ancora accertata.

In un recente studio la misurazione dei marcatori plasmatici di infiammazione sistemica e di disfunzione endoteliale non ha consentito una migliore stratificazione del rischio e della predizione del DMT2 clinico in una coorte multi-etnica di donne in età post-menopausale (46).

Altri marcatori biologici

Esistono altri marker biologici con ruolo marginale per i quali è stata semplicemente dimostrata una associazione con il rischio di diabete (Tabella 2).

In conclusione, ad oggi, non sembra esistere un predittore biologico migliore della glicemia. Sebbene diversi fattori siano stati associati allo sviluppo di DMT2 dal punto di vista epidemiologico, nessuno aggiunge molto di più a quello che obesità, età e glicemia possono offrire. In ogni caso, tra tutti i marcatori, quelli dell'infiammazione sembrerebbero garantire la migliore *performance*.

Tabella 2 **Marcatori non tradizionali di diabete tipo 2**

ALT/γGT	associazione, indipendentemente da obesità e insulino-resistenza
SHBG	associazione
Ferritina	associazione
IGF-1	associazione modesta
Vitamina C	associazione inversa
Vitamina D	associazione inversa

Esistono marker genetici che predicono «l'insorgenza» del diabete mellito tipo 2?

Messaggi chiave

- Il substrato genetico individuale condiziona significativamente il rischio di sviluppare il diabete mellito tipo 2.
- Ad oggi, lo studio della componente genetica aggiunge

molto poco ai predittori classici della malattia. Il profilo genetico, quindi, non deve essere utilizzato nella predizione del diabete mellito tipo 2. Non è escluso che il miglioramento delle conoscenze possa modificare questa posizione.

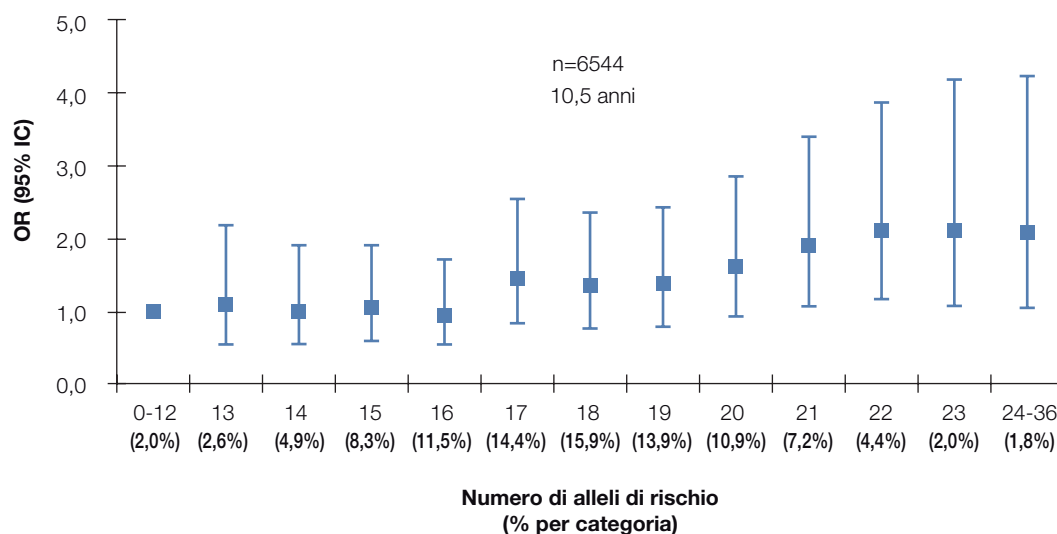
- *Nonostante ciò, lo studio della genetica si è rivelato estremamente utile per l'acquisizione di nozioni sulla fisiopatologia dell'omeostasi glicemica e sul meccanismo d'azione dei farmaci.*

Gli studi che hanno indagato la capacità predittiva della componente genetica individuale del rischio di sviluppare il DMT2 sono diversi, ma solo 4 hanno un disegno prospettico osservazionale. Lo studio effettuato nella coorte del *Framingham Offspring Study* ha verificato se la valutazione combinata di tutte le varianti genetiche fortemente associate a DMT2 (si tratta di polimorfismi con modifica di un singolo nucleotide, SNP) possa migliorare la previsione di malattia ottenuta utilizzando i comuni fattori di rischio clinici. Tale studio ha arruolato 2377 soggetti e l'incidenza cumulativa di diabete è stata stratificata per soggetti che avevano un numero di alleli a rischio ≤ 15 , compreso tra 16 e 20 e ≥ 21 . I risultati hanno confermato che al crescere degli alleli di rischio aumentava la probabilità di sviluppare diabete. Hanno anche, però, dimostrato che l'uso delle informazioni genetiche forniva una previsione di rischio solo leggermente superiore rispetto a quella garantita dai comuni fattori di rischio (23). Dati sovrapponibili sono stati generati dallo studio prospettico *Malmoe Preventive Project* (MPP). Anche in questo caso la componente genetica migliorava di poco la previsione di rischio data dai comuni fattori di rischio (dal 74 al 75%) (47). Infine, lo studio prospettico di Rotterdam ha mostrato come il rischio di DMT2 sia associato all'incremento del numero degli alleli a rischio (Figura 4) (48) ma, ancora una volta, ciò non era utile per la predizione della malattia, con un miglioramento modesto della previsione di rischio ottenuto dall'aggiunta della componente genetica ai fattori tradizionali (dal 66 al 68%).

È possibile concludere che il rischio di DMT2 cresce progressivamente con l'aumentare del numero di alleli di rischio ma che, ad oggi, l'impiego di queste conoscenze non è utilizzabile per la predizione della malattia.

A fronte di questi dati sostanzialmente negativi devono essere fatte alcune precisazioni.

Figura 4 Studio Rotterdam



Odds ratio per il DMT2 in base al numero di alleli di rischio. Mod. da (48)

La prima e più importante è che le conoscenze disponibili relativamente a SNP «diabetogeni» consentono di spiegare meno del 10% dell'ereditabilità del DMT2. La restante parte dell'ereditabilità può essere giustificata da altri SNP ancora non noti, da varianti rare, da altri polimorfismi diversi dagli SNP - come le *copy number variations* - e da effetti epigenetici. Un recente studio caso-controllo ha dimostrato come l'aggiunta di nuovi SNP, precedentemente associati a glicemia a digiuno, insulina, lipidi o obesità e a un punteggio di rischio genetico per il DMT2 sia in grado di aumentare significativamente il potere discriminante dello stesso, rispetto a un modello di tipo tradizionale che include solo *loci* convenzionali associati al DMT2 (49).

Altro importante elemento è quello riguardante il fatto che negli studi sopra citati non si è tentato, in maniera sistematica, di verificare se la componente genetica possa avere differenti *performances* predittive in diversi sottogruppi di soggetti. A questo proposito può essere importante notare come nel MPP è stato rilevato che l'effetto della componente genetica si somava a quello rappresentato dal BMI, così che soggetti ad alto rischio genetico che erano obesi riconoscevano il massimo rischio di diabete rispetto a chi aveva solo una delle due componenti di rischio o a chi non ne aveva alcuna. È possibile, perciò, che l'analisi genetica

applicata a specifici sottogruppi di pazienti possa aumentare la predizione del rischio di malattia, anche se i dati in questo senso sono ancora pochi. Nel caso del diabete, patologia fortemente correlata con l'invecchiamento, l'età stessa potrebbe essere un elemento importante di stratificazione dell'efficacia predittiva della componente genetica. È verosimile, infatti, che test eseguiti nei bambini possano essere più predittivi poiché il ruolo dei geni sarebbe maggiore di quanto non accada in età adulta, quando predomina il peso di importanti fattori clinici, come i livelli glicemici o il peso corporeo.

Un altro elemento, non limitato alla predizione del DMT2, ma estendibile a tutte le malattie multifattoriali, è di ordine meramente metodologico. A tutt'oggi si dibatte su quale debba essere il test statistico di scelta per individuare se e quanto un fattore aggiuntivo (nel nostro caso la componente genetica) possa migliorare la capacità di predizione di una malattia o di eventi clinici fornita da elementi tradizionali e facilmente ottenibili. Non è qui la sede per scendere in fini dettagli metodologici, ma può essere importante affermare che non vi è accordo in letteratura su questo punto e che nuovi studi sono senz'altro necessari per ottenere conoscenze migliori e decisioni condivise.

Infine, occorre sottolineare che, nonostante i poli-

morfismi fino ad oggi identificati non si siano dimostrati utili nella prevenzione del rischio di diabete, essi forniscono informazioni importanti sulle cause di malattia o sui potenziali bersagli terapeutici.

Ipotizzando che con l'aumento delle conoscenze la componente genetica individuale possa essere efficacemente utilizzata per predire l'insorgenza del DMT2, si dovrà porre particolare attenzione ad alcune problematiche di tipo etico e di politica sanitaria, la più importante delle quali è costituita dalla necessità di normative precise relativamente alla figura professionale abilitata alla richiesta degli esami genetici e alla gestione delle informazioni che se ne ricavano. Probabilmente uno specialista con competenze sia di genetica sia di diabetologia può rappresentare la scelta migliore.

Si può prevenire il diabete mellito tipo 2 con le modificazioni dietetiche?

Messaggi chiave

- Il solo intervento dietetico può ridurre del 30–35% il rischio di diabete tipo 2 nella popolazione a rischio per tale patologia.
- L'intervento combinato sullo stile di vita (dieta + attività fisica) risulta essere ancora più efficace e induce una riduzione di circa il 50% nella popolazione a rischio.
- Le caratteristiche principali dell'intervento dietetico per la prevenzione del diabete nella popolazione a rischio sono: moderata restrizione calorica (con l'obiettivo di una riduzione ponderale del 5–7%), grassi totali <30% e grassi saturi <10% delle calorie totali della dieta, fibre ≥ 15 g/1000 kcal.
- La riduzione dell'apporto calorico è fondamentale ma, a parità di apporto calorico, assume particolare importanza anche la composizione della dieta.
- È possibile ipotizzare, sulla base di alcuni studi di associazione, che un intervento sullo stile di vita (dieta + attività fisica) possa indurre risultati simili anche nella popolazione generale.

Le evidenze disponibili dimostrano come l'intervento sullo stile di vita (dieta e attività fisica) consenta di ridurre di circa il 50% l'incidenza di diabete. A tale proposito, una meta-analisi di 21 studi clinici randomizzati controllati ha mostrato che in soggetti con IGT e/o IFG un intervento intensivo teso a modificare abitudini alimentari scorrette e ad aumentare l'attività

fisica permette di ritardare o ridurre la progressione verso il DMT2, con un numero di soggetti da trattare per evitare un caso di diabete molto basso (NNT=6,4) (3). In altre parole, una manovra vantaggiosa dal punto di vista del rapporto costo/beneficio.

Nel tentativo di isolare gli effetti dell'intervento dietetico da quelli dell'attività fisica, in Tabella 3 si riportano gli studi che hanno considerato il solo intervento dietetico in soggetti a rischio. L'adozione di una dieta bilanciata e/o ipocalorica determina una diminuzione significativa del rischio di diabete (dal 25 al 37%) e/o della glicemia due ore dopo OGTT.

I partecipanti al DPP (*Diabetes Prevention Program*) randomizzati all'intervento intensivo sullo stile di vita avevano un rischio di diabete significativamente ridotto rispetto ai soggetti senza intervento intensivo. Con un'analisi *post-hoc* si è cercato di valutare il contributo individuale che variazioni di peso, composizione della dieta e attività fisica avevano sul rischio di sviluppare diabete. I risultati hanno dimostrato che la diminuzione di peso è il fattore principale, con una riduzione del 16% del rischio di diabete, dopo aggiustamento per dieta e attività fisica, per ogni chilogrammo di peso corporeo perso. Il calo ponderale è determinato dalla diminuzione della percentuale di calorie assunte, di grassi e dall'incremento dell'attività fisica. Inoltre, tra i partecipanti che non conseguivano l'obiettivo della riduzione del peso a un anno, quelli che avevano raggiunto l'obiettivo relativo all'attività fisica avevano una diminuzione del 44% dell'incidenza di diabete (50).

Questi risultati sono stati confermati e ampliati dalle analisi effettuate nell'ambito del *Diabetes Prevention Study*. Tali analisi hanno valutato il possibile impatto non solo dell'apporto energetico, ma anche della composizione in macronutrienti della dieta (grassi/fibre) sul cambiamento del peso corporeo e sull'incidenza del diabete. La riduzione dell'apporto di grassi, così come l'aumento di fibre, si associava a un maggiore calo ponderale e a una maggiore diminuzione dell'incidenza di diabete (51).

Altre componenti della dieta sono state messe in relazione con il rischio di diabete. Quest'ultimo è ridotto dall'assunzione di fibre, cereali integrali, vegetali, frutta, legumi, alimenti a basso indice glicemico, pesce/acidi grassi ω -3, noci, mandorle, caffè (anche decaffeinato), tè, prodotti caseari a basso contenuto in grassi, alcool (dosi moderate), magnesio e zinco. Al contrario, il rischio aumenta in relazione a un elevato

Tabella 3 Studi di prevenzione del DMT2 in individui a rischio, effettuati esclusivamente con l'intervento dietetico

	Popolazione	Intervento	Outcome
Jarret (1979)	200 uomini con IGT	Diete a basso contenuto in carboidrati, in particolare in saccarosio	Riduzione non significativa del rischio di diabete del 25%
Pan (1997)	577 cinesi con IGT	Dieta ipocalorica bilanciata	Riduzione significativa del rischio di diabete del 35%
Swinburn (2001)	136 neozelandesi con IGT	Dieta ridotta in grassi	Riduzione significativa della glicemia 2 ore dopo carico a 1 anno
Watanabe (2003)	173 giapponesi ad alto rischio di diabete	Riduzione apporto calorico serale	Riduzione significativa della glicemia 2 ore dopo carico
Wein (1999)	200 donne con pregresso diabete gestazionale e IGT	Dieta bilanciata senza restrizione calorica	Riduzione della glicemia 2 ore dopo carico non significativa, ma riduzione significativa dell'incidenza (37%)
Wing (1998)	154 obesi con un genitore affetto da diabete tipo 2	Dieta povera in grassi	Riduzione significativa della glicemia 2 ore dopo carico

consumo di acidi grassi saturi, grassi totali, acidi grassi *trans*, carne, alimenti ad alto indice glicemico e bevande zuccherate.

Sulla base di questi e di molti altri studi sono state elaborate le raccomandazioni del Gruppo di Studio Diabete e Nutrizione della Società Europea di Diabetologia e quelle italiane degli Standard di Cura AMD-SID 2009-2010 per la prevenzione primaria del DMT2 (Tabella 4) (21).

Consumo di grassi e rischio di diabete mellito tipo 2

Riguardo allo sviluppo di insulino-resistenza e diabete la qualità dei grassi assunti con la dieta sembra più importante della quantità.

Nella Tabella 5 sono raggruppati i più importanti studi osservazionali prospettici che hanno valutato la relazione tra consumo di grassi e rischio di DMT2. I risultati di

tali studi mostrano che un aumento nel rischio di diabete è associato a una maggiore assunzione di acidi grassi saturi, ma non di grassi totali. Invece, un basso rischio di diabete è associato a un incremento nell'apporto di acidi grassi polinsaturi o di origine vegetale.

Anche alcuni studi d'intervento hanno evidenziato che la qualità dei grassi assunti è più importante della quantità. Lo studio KANWU ha arruolato 162 soggetti sani che sono stati randomizzati a 3 mesi di dieta controllata, isoenergetica, contenente un'elevata percentuale di acidi grassi saturi (dieta SAFA) o di grassi monoinsaturi (dieta MUFA). Riducendo gli acidi grassi saturi e aumentando quelli monoinsaturi si ottiene un miglioramento della sensibilità all'insulina, specialmente se l'apporto totale dei grassi non è molto alto. Invece, i benefici degli acidi grassi monoinsaturi sulla sensibilità insulinica si perdono quasi completamente quando l'apporto di grassi totali è elevato (> del 37% dell'energia totale) (52).

Tabella 4 Standard di Cura AMD-SID 2009-2010

- Evitare il sovrappeso e svolgere un'attività fisica regolare rappresentano i mezzi più appropriati per ridurre il rischio di insorgenza del diabete tipo 2
- Nei soggetti in sovrappeso la perdita di peso e il mantenimento di tale perdita rappresentano il punto centrale delle modifiche dello stile di vita atte a ridurre il rischio di insorgenza di diabete tipo 2
- La composizione in macronutrienti della dieta per ridurre il rischio di diabete tipo 2 è la seguente: grassi totali <30% dell'apporto energetico, grassi saturi <10% dell'apporto energetico, fibre >15 g/1000 kcal

Tabella 5 **Grassi della dieta e rischio di DMT2 (studi osservazionali)**

Studio	Follow-up (anni)	Rapporti con i grassi alimentari		
		Quantità totale	Saturi (animali)	Insaturi (vegetali)
Lundgreen 1989 (<i>Gothenburg</i>)	12	↔	N.V.	N.V.
Marshall 1994 (<i>St. Louis Valley</i>)	1-3	↑	↑	↑
Feskens 1995 (<i>Seven Countries</i>)	30	↑	↑	↔
Vessby 1994 (<i>Uppsala</i>)*	10	N.V.	↑	↓
Salmeron 2001 (<i>USA Nurses</i>)	14	↔	↑?	↓
Meyer 2001 (<i>Iowa Women</i>)	11	↔	↑?	↓
Van Dam 2002 (<i>Health Professional</i>)	12	↑	↑	↔
Laaksonen 2002*	4	↔	↑	↓
Wang 2003 (<i>ARIC</i>)*	9	↔	↑	↓
Hodge 2007*	4	↔	↑	↓

n.v.: non valutato; *FA biomarcatori

Alcuni studi hanno dimostrato l'esistenza di una relazione tra aumentato apporto di acidi grassi ω -3 e riduzione del rischio di diabete (53, 54). Questi risultati non sono stati confermati da indagini più recenti che hanno invece evidenziato come, in alcuni casi, un incremento dell'apporto possa associarsi a un leggero aumento del rischio (55, 56).

Indice glicemico, carico glicemico e rischio di diabete mellito tipo 2

Come per i grassi, anche la qualità dei carboidrati sembra essere più importante della quantità nel condizionare il rischio di DMT2. L'indice glicemico e il carico glicemico della dieta sono due indici che tengono conto anche della qualità dei carboidrati. Una recente meta-analisi ha suggerito che l'assunzione di alimenti con alto indice glicemico e/o alto carico glicemico si associa a un aumentato rischio di diabete indipendentemente da altri fattori confondenti (57).

Zuccheri aggiunti e rischio di diabete mellito tipo 2

Negli ultimi decenni è stato dimostrato uno stretto parallelismo tra assunzione di bevande con aggiunta di zucchero e incidenza dell'obesità. Tali bevande (analcoliche, gassate, succhi di frutta, bevande utilizzate dagli sportivi, tè freddo zuccherato, limonata, ecc.) conten-

gono dolcificanti calorici come il saccarosio o lo sciroppo di mais. Per lungo tempo si è pensato che le bevande con aggiunta di zuccheri avessero un ruolo eziologico nell'obesità, ma solo recentemente alcuni grandi studi epidemiologici sono riusciti a quantificare il rapporto tra il consumo di tali bevande e il rischio di aumento del peso a lungo termine, di DMT2 e di malattie cardiovascolari. Studi sperimentali hanno fornito indicazioni rilevanti sui potenziali meccanismi biologici di tali associazioni (58).

Altri fattori nutrizionali e rischio di diabete mellito tipo 2

Una meta-analisi di 7 studi epidemiologici prospettici ha mostrato che esiste una costante associazione inversa tra dieta a base di cereali integrali e incidenza di malattie cardiovascolari e diabete. Tuttavia non è stato ancora completamente accertato il meccanismo alla base di questa associazione (59). I risultati di un esame sistematico e di una meta-analisi di 12 studi di coorte hanno dimostrato che anche il consumo di carne - e in particolare di carne processata - aumenta il rischio di DMT2 (60). Al contrario, in una revisione sistematica di 9 studi di coorte il consumo abituale di caffè si associava a una riduzione del rischio di DMT2 (61), così come osservato con un consumo moderato di alcol (20-30 g/die) (62).

Modelli alimentari e rischio di diabete mellito tipo 2

Oltre che all'associazione tra nutrienti e/o singoli alimenti e rischio di diabete, l'interesse degli studiosi si è focalizzato sul possibile ruolo della dieta nel suo insieme. Da un attento esame è emerso che un modello alimentare tipico dei paesi occidentali, caratterizzato da elevata assunzione di carne rossa e processata, cereali raffinati, dolci/dessert e latticini ad alta percentuale di grassi, si associa a un aumento del rischio di diabete, mentre un modello alimentare «prudente» (elevato consumo di frutta, vegetali, pesce, carni bianche, cereali integrali, oli vegetali) a una riduzione di tale rischio (63).

Conclusioni

I dati provenienti da numerosi studi d'intervento, supportati anche dai risultati di studi epidemiologici, dimostrano che è possibile prevenire o ritardare la comparsa del DMT2 con modifiche alimentari che riguardino sia l'apporto energetico sia l'ottimale composizione della dieta.

Si può prevenire il diabete mellito tipo 2 con l'esercizio fisico?

Messaggi chiave

- L'esercizio fisico regolare ha rilevanti benefici psicofisici in persone a rischio di diabete mellito tipo 2.
- Le linee guida internazionali e nazionali indicano l'esercizio fisico come efficace strumento di prevenzione primaria del diabete tipo 2.
- Per essere realmente efficace l'esercizio fisico deve essere integrato in un intervento globale sullo stile di vita.
- Un modello multidisciplinare per la modifica dello stile di vita necessita della collaborazione di diverse figure professionali.
- Il programma di esercizio fisico deve comprendere l'attività aerobica e l'allenamento della forza muscolare.
- L'intervento multidisciplinare sullo stile di vita migliora la qualità della vita, la glicemia, la composizione corporea e riduce la pressione arteriosa in soggetti obesi a rischio di comparsa di diabete.

L'esercizio fisico migliora la sensibilità insulinica in soggetti a rischio di diabete e riduce di circa il 50-60% il rischio di comparsa in soggetti con intolleranza ai car-

boidrati (64, 65). L'attività fisica esercita anche effetti pleiotropici sul rischio cardiovascolare: studi di intervento hanno mostrato come esso induca riduzione della obesità viscerale, della pressione arteriosa, dei marcatori di infiammazione cronica e della trigliceridemia, con concomitante aumento della colesterolemia HDL (*high density lipoprotein*). Altri studi di associazione hanno dimostrato una correlazione inversa tra grado di forma fisica e mortalità per tutte le cause in soggetti sani, obesi o con DMT2. Infine, esistono evidenze che l'esercizio fisico migliora la stessa qualità di vita (66, 67).

Non vi sono dubbi a proposito del vantaggio di un intervento combinato sullo stile di vita (dieta ed esercizio fisico). Una meta-analisi di 21 studi clinici randomizzati e controllati ha mostrato come l'intervento combinato sullo stile di vita consenta una riduzione dell'incidenza del diabete di circa il 50% (3).

La persistenza dei benefici a distanza distingue l'intervento combinato sullo stile di vita dagli interventi di prevenzione con l'utilizzo di farmaci. Il follow-up dello studio finlandese *Diabetes Prevention Study* ha dimostrato, anche dopo anni dalla sospensione del protocollo intensivo, la durata dei vantaggi dell'intervento sullo stile di vita, con una diminuzione del 39% del rischio di nuovi casi di diabete nel corso di un follow-up di 3,5 anni (68). Questi risultati sono confermati dallo studio cinese *Da Qing* nel quale si evidenziava la persistenza dei benefici dell'intervento sullo stile di vita addirittura a distanza di 20 anni. In quello studio il gruppo di pazienti con intervento combinato con dieta e esercizio fisico otteneva una riduzione dell'incidenza di diabete del 51% (HRR 0,49; 95% IC 0,33-0,73) nel periodo attivo dell'intervento (4 anni) e del 43% (0,57; 0,4-0,81) nel follow-up di 20 anni. La media annuale d'incidenza del diabete era del 7% per il gruppo d'intervento rispetto all'11% del gruppo di controllo, con un'incidenza cumulativa di diabete durante i 20 anni di follow-up rispettivamente dell'80 e del 93% (69).

Invece, non sono disponibili studi d'intervento che dimostrino gli effetti dell'esercizio fisico sulla riduzione di mortalità per malattie cardiovascolari, mentre esistono evidenze indirette sostenute da studi epidemiologici prospettici. Uno studio di associazione eseguito in soggetti maschi afro-americani e caucasici con DMT2 ha mostrato che la forma fisica è un forte predittore di mortalità per tutte le cause. Un incremento di 1 MET (3,5 mL/kg⁻¹/min⁻¹ di trasporto massimale di ossigeno) della capacità fisica si associava a una riduzione del 19% del rischio di mortalità (70). A sostegno degli effet-

ti pleiotropici dell'esercizio fisico, uno studio tedesco ha evidenziato che l'esercizio fisico abituale previene la diminuzione dell'attività telomerasica descritta e l'accorciamento dei telomeri, marcatori indiretti di replicazione cellulare e di invecchiamento cellulare (71).

Linee guida internazionali, Standard di Cura Italiani e ruolo dell'esercizio fisico nel piano sanitario nazionale

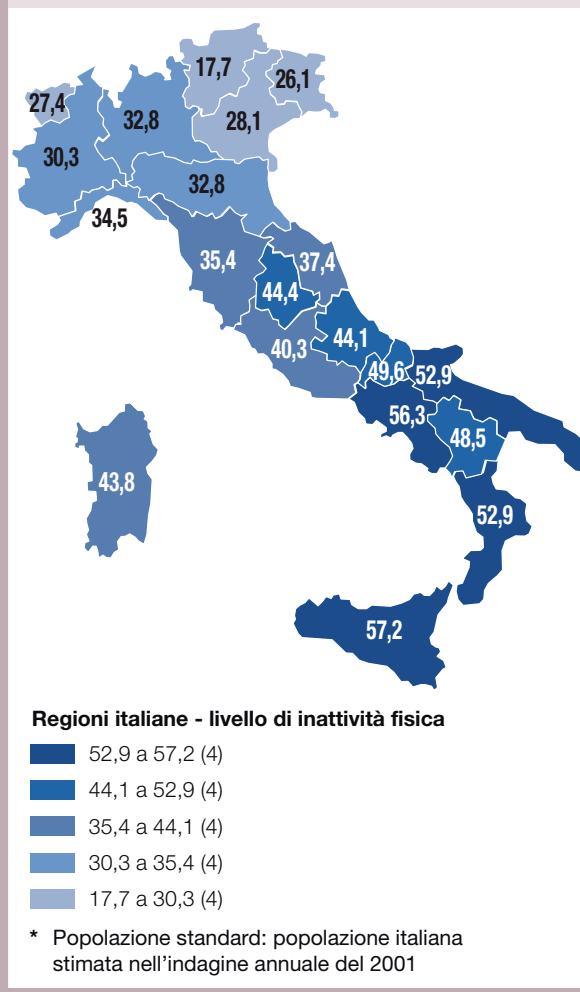
Sulla scorta delle evidenze disponibili, tutte le linee guida delle maggiori associazioni scientifiche e professionali consigliano il ricorso all'attività fisica per la prevenzione e cura del diabete. Secondo le raccomandazioni dell'*American Diabetes Association* (ADA), per prevenire o ritardare la comparsa del DMT2 i soggetti con IGT, IFG o con valori di HbA_{1c} compresi tra 5,7 e 6,4% dovrebbero essere avviati a un programma di sostegno continuo al fine di ottenere una perdita di peso pari al 5-10% del peso corporeo e di favorire l'attività fisica (almeno 150 min a settimana di attività moderata, ad esempio camminata a passo spedito). Per garantire il successo della prevenzione dovrebbe essere fornito, mediante sovvenzione da una terza parte, un adeguato *counseling* durante tutto il follow-up. Peraltro, gli investimenti per massimizzare organizzazione e finanziamento della promozione della salute sono estremamente limitati (72). Gli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito accolgono sostanzialmente le raccomandazioni ADA (66, 67).

Nonostante sia stata ampiamente dimostrata l'utilità dell'esercizio fisico, continua a essere problematica l'applicazione delle raccomandazioni per integrare l'esercizio fisico in un intervento globale sullo stile di vita. Un approccio efficace richiede un intervento multidisciplinare, integrato e intensivo capace di valutare i punti di forza e di debolezza di ciascun individuo. Resta indubbio che per la prevenzione del DMT2 è necessario avere modelli efficienti ed economici (73-75).

I dati del Ministero della Salute sul livello di sedentarietà della popolazione italiana sono allarmanti, con un numero crescente di soggetti totalmente sedentari (meno di 10 minuti di esercizio fisico a settimana) da nord a sud. Le regioni settentrionali sono le più virtuose, con territori come il Trentino Alto Adige con soltanto il 17,7% di sedentari; al contrario, le regioni meridionali sono caratterizzate da una percentuale di sedentarietà di circa 50%, con aree come la Sicilia dove la percentuale sale al 57,2% (Figura 5) (76).

Cambiare questo *trend*, così importante in termini

Figura 5 **Livello di attività fisica in base alla regione in Italia**



Dati Ministero della Salute - D.G. della Programmazione Sanitaria, Indagini del 2011 (76)

d'impatto di salute, richiede un intervento organico e sistematico sulla popolazione generale.

Come accade già nel resto d'Europa, l'insegnamento dell'attività motoria dovrebbe essere inserito nei programmi della scuola elementare, aumentando le ore di educazione fisica alla scuola media. Dovrebbero essere istituiti centri multidisciplinari per la promozione di uno stile di vita salutare, essere implementati i comportamenti sani e l'attività fisica nei luoghi del lavoro, creati percorsi urbani che permettano di raggiungere scuole e sedi di lavoro a piedi, così come si dovrebbe favorire il turismo salutare (a piedi o in *mountain bike*).

Modello multidisciplinare di intervento

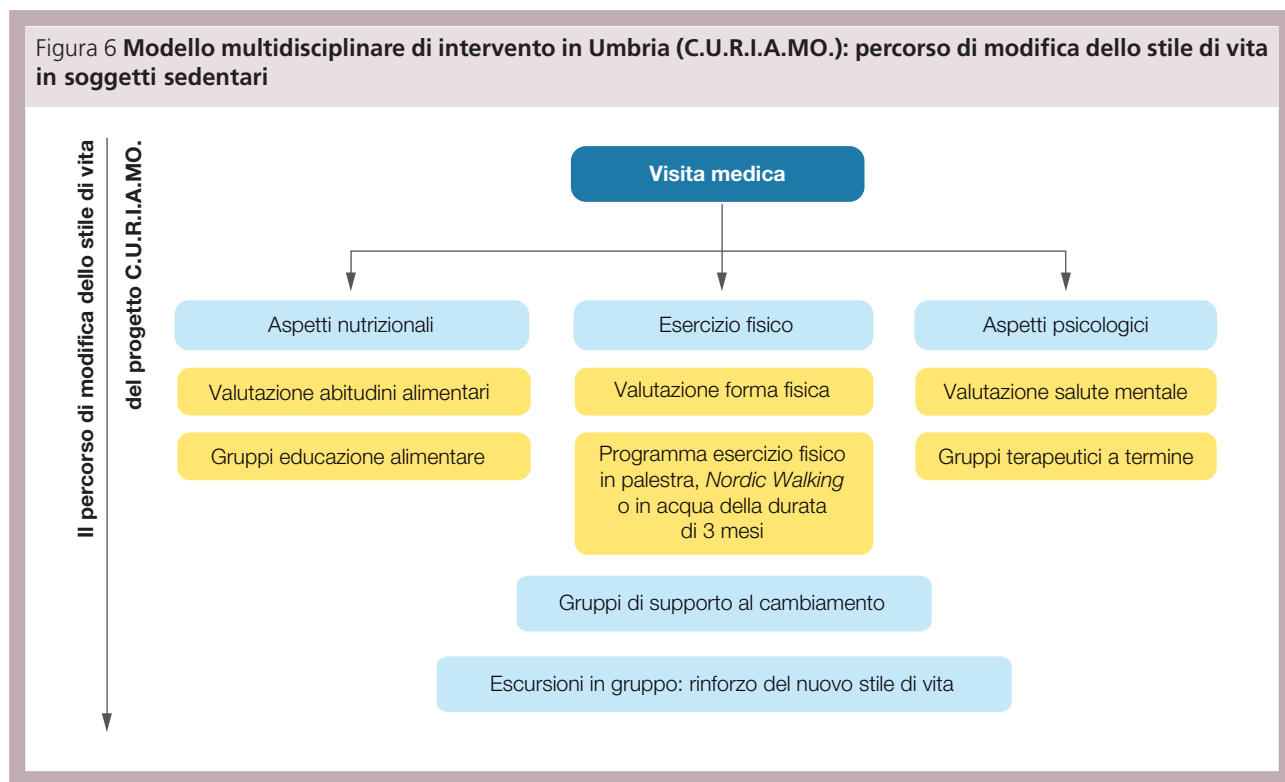
Un modello multidisciplinare di intervento per la modi-

fica dello stile di vita è in corso di sperimentazione in Umbria (C.U.R.I.A.MO. - Centro Universitario Ricerca Interdipartimentale Attività Motoria). Questo modello, che ha garantito sino ad ora ottimi risultati, coinvolge varie figure professionali (specialisti in endocrinologia e pediatria, in medicina dello sport e cardiologia, in scienze dell'alimentazione, in psicologia, pedagogia, laureati in scienze motorie, infermieri e medici esperti in psicoterapia di gruppo, organizzatori di attività all'aperto nel tempo libero), ciascuna con specifici obiettivi clinici e psicologici. Questi professionisti sono tutti fondamentali e alcuni indispensabili, come il pedagogista e il laureato in scienze motorie, perché nel tempo instaurano un legame molto forte con il paziente e rappresentano un'importante spinta motivazionale al cambiamento dello stile di vita.

Il modello sperimentato da C.U.R.I.A.MO. ha arruolato nel primo anno circa 400 soggetti, di cui il 30% diabetici e il 70% obesi. In seguito alla visita medica per l'arruolamento (condotta dall'endocrinologo o dal pediatra), i soggetti erano sottoposti a un intervento a tre livelli che prevedeva la modifica dello stile di vita agendo su aspetto nutrizionale, esercizio fisico e aspetti psicologici. Gli addetti ai lavori propongono la corre-

zione degli errori alimentari mediante *counseling* sulle abitudini alimentari del soggetto. A tale scopo l'organizzazione di gruppi di educazione alimentare si è dimostrata particolarmente vantaggiosa. Vengono quindi valutati l'atteggiamento psicologico e la presenza di eventuali problematiche psicopatologiche mediante una prima visita psicologica. Contemporaneamente si stima lo stato di forma fisica con test da sforzo con *treadmill* e si inizia un programma di esercizio fisico della durata di tre mesi (in palestra). Dopo i primi tre mesi di intervento i soggetti entrano in un follow-up con verifiche prima trimestrali e poi annuali. Con questo modello si è ottenuto un significativo miglioramento della stessa qualità di vita, così da far auspicare l'implementazione di questo modello presso altre realtà (77). Tuttavia, a tutt'oggi i costi per la gestione globale di un intervento di questo tipo rimangono relativamente elevati, in considerazione dei potenziali risparmi. Pertanto, dopo la prima fase di avvio del modello multidisciplinare, per il mantenimento potrebbe essere utile stabilire un rapporto con le associazioni di volontariato oppure proporre una riqualificazione del personale che lavora presso le ASL e tentare di coinvolgere attivamente le istituzioni (Figura 6).

Figura 6 **Modello multidisciplinare di intervento in Umbria (C.U.R.I.A.MO.): percorso di modifica dello stile di vita in soggetti sedentari**



Mod. da (77)

Il programma di esercizio fisico in soggetti obesi a rischio di diabete

Il programma di esercizio fisico deve essere realizzato in base alle evidenze della letteratura riguardo a tipo (aerobico o di forza muscolare), intensità, frequenza e durata.

I risultati di meta-analisi (78) e trial clinici (79) hanno ampiamente dimostrato che nei soggetti diabetici la combinazione di lavoro aerobico e di forza muscolare assicura i risultati migliori in termini di riduzione dell'HbA_{1c}. Inoltre, questo tipo di esercizio permette di evitare infortuni di tipo osteo-articolare, frequenti nei soggetti in sovrappeso o obesi che, a causa del ridotto tono muscolare degli arti inferiori, sono particolarmente esposti a questo rischio già dopo poche sedute di attività aerobica.

Il protocollo C.U.R.I.A.MO. prevede per l'avviamento all'attività motoria dei pazienti con obesità e DMT2 una singola sessione di allenamento di 90 minuti, 60 dei quali dedicati al lavoro aerobico e 30 al lavoro di forza muscolare (*circuit training*). Il lavoro aerobico, rispetto a quello di forza muscolare, garantisce migliori benefici in termini di riduzione di pressione arteriosa e circonferenza vita.

Per quanto riguarda l'intensità dell'allenamento, per il lavoro sia aerobico sia di forza muscolare, si preferisce iniziare al 50% della capacità massima, fino ad arrivare al 65%, con una frequenza di 2 sessioni settimanali (77).

Benefici dell'intervento multidisciplinare sullo stile di vita

I risultati preliminari del protocollo d'intervento C.U.R.I.A.MO. hanno mostrato che nelle 65 donne e nei 17 uomini obesi inizialmente inclusi nello studio pilota dopo soli due mesi di allenamento (17 sedute in palestra) si ottenevano significative riduzioni di peso, circonferenza vita, pressione arteriosa e glicemia a digiuno.

Inoltre, i dati sulla composizione corporea consentono di affermare che la diminuzione di peso è provocata elettivamente da un decremento della massa grassa.

Risultati positivi sono confermati dai test psicometrici che hanno dimostrato un miglioramento dei disturbi del comportamento alimentare, della depressione e, in generale, della qualità della vita percepita per attività sociale e stato di salute (77).

Si può prevenire il diabete mellito tipo 2 con farmaci ipoglicemizzanti?

Messaggi chiave

- *Iniziare una terapia farmacologica prima dell'insorgenza del diabete, seppure in soggetti già a elevato rischio, può essere considerata una strategia efficace solo se è in grado di modificare la storia naturale del diabete (insulino-resistenza associata a deficit progressivo della secrezione di insulina) e non di limitarsi a un semplice trattamento preclinico.*
- *È dunque fondamentale capire se l'utilizzo di farmaci ipoglicemizzanti rappresenti una reale prevenzione fisiologica del diabete o semplicemente una correzione temporanea della glicemia.*
- *I dati attualmente disponibili in letteratura permettono di affermare che l'uso di farmaci ipoglicemizzanti è un utile pretrattamento e non una vera prevenzione fisiopatologica.*
- *Riducendo la glicemia in soggetti prediabetici si limita comunque l'esposizione all'iperglicemia e si ottiene dunque una diminuzione della tossicità da glucosio. Non è noto se tale riduzione sia capace di modificare la storia naturale del diabete.*
- *L'intervento basato su modifica dello stile di vita, dieta corretta e attività fisica rimane il gold standard per la prevenzione del DMT2.*
- *Tuttavia, se per varie ragioni queste modifiche dovessero essere difficilmente applicabili, soprattutto nel lungo termine, alcuni farmaci possono essere una valida opzione, almeno in alcuni soggetti.*
- *In soggetti a rischio particolarmente elevato (IGT) la terapia farmacologica deve essere sempre considerata in aggiunta alle modifiche dello stile di vita.*

Sono diversi gli studi randomizzati e controllati eseguiti per verificare l'impatto di un intervento farmacologico sul tasso di sviluppo di DMT2 in soggetti ad alto rischio (4-7, 80) (Tabella 6). La maggior parte di questi studi (4-7) ha dimostrato che, grazie all'uso di alcuni farmaci, è possibile ridurre del 25-60% il numero di soggetti che sviluppa diabete, almeno durante i 3-6 anni di durata degli studi.

Questi risultati, apparentemente positivi, hanno alimentato il dibattito sulla prevenzione del diabete mediante strategie basate non solo sulle modifiche dello stile di vita, ma anche su trattamenti farmacolo-

Tabella 6 Principali trial di prevenzione del diabete con farmaci ipoglicemizzanti

Studio	Unità	DPP-met (4)	STOP-NIDDM (5)	TRIPOD (6)	DREAM (7)	NAVIGATOR (80)	DPP-trog (88)	ACT NOW (89)
Riduzione rischio	%	31	25	55	60	No	75	72
Farmaco		Metformina	Acarbosio	Troglitazone	Rosiglitazone	Nateglinide	Troglitazone	Pioglitazone
Dose	mg/die	1700	300	400	8	80	400	30
IFG	mg/dL	95-125	100-129	Gestazionale	110-125	95-125	95-125	95-125
Follow-up	anni	2,8	3,9	2,5	3	5	0,9	2,4
Incidenza controlli	casi % /anno	11	13	12	9	6,8	12	7,6
Rischio con farmaco	media (IC)	0,69 (0,57-0,83)	0,75 (0,63-0,90)	0,45 (0,25-0,83)	0,4 (0,35-0,46)	1,07 (1,00-1,15)	0,25 (0,14-0,43)	0,28 (0,16-0,49)

gici. In un certo senso il concetto di prevenzione del diabete per mezzo della terapia farmacologica è discutibile poiché la maggior parte dei farmaci utilizzati sono farmaci per la cura del diabete. Pertanto, l'impiego di questi farmaci equivale ad «anticipare» la terapia e la diagnosi in una fase di malattia non conclamata, con tutte le possibili ricadute psicologiche ed economiche che questo può comportare. Peraltro, proprio le caratteristiche evolutive del DMT2 sembrerebbero suggerire che un approccio preventivo o anticipato possa rappresentare la strategia più efficace di cura. Il DMT2 è una malattia progressiva, caratterizzata da graduale perdita di capacità secretoria d'insulina. Un trattamento precoce e intensivo è considerato il metodo migliore per prevenire o ritardare la progressione di malattia (81). Anticipare la terapia e dunque la diagnosi di diabete potrebbe permettere, almeno in teoria, di modificare la storia naturale della malattia.

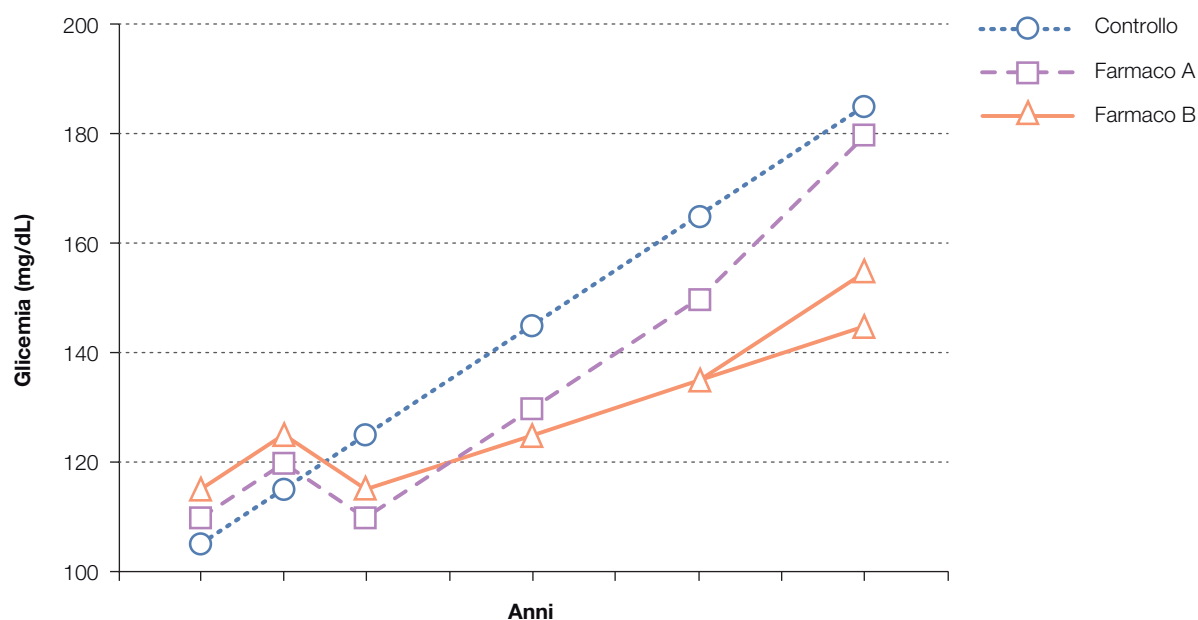
Nonostante le valide premesse, non è possibile stabilire una strategia univoca per la prevenzione farmacologica (o il pre-trattamento) del DMT2. Tuttavia è sicuramente utile un'analisi della letteratura sull'argomento per formulare alcune considerazioni, se non per la prevenzione, almeno per le fasi iniziali della malattia.

Studi longitudinali condotti in indiani Pima (82), in donne ispano-americane con pregresso diabete gestazionale (83) e in diverse etnie dello studio IRAS (84) hanno dimostrato che il deficit secretorio di insulina e l'insulino-resistenza precedono la diagnosi clinica. La progressione di queste alterazioni fisiopatologiche può condurre al DMT2 in pochi anni (82, 84) oppure richiedere tempi più lunghi (85, 86). Capire il rapporto tra la

progressione clinica (basata su livelli circolanti di glucosio) e quella fisiopatologica (in gran parte basata sui cambiamenti nel rapporto tra resistenza e secrezione insulinica) è cruciale per la comprensione della prevenzione del diabete. Infatti, lo studio condotto nelle donne ispano-americane (83) ha mostrato come la glicemia a digiuno subisca solo piccole variazioni nel tempo, a fronte di una diminuzione della secrezione d'insulina che può raggiungere l'80% rispetto ai soggetti normali. Ulteriori, anche modeste riduzioni della secrezione β -cellulare sono, al contrario, accompagnate da un ben più drammatico aumento dei livelli di glicemia a digiuno. Questi risultati sono confermati anche dallo studio trasversale di Ferrannini et al. (87). Questi studi rivelano, quindi, che la prevenzione farmacologica del diabete in soggetti a elevato rischio (con glicemia a digiuno >99 mg/dL e/o dopo OGTT >139 mg/dL) viene instaurata quando le alterazioni fisiopatologiche tipiche del diabete sono già presenti e, in particolare, la secrezione di insulina è già notevolmente compromessa. In effetti, quasi tutti gli studi di prevenzione del diabete (Tabella 6) (4, 5, 7) sono stati condotti in soggetti IGT e/o IFG, a eccezione dello studio TRIPOD che aveva arruolato donne con pregresso diabete gestazionale.

Per chiarire la differenza fra pre-trattamento e prevenzione si può immaginare un trial in cui si confrontino due farmaci ipoglicemizzanti (Figura 7). Le alterazioni fisiopatologiche che determinano l'insorgenza del diabete sono pre-esistenti alla diagnosi della malattia ed evidenziabili dai livelli medi di glicemia. Come indice di efficacia d'intervento sulle alterazioni che portano al

Figura 7 Trial di prevenzione del diabete



Possibili glicemie medie del gruppo controllo (cerchi) e di gruppi trattati con un farmaco A (quadrati) e un farmaco B (triangoli)

diabete si utilizzano le glicemie medie in un ipotetico gruppo di controllo (cerchi) e in gruppi trattati con un farmaco A (quadrati) e un farmaco B (triangoli).

Nel gruppo di controllo si assiste a una continua elevazione della glicemia media, cui corrisponderà un aumento costante del numero di nuovi casi di diabete, con un'incidenza stabile nel tempo. Nel gruppo trattato con il farmaco A si nota una iniziale riduzione della glicemia media a causa dell'effetto ipoglicemizante del farmaco stesso. Nonostante questo effetto, successivamente si evidenzierà un incremento della glicemia media, con la stessa pendenza del gruppo di controllo. Il farmaco A sarà dunque efficace nel ridurre il numero di casi di diabete, ma l'incidenza (pendenza della curva) rimane la stessa. Molto probabilmente alla sospensione del farmaco la glicemia media (e il numero di casi di diabete) tornerà ad essere uguale a quella del gruppo di controllo. Il farmaco A rappresenta, dunque, un «pre-trattamento» del diabete, senza alcun effetto sulla sua storia naturale. Nel gruppo trattato con il farmaco B si assiste alla stessa iniziale riduzione della glicemia media ottenuta con il farmaco A. Il successivo incremento della glicemia media avrà tuttavia una pendenza inferiore a quella del gruppo di controllo.

Alla sospensione del farmaco l'elevazione potrebbe tornare con la stessa pendenza del gruppo di controllo, ma anche rimanere stabile. In questo caso il farmaco B costituisce una prevenzione del DMT2 poiché arresta o rallenta i processi fisiopatologici che lo determinano, modificandone la storia naturale.

Nell'ultimo decennio sono stati pubblicati diversi trial clinici di prevenzione farmacologica del diabete, utilizzando sostanzialmente diversi principi:

1. la metformina (4) e l'acarbiosio (5) che fanno diminuire il livello del glucosio in circolo (proveniente dal fegato per la metformina e dal tratto gastrointestinale per l'acarbiosio);
2. i tiazolidinedioni che, ridistribuendo il grasso corporeo (dal viscerale al sottocutaneo), riducono l'impatto del grasso in eccesso sulla sensibilità all'insulina e possono esercitare una certa protezione sulle β -cellule (81, 90);
3. la nateglinide che, attraverso una rapida stimolazione delle β -cellule, cerca di ripristinare la prima fase di secrezione dell'insulina, uno dei primi deficit nella storia naturale della malattia (80).

Nello studio DPP (4) la metformina determinava una riduzione del rischio relativo per la comparsa di diabe-

te del 31%, mentre nello studio STOP-NIDDM (5) l'acarbiosio comportava una diminuzione del rischio del 25%. In entrambi gli studi l'uso del farmaco si è dunque dimostrato efficace nella prevenzione del diabete. Tuttavia, osservando la pendenza dell'incidenza cumulativa di diabete, in entrambi gli studi si può evidenziare che le curve dei soggetti trattati con il farmaco divergono rapidamente dai gruppi trattati con placebo nei primi mesi di terapia, per poi risalire con una pendenza simile, parallela al gruppo trattato con placebo.

Nello studio DPP, a distanza di 2-4 settimane dalla sospensione della metformina, l'incidenza di nuovi casi di diabete raddoppiava rispetto a quelli che erano stati trattati con placebo (91), anche se tra questi si manifestava una riduzione di nuovi casi. Allo stesso modo, durante i tre mesi di osservazione post-trattamento dello studio STOP-NIDDM il tasso di nuovi casi di diabete era del 45% più elevato nel gruppo precedentemente trattato con acarbiosio (5). Ciononostante, alla fine del *wash-out* la percentuale cumulativa di soggetti affetti da diabete rimaneva più bassa nei gruppi di trattamento farmacologico (metformina o acarbiosio). Al termine dello studio DPP gran parte dei soggetti è stata riallocata al gruppo di origine (in aperto e con una forte riduzione del sostegno per l'intervento sullo stile di vita) e seguita per 10 anni dall'iniziale randomizzazione. Anche dopo 10 anni le curve di incidenza di diabete rimanevano parallele (92), suggerendo che sia la metformina sia l'acarbiosio riducono gran parte dei nuovi casi di diabete, grazie a un trattamento farmacologico iniziato prima della diagnosi «formale» della malattia. Con la sospensione del farmaco viene perso gran parte dell'effetto preventivo. Tuttavia, una percentuale significativa di soggetti rimane libera da malattia.

Nello studio NAVIGATOR si evidenziava un apparso paradossale. Infatti, il trattamento di soggetti IGT con nateglinide diminuiva significativamente, rispetto al gruppo trattato con placebo, sia l'HbA_{1c} sia la glicemia a digiuno, ma non l'incidenza del diabete.

L'uso di tiazolidinedioni ha determinato l'effetto più marcato di riduzione del rischio di sviluppare diabete (75% nel gruppo trattato con troglitazone nello studio DPP e 72% nel gruppo trattato con pioglitazone nello studio ACT NOW) (88).

Particolarmente interessanti sono i dati dello studio TRIPOD che aveva suggerito una possibile modificazione della storia naturale della malattia. Questo aveva arruolato donne ispaniche con pregresso diabete gesta-

zionale. Queste donne hanno un rischio particolarmente elevato di sviluppare diabete, ma probabilmente avevano una minore evidenza delle alterazioni fisiopatologiche al momento dell'arruolamento. Nello studio TRIPOD l'uso di troglitazone causava una riduzione del rischio del 55%, ma soprattutto lo studio dimostrava che le curve dei tassi d'incidenza di diabete dei due gruppi erano divergenti. Negli 8 mesi successivi alla sospensione del farmaco le curve di incidenza di nuovi casi di diabete rimanevano parallele. In questo caso, dunque, il troglitazone non aveva solo «pre-trattato» i soggetti a rischio di diabete, ma aveva anche ritardato la progressione della malattia. I dati relativi alla secrezione insulinica evidenziavano che le donne trattate con il farmaco avevano beneficiato di un rallentamento del deterioramento della funzione β -cellulare. Inoltre, le donne che non avevano sviluppato diabete durante il trial avevano continuato a tenere stabili glicemia e funzione β -cellulare sia durante il trial sia negli 8 mesi successivi alla sospensione. La protezione β -cellulare si è poi mantenuta nei successivi 3,5 anni di trattamento con pioglitazone (PIPOD) (93).

Lo studio DREAM (*Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication*) (7) ha fornito ulteriore conferma dell'efficacia preventiva dei tiazolidinedioni nel diabete. La riduzione del rischio relativo per diabete durante i 4 anni di trattamento con rosiglitazone è stata del 62%. L'incidenza cumulativa di diabete nei gruppi d'intervento e di controllo divergeva nel corso dello studio. Sebbene durante il *wash-out* sia stato raggiunto un numero piuttosto elevato di nuovi casi, l'incidenza rimaneva uguale al gruppo trattato con placebo. Al contrario di altre segnalazioni, nello studio DREAM il ramipril (94) non ha avuto alcun impatto sul rischio di diabete.

Nel recente studio ACT NOW la riduzione del rischio relativo per diabete durante i 2,4 anni di trattamento con pioglitazone è stata del 72%. L'incidenza cumulativa di diabete nei gruppi di intervento e di controllo divergeva nel corso dello studio (89). A fronte di questi risultati di estremo interesse, devono essere considerati i possibili effetti collaterali dell'impiego del pioglitazone a fini preventivi. Infatti, il trattamento con questo farmaco può comportare ritenzione idrica, insufficienza cardiaca e fratture ossee.

Nonostante i risultati dei trial d'intervento, la prevenzione farmacologica del diabete non ha, a tutt'oggi, un'indicazione ufficialmente riconosciuta. Di certo, la possibilità di arrestare la progressione della malattia

apre importanti prospettive cliniche. L'arresto - o almeno la riduzione del peggioramento delle alterazioni fisiopatologiche del diabete - rappresenta uno degli obiettivi principali della terapia farmacologica del diabete. L'uso di questi farmaci è raccomandabile già dalle prime fasi della malattia diabetica. La metformina, per i suoi effetti preventivi sulle malattie cardiovascolari, per la sua maneggevolezza e per i suoi costi contenuti, continua a costituire il primo farmaco per il DMT2 e si è dimostrata particolarmente efficace nel pre-trattamento nei soggetti giovani e con obesità di grado elevato. Di contro, per l'impatto sui meccanismi patogenetici un trattamento precoce con tiazolidinedioni troverebbe un forte riscontro sperimentale.

Si può prevenire il diabete mellito tipo 2 con farmaci anti-ipertensivi?

Messaggi chiave

- La valutazione dell'ipertensione e della storia familiare di ipertensione può essere utile per la categorizzazione del rischio di diabete: i soggetti ipertesi, indipendentemente dal trattamento, hanno un rischio più elevato di sviluppare la malattia.
- L'utilizzo di alcuni farmaci anti-ipertensivi può essere associato in modo indipendente a un più alto rischio di incidenza di DMT2.
- L'uso prolungato di farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina potrebbe ridurre di circa il 25% il rischio di nuova insorgenza di diabete; i bloccanti del recettore per l'angiotensina sembrano essere un po' più efficaci degli ACE-inibitori. Tuttavia, per questi farmaci non è documentato un effetto a lungo termine per quanto riguarda la prevenzione del diabete.
- Le evidenze attualmente disponibili non sono sufficienti per raccomandare il blocco del sistema renina-angiotensina per la prevenzione del DMT2 in soggetti normotesi.
- In soggetti che assumono bloccanti del sistema renina-angiotensina per altre indicazioni (ipertensione, elevato rischio di eventi cardiovascolari, insufficienza cardiaca congestizia) il miglioramento della glicemia potrebbe rivelarsi un vantaggio aggiuntivo.

L'ipertensione è un riconosciuto fattore di rischio indipendente per il diabete. I risultati di uno studio prospettico, che ha arruolato 12.550 soggetti con età com-

presa tra 45 e 64 anni, randomizzati in due gruppi in base a presenza o assenza di ipertensione e seguiti con un follow-up di 6 anni, hanno dimostrato che l'incidenza di nuovi casi di diabete aumenta nella coorte di soggetti ipertesi [RR=2,43 (2,16-2,73)]. Inoltre, è stato evidenziato che tra i soggetti ipertesi quelli sottoposti a terapia anti-ipertensiva presentavano un ulteriore incremento dell'incidenza di nuovi casi di diabete, rispetto ai soggetti non trattati (95).

Terapia anti-ipertensiva e rischio di diabete mellito tipo 2

L'associazione tra utilizzo di varie classi di farmaci anti-ipertensivi e rischio d'incidenza di DMT2 è stata valutata nelle coorti dei *Nurses' Health Study* (NHS) I e II e dell'*Health Professionals Follow-up Study* (HPFS) dove, dopo correzione per una serie di fattori confondenti, si è evidenziato un effetto diabetogeno dei diuretici tiazidici e dei β -bloccanti. L'uso di tali farmaci è associato in modo indipendente a un maggior rischio di incidenza di diabete (diuretici tiazidici: RR=1,20 nelle donne e RR=1,36 negli uomini; β -bloccanti: RR=1,32 nelle donne e RR=1,20 negli uomini); al contrario, non è stata dimostrata una significativa associazione tra sviluppo di diabete e farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina (RAS) o calcio-antagonisti (96).

Le analisi *post-hoc* di alcuni studi clinici randomizzati condotti tra il 1999 e il 2006 hanno invece suggerito che alcuni farmaci anti-ipertensivi, come quelli attivi sul RAS e i calcio-antagonisti, possano addirittura prevenire il diabete. Un esame sistematico degli studi HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*), EUROPA (*European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril among patients with stable coronary Artery disease*) e PEACE (*Prevention of Events with ACE inhibition*) ha riscontrato come gli ACE-inibitori (ramipril, perindopril, trandolapril) riducano il rischio di sviluppare diabete (14% RRR; RR 0,86; $p=0,023$), la mortalità totale e gli eventi cardiovascolari fatali e non fatali (97). Un'estensione dello studio HOPE ha poi mostrato che gli effetti positivi del ramipril osservati in corso di trattamento attivo si sono protratti anche nel follow-up post-trial, con ulteriori diminuzioni di infarto del miocardio, rivascolarizzazione e sviluppo di diabete (98). Lo studio ALLHAT, confronto tra clortalidone, amlodipina e lisinopril, condotto in 33.357 soggetti ipertesi di età ≥ 55 anni, non ha dimostrato differenze di *outcome* primario (malattia cardiovascolare fatale o infarto non fatale), ma ha evidenziato una riduzione dell'incidenza

di nuovi casi di diabete con l'uso di lisinopril e calcio-antagonista rispetto al diuretico (99).

Nello studio ASCOT-BPLA il trattamento con amlodipina (eventualmente integrato con perindopril) risultava più vantaggioso rispetto a quello con atenololo (eventualmente integrato con bendroflumetiazide), diminuendo sia l'incidenza di eventi cardiovascolari (fatali e non fatali) sia il rischio di sviluppare diabete (100).

Una riduzione del rischio di diabete è stata osservata anche in trial che hanno utilizzato farmaci bloccanti il recettore dell'angiotensina II. Lo studio LIFE ha dimostrato che il trattamento con losartan era superiore all'atenololo sia per quanto riguarda l'endpoint primario (morte, infarto del miocardio, ictus) sia per la diminuzione d'insorgenza di diabete (riduzione del rischio del 25%) (101). Risultati analoghi sono stati ottenuti nello studio VALUE con il valsartan, con una diminuzione del 23% del rischio di diabete (102).

In letteratura sono disponibili 5 studi prospettici condotti su pazienti ad alto rischio. Il DREAM è uno studio di intervento randomizzato controllato che aveva come endpoint primario proprio il tasso di conversione a diabete. I risultati hanno mostrato che il trattamento di soggetti con IFG o IGT con ramipril per un periodo medio di tre anni non riduceva significativamente l'incidenza dell'endpoint primario (decesso o sviluppo di diabete) rispetto al placebo (18,1 vs 19,5%). Tuttavia, i soggetti trattati con ramipril avevano una maggiore probabilità di riconversione alla normoglicemia rispetto a quelli trattati con placebo (HR 1,16; 95% IC, 1,07-1,27; $p=0,001$) (94). Questi risultati sono stati confermati in un'osservazione a lungo termine che ha dimostrato una significatività pressoché nulla per l'endpoint sia primario sia secondario (103).

Al contrario, i risultati dello studio NAVIGATOR hanno mostrato che in soggetti con IGT a rischio per patologie cardiovascolari il trattamento con valsartan, per un periodo di 5 anni, unitamente alla modifica dello stile di vita, è in grado di diminuire del 14% il rischio relativo di diabete e del 3,8% il rischio assoluto, senza tuttavia ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari (104).

Lo studio ONTARGET ha valutato il trattamento con il bloccante del recettore dell'angiotensina II telmisartan, dell'ACE-inibitore ramipril e con la combinazione dei due farmaci in pazienti con patologia vascolare o ad alto rischio di diabete, senza riuscire a dimostrare

differenze tra i tre trattamenti (105). Nello studio TRASCEND il trattamento con telmisartan in pazienti ad alto rischio cardiovascolare che non tolleravano gli ACE-inibitori non riduceva l'incidenza di nuovi casi DMT2 (106). Analogo risultato è stato riportato dallo studio PROFESS che prendeva in considerazione la recidiva di ictus (endpoint primario) e lo sviluppo di diabete (endpoint secondario) in 5000 pazienti che avevano già avuto un ictus ischemico (107).

Rilevanza del problema

A fronte degli incerti dati degli studi prospettici, una meta-analisi del 2007, che includeva 22 trial clinici randomizzati per un totale di 143 mila pazienti, evidenziava come l'incidenza di diabete fosse più bassa con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II e con gli ACE-inibitori, seguiti dai calcio-antagonisti, dai β -bloccanti e dai diuretici (108). Analogamente, una meta-analisi più recente (11 studi, 79.733 pazienti) ha dimostrato l'efficacia degli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II in confronto a placebo o calcio-antagonisti e β -bloccanti nel ridurre l'incidenza di diabete. I risultati delle meta-analisi devono, però, essere interpretati con cautela, soprattutto quando si valutano differenze di efficacia tra vari farmaci. Infatti, nonostante il trattamento anti-ipertensivo con ACE-inibitori o bloccanti del recettore dell'angiotensina determini una diminuzione del rischio di sviluppare diabete, non si ottiene una riduzione della mortalità o degli outcome cerebro- e cardiovascolari (109).

Meccanismi

Gli ACE-inibitori sono ampiamente utilizzati come anti-ipertensivi e si rivelano particolarmente utili in soggetti con DMT2, grazie anche a un potenziale effetto positivo sulla sensibilità all'insulina. L'angiotensina II induce insulino-resistenza attraverso vari meccanismi: alterazione della trasmissione del segnale insulinico intracellulare, inibizione della differenziazione degli adipociti, effetti sul flusso ematico a livello del muscolo scheletrico e sulla stimolazione del sistema simpatico.

Gli effetti emodinamici degli ACE-inibitori sono associati ad aumentati livelli di bradichinina (con attività vasodilatatrice) e a ridotta produzione di angiotensina II (con attività vasoconstrittrice). In condizioni d'insulino-resistenza gli ACE-inibitori sembrerebbero migliorare il trasporto del glucosio nel muscolo schele-

trico (110). Inoltre, l'angiotensina II è uno dei principali fattori coinvolti nel rimodellamento arterioso associato all'ipertensione. L'angiotensina II è un peptide multifunzionale con azioni pleiotropiche: modula il tono vasomotorio, la crescita cellulare, l'apoptosi, la migrazione cellulare. È una molecola pro-infiammatoria e stimola la produzione di fattori di crescita e di agenti vasoattivi. Le sue azioni sono mediate da un complesso circuito di segnali intracellulari (PLC-IP3-DAG, MAP-chinasi, tirosin-chinasi, ecc.) (111). Alcune evidenze suggeriscono che l'angiotensina II sia un inibitore della differenziazione dei pre-adipociti e che favorisca la distribuzione, soprattutto a livello del tessuto adiposo viscerale, di cellule non differenziate più voluminose e insulino-resistenti, sicuramente implicate nella risposta infiammatoria. Peraltro, questi dati pre-clinici non trovano sempre un sicuro corrispettivo clinico (112). Studi *in vitro* hanno anche evidenziato un potenziale effetto protettivo degli ACE-inibitori sulle β -cellule grazie a un effetto antiossidante (113). Studi recenti suggeriscono che gli effetti benefici di alcuni antagonisti del recettore dell'angiotensina II non sono mediati esclusivamente dagli effetti esplicati da tale recettore. Ad esempio, sembra che il telmisartan possa attivare il recettore *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR)- γ , noto *target* di farmaci insulino-sensibilizzanti (114).

In conclusione, l'uso di alcuni farmaci anti-ipertensivi, soprattutto di quelli attivi sul RAS, sembra avere un effetto potenzialmente positivo sul rischio di sviluppare DMT2. In soggetti ipertesi con spiccato rischio di malattia diabetica un loro impiego precoce potrebbe quindi rappresentare un approccio razionale, anche alla luce dei noti effetti reno-protettivi.

Si può prevenire il diabete mellito tipo 2 con farmaci ipolipemizzanti?

Messaggi chiave

- Gli studi osservazionali suggeriscono che l'utilizzo di statine e bezafibrato ritardi la comparsa di diabete e/o il peggioramento della funzione β -cellulare.
- Gli studi prospettici indicano che:
 - statine idrofile come la pravastatina prevengono la comparsa di diabete; al contrario, le statine lipofile come l'atorvastatina aumentano, anche se lievemente, il rischio di sviluppare DMT2

- tra i fibrati solo il bezafibrato riduce il rischio di sviluppare DMT2 in quanto in questa classe è l'unico agonista che attiva PPAR sia α sia γ
- il beneficio derivante dal trattamento con niacina è di gran lunga superiore a un effetto clinicamente rilevante sull'insulino-resistenza
- le evidenze sull'effetto diabetogeno degli ω -3 non sono conclusive; studi osservazionali suggeriscono tale effetto per introiti giornalieri elevati (>200-300 mg/die).

Numerosi studi prospettici e osservazionali hanno valutato l'effetto dei farmaci ipolipemizzanti sulla prevenzione del rischio di DMT2.

Evidenze da RCT o studi di coorte

Uno studio di coorte retrospettivo ha dimostrato che l'utilizzo delle statine in 10.996 soggetti inizialmente trattati con farmaci antidiabetici orali si associava a un ritardo di circa 10 mesi dell'inizio del trattamento insulinico (115). I dati degli studi di intervento sono meno univoci.

Nello studio WOSCOPS il trattamento con pravastatina si associava a una riduzione del 30% del rischio di sviluppare diabete (116). Di contro, nello studio ASCOTT-LLA il trattamento con atorvastatina comportava una significativa diminuzione degli eventi cardiovascolari maggiori rispetto al gruppo placebo, senza alcun effetto sull'incidenza di diabete (117). Addirittura, nello studio HPS l'incidenza di nuovi casi di diabete era leggermente più elevata nei soggetti trattati con simvastatina rispetto al gruppo placebo senza, peraltro, raggiungere la significatività statistica (118), mentre nello studio PROVE-IT si è osservato un significativo aumento dei livelli di HbA_{1c} nei pazienti non diabetici trattati con atorvastatina rispetto a quelli trattati con pravastatina (119). Tuttavia, nello studio CARDS, trial multicentrico randomizzato, controllato con placebo, condotto in soggetti con diabete, non è stata riscontrata alcuna differenza tra i livelli di HbA_{1c} di pazienti trattati con atorvastatina rispetto al gruppo placebo (120).

Anche nello studio JUPITER, effettuato in soggetti apparentemente sani, senza iperglicemia, ma con elevati valori di proteina C-reattiva, il trattamento con rosuvastatina diminuiva significativamente l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori, ma si associava a incremento di incidenza di diabete (+0,6%; p=0,01) (121).

Lo Studio ARIC ha dimostrato che flogosi e trigliceridi sono predittori di sviluppo di DMT2; pertanto, i farmaci che riducono i trigliceridi potrebbero essere utili per prevenire lo sviluppo di diabete (122). In effetti, il trattamento con bezafibrato, a differenza di quello con altri fibrati, sembra associarsi a una minore incidenza di DMT2 (123).

In una sub-analisi dello studio BIP (*Bezafibrate Infarction Prevention*) si è osservato come il trattamento con bezafibrato fosse associato a una diminuzione dell'incidenza del diabete in soggetti con alterata glicemia a digiuno.

L'effetto benefico del bezafibrato è stato confermato da un altro studio condotto su un sottogruppo dello studio BIP che ha dimostrato come, nel follow-up a lungo termine di soggetti obesi, questo farmaco riduca l'incidenza di diabete (124).

Più complessa è la relazione tra acido nicotinico e metabolismo glucidico.

L'impiego di dosi elevate di niacina sembra peggiorare il controllo glicemico, come indicato da un marginale aumento dell'HbA_{1c} (125). Questo effetto potrebbe essere mediato da un peggioramento della sensibilità all'insulina. Ciononostante, gli effetti benefici della niacina sul rischio cardiovascolare in soggetti sia diabetici sia non diabetici rimangono evidenti.

Nei soggetti con normale glicemia a digiuno o con IFG il trattamento con niacina riduce dell'11% il rischio relativo di mortalità a 15 anni rispetto al gruppo placebo (126).

Infine, un peggioramento del compenso glico-metabolico e un aumentato rischio di DMT2 è stato osservato con l'introito di acidi grassi ω -3 (127).

Meta-analisi

Una meta-analisi di 26 studi clinici relativi all'assunzione di acidi grassi in soggetti diabetici ha dimostrato che l'olio di pesce determina una riduzione di circa il 30% dei livelli di trigliceridi, accompagnata da un leggero aumento dei livelli di colesterolo LDL. L'effetto sulla HbA_{1c} era, invece, praticamente nullo (128) e una successiva meta-analisi di 18 studi randomizzati, controllati verso placebo, ha confermato questi risultati (129).

L'effetto delle statine è stato valutato in una meta-analisi di 5 studi randomizzati e controllati, le cui conclusioni deponevano per l'assenza di effetti statisticamente significativi sulla riduzione del rischio per diabete (130).

Una successiva meta-analisi di 6 studi randomizzati e controllati confermava come la terapia con statine riducesse il rischio vascolare, mentre dubbia rimaneva la relazione con l'incidenza del diabete (RR=1,06; p=0,38) (131). Infine, una recente meta-analisi (13 studi, 91.140 partecipanti, 4278 dei quali sviluppavano diabete in 4 anni) denunciava un modesto incremento del rischio di sviluppare diabete (9%) (OR 1,09; 95% IC 1,02-1,17). Peraltro, alla luce del vantaggio del trattamento con statine sulla riduzione degli eventi cardiovascolari, rispetto a un rischio marginale per lo sviluppo di diabete, il trattamento con statine rimane caldamente raccomandato nei soggetti a rischio cardiovascolare, inclusi i diabetici tipo 2.

Evidenze sperimentali

I meccanismi attraverso i quali le statine potrebbero interferire con i meccanismi patogenetici sono stati valutati in studi preclinici e clinici. Parte dell'effetto positivo sul rischio di DMT2 è stato attribuito all'aumento dei livelli di adiponectina circolante che si associa al trattamento con pravastatina in soggetti sani e con sindrome metabolica (132, 133).

L'adiponectina, peptide prodotto e rilasciato dagli adipociti, possiede attività anti-infiammatoria e insulino-sensibilizzante ed è indipendentemente associata a una riduzione del rischio di DMT2 (38). Inoltre, il trattamento con pravastatina inibisce la produzione di citochine pro-infiammatorie (134), mentre quello con lovastatina determina un miglioramento dell'insulino-sensibilità (135).

Dati sperimentali hanno dimostrato che la terapia con cerivastatina migliora la secrezione insulinica e l'*uptake* del glucosio insulino-mediato in soggetti obesi con DMT2 iniziale. Non tutti i dati sono, comunque, univoci. Alcuni studi hanno riportato che gemfibrozil e simvastatina diminuiscono la sensibilità insulinica (136). Al contrario, i risultati di uno studio sperimentale italiano hanno confermato l'utilità delle statine nel controllo della dislipidemia in pazienti con DMT2 e nel miglioramento della sensibilità insulinica, con una maggiore efficacia dell'atorvastatina rispetto alla simvastatina (137).

Altri possibili meccanismi sono rappresentati dall'esistenza di una condivisione di fattori che peggiorano la funzione endoteliale e l'insulino-resistenza in soggetti sia diabetici sia non diabetici. Sembra dunque, che qualsiasi fattore in grado di migliorare la funzione endoteliale possa incrementare l'insulino-sensi-

bilità (come l'intervento della terapia con statine sulla funzione endoteliale).

Interventi terapeutici in modelli animali e studi condotti sull'uomo hanno dimostrato che il miglioramento della funzione endoteliale determina una riduzione dell'insulino-resistenza; allo stesso modo, l'aumento della sensibilità insulinica causa un miglioramento della funzione endoteliale. Gli studi cellulari, fisiologici, clinici ed epidemiologici sostengono una consistente relazione di reciprocità tra disfunzione endoteliale e insulino-resistenza che spiega la correlazione tra patologie metaboliche e cardiovascolari e lascia emergere importanti implicazioni terapeutiche (138).

Oltre a un effetto sulla sensibilità insulinica, non si può escludere anche un eventuale effetto della terapia ipolipidizzante sulla funzione β -cellulare. HDL e LDL plasmatiche influenzano, infatti, funzione e sopravvivenza delle β -cellule. Le lipoproteine LDL diminuiscono la proliferazione e la secrezione insulinica stimolata dal glucosio in colture di β -cellule umane e murine. Al contrario, le HDL modulano la funzione delle isole pancreatiche grazie all'aumento della secrezione insulinica indotta dal glucosio, all'incremento della proliferazione β -cellulare e alla riduzione dell'apoptosi causata dall'esposizione ad alte concentrazioni di glucosio. Tali effetti positivi caratteristici delle HDL normali non si ottengono, però, con HDL "non funzionanti", tipiche dei soggetti diabetici (139).

Successive evidenze hanno anche mostrato che il colesterolo di membrana modula la capacità del glucosio di stimolare la secrezione insulinica delle β -cellule pancreatiche.

Sebbene non sia stato ancora chiarito il meccanismo molecolare, è stato osservato che il colesterolo agisce attraverso il fosfatidilinositolo 4,5-bisfosfato (PIP 2) per regolare i movimenti dell'actina, il potenziale della membrana plasmatica e la secrezione insulinica.

Risultati diametralmente opposti sono stati invece dimostrati in β -cellule povere di colesterolo; in seguito a inibizione cronica della sintesi del colesterolo si ottiene una riduzione della secrezione dell'ormone (140).

In conclusione, i farmaci ipolipidizzanti rimangono farmaci elettivi per la prevenzione del rischio cardiovascolare, mentre hanno effetti dubbi sulla progressione da ridotta tolleranza al glucosio a diabete franco. Questa differenza d'impatto sul rischio cardiovascolare e diabete è sovrachianta soprattutto per quanto riguarda le statine, il cui impiego rimane dettato solo e solamente dall'effetto sul rischio cardiovascolare.

Si può prevenire il diabete mellito tipo 2 negli obesi con la chirurgia bariatrica?

Messaggi chiave

Le evidenze disponibili in letteratura sul bypass gastrico Roux-en-Y permettono di affermare che:

- *la procedura chirurgica garantisce un miglioramento dell'utilizzazione dei substrati e della sensibilità insulinica a livello epatico, adiposo e muscolare nei soggetti con obesità patologica*
- *tali variazioni sono ben giustificate dalla restrizione calorica a breve termine dall'intervento chirurgico e dalla riduzione di peso corporeo a lungo termine*
- *la remissione del diabete si verifica generalmente entro un anno dall'intervento chirurgico.*

Le evidenze sulla diversione bilio-pancreatica consentono di asserire che:

- *la procedura chirurgica normalizza la sensibilità insulinica nei soggetti con obesità patologica*
- *è possibile osservare tale effetto già prima della significativa riduzione del peso corporeo*
- *l'intervento chirurgico regolarizza il profilo giornaliero del glucosio plasmatico nei soggetti diabetici.*

Le evidenze suggeriscono che il bypass del duodeno e del tratto iniziale del digiuno non coinvolge altri meccanismi metabolici, oltre a restrizione calorica e perdita di peso. Diversamente, il contatto delle secrezioni biliopancreatiche con la mucosa dell'ileo terminale - come realizzato con un intervento di derivazione bilio-pancreatica - sembra migliorare la sensibilità all'insulina in maniera parzialmente indipendente dal peso corporeo.

La percentuale di soggetti obesi e sovrappeso è enormemente aumentata negli ultimi 20-30 anni. È evidente che i soggetti obesi hanno un rischio relativo di malattia coronarica, diabete, cancro e morte più elevato rispetto a quelli normopeso. In tali soggetti i livelli di rischio più alti riguardano la malattia diabetica, caratterizzata da un elevato gradiente tra i due sessi. La donna è comunemente protetta dalle malattie cardiovascolari e, in una certa misura, anche dal diabete, fino all'età della menopausa. Al contrario, diviene un soggetto fortemente a rischio dopo la menopausa e soprattutto in presenza di diabete, obesità o ipertensione. Gli sforzi dei programmi di *screening* e prevenzione dovrebbero essere rivolti alla riduzione di questo rischio.

Nonostante i risultati di numerosi trial, condotti anche su pazienti con DMT2, permettano di considera-

re la chirurgia bariatrica il trattamento migliore per la risoluzione dell'obesità morbigena, la chirurgia bariatrica è al momento improponibile come strumento per la prevenzione del DMT2 in soggetti con ogni grado di obesità.

L'esistenza di un'associazione lineare tra spesa energetica misurata a digiuno in condizioni standard e massa magra corretta per età e sesso indica che la spesa calorica e l'*intake* calorico di un soggetto obeso sono più elevati rispetto a quelli di un soggetto normopeso. Le evidenze hanno dimostrato che età, massa magra e quoziente respiratorio sono i principali determinanti indipendenti della termogenesi a riposo in soggetti sani. Al contrario, sensibilità all'insulina e (in misura minore) obesità addominale sono i principali fattori di controllo della termogenesi indotta dal glucosio (141).

Per garantire la *compliance* del paziente nel calcolo della restrizione calorica è importante quantificare prima di tutto l'entità di riduzione del peso che si dovrebbe ottenere in un determinato periodo di tempo. Inoltre, è fondamentale far capire ai pazienti obesi che è indispensabile modificare le abitudini alimentari e che, per evitare di riguadagnare il peso perduto, è necessario continuare a perseguire norme alimentari corrette anche dopo il raggiungimento del peso corporeo prestabilito.

A prescindere dallo strumento utilizzato per indurre il calo del peso corporeo (restrizione calorica, utilizzo di farmaci, ricorso alla chirurgia bariatrica), l'entità della riduzione sarà progressivamente maggiore in funzione del peso iniziale, ma il peso finale sarà proporzionale a quello iniziale. Su questo si basa una teoria largamente dimostrata sperimentalmente. Secondo tale teoria una volta raggiunto un certo peso il nostro organismo tende a conservarlo. Anche a fronte di misure drastiche indipendenti dalla volontà del soggetto e che impostano una restrizione esogena, come ad esempio la chirurgia bariatrica, l'organismo eserciterà comunque un controllo e nel tempo il peso si manterrà entro una certa soglia.

Uno studio randomizzato condotto su 130 soggetti adulti, non diabetici, con obesità grave (classe II o III) ha valutato l'effetto di un intervento intensivo sullo stile di vita della durata di un anno. I risultati hanno mostrato che un intervento che preveda variazioni dietetiche e dell'attività fisica determina clinicamente una perdita di peso significativa (9% al massimo) e modificazioni favorevoli dei fattori di rischio cardiometabolici (142). Tuttavia, nonostante gli sforzi profusi, i

soggetti rimangono obesi anche a un anno dall'intervento.

Diversamente, una meta-analisi del 2009 ha evidenziato una più rilevante riduzione di peso a due anni dall'intervento e ha dimostrato che nella maggior parte dei pazienti era presente un miglioramento o la remissione del diabete. L'impatto che la chirurgia bariatrica può avere sul diabete varia in funzione della procedura chirurgica utilizzata e del calo di peso corporeo ottenuto. Perdita di peso e risoluzione del diabete sono più consistenti in pazienti sottoposti a interventi più invasivi rispetto al semplice bendaggio gastrico, come ad esempio la diversione bilio-pancreatica/*switch* duodenale, seguita dal *bypass* gastrico. I livelli d'insulina, di HbA_{1c} e di glicemia a digiuno sono significativamente diminuiti e tali si sono mantenuti per più di due anni dopo l'intervento chirurgico (143).

Un trial clinico controllato della durata di un anno ha confrontato l'intervento intensivo sullo stile di vita con quello chirurgico e ha mostrato che entrambi i trattamenti determinano un miglioramento del DMT2 e dei fattori di rischio cardiovascolare. Tuttavia, è indubbio che si ottengono maggiori benefici nei pazienti trattati con chirurgia: la remissione del diabete è del 33% dopo intervento sullo stile di vita e del 70% dopo chirurgia bariatrica. Appare dunque evidente che i risultati raggiunti con le due diverse terapie non sono confrontabili (144).

Chirurgia bariatrica

Sono disponibili diversi interventi di chirurgia bariatrica. La metodica utilizzata viene scelta dal chirurgo, di volta in volta, in funzione del paziente. Tra i vari centri esistono consistenti variabili di una stessa procedura chirurgica.

Bypass gastrico Roux-en-Y. Esistono due principali tipi d'intervento, rappresentativi di due ipotesi patogenetiche distinte. Il *bypass* gastrico è un'operazione estremamente restrittiva, lascia una tasca gastrica di 30 mL e di conseguenza limita l'apporto di cibo inducendo facilmente nausea e vomito. La deviazione a Y (proposta da Roux) devia il contenuto gastrico a valle del duodeno e della prima porzione del digiuno. Questa procedura si basa sull'ipotesi, supportata soprattutto da evidenze sperimentali nell'animale, che il primo tratto dell'intestino rilasci fattori ormonali o neurali ad azione diabetogena che, indipendentemente dalla perdita di peso, influenzano direttamente l'omeostasi del glucosio.

Evidenze emergenti mostrano che l'intestino partecipa effettivamente alla regolazione dell'omeostasi glucidica.

Un recente studio, condotto su grandi obesi diabetici e non diabetici sottoposti a un intervento di *bypass* gastrico, ha permesso di dimostrare che il BMI si modifica molto poco nelle prime due settimane dopo l'intervento, mentre successivamente inizia a diminuire linearmente in confronto ai due gruppi di controllo (normopeso o obesi). Tuttavia, è possibile osservare un effetto anti-iperglicemico già dopo le prime due settimane, ovviamente indipendente dalla perdita di peso (145).

In passato è già stato documentato come l'abbassamento della glicemia in seguito a restrizione calorica non sia correlato a una variazione della sensibilità all'insulina, ma semplicemente alla carenza del substrato. Pertanto, non si riesce a identificare un meccanismo fisiopatologico al di là della restrizione calorica che possa spiegare le variazioni della glicemia nella fase acuta o nella fase cronica dopo chirurgia bariatrica. È interessante notare che l'ossidazione lipidica, già elevata nel soggetto obeso, aumenta ulteriormente in fase acuta grazie alla riduzione della concentrazione d'insulina. Proprio questo meccanismo permette la mobilitazione della massa grassa e, dunque, la perdita di peso (145).

Diversione bilio-pancreatica. Sono disponibili numerose evidenze a favore degli effetti positivi della diversione bilio-pancreatica sull'omeostasi glucidica. In questa procedura chirurgica la resezione gastrica è molto più limitata e il succo bilio-pancreatico è deviato in un punto molto a valle dell'intestino tenue, realizzando un *bypass* a 50 cm dalla valvola ileo-cecale e consentendo l'assorbimento di nutrienti - e soprattutto di lipidi - solo in questo punto. È dunque un intervento "malassorbitivo" che si basa sull'ipotesi secondo la quale anticipare il contatto della mucosa dell'intestino terminale con il succo bilio-pancreatico possa rilasciare segnali ad azione anti-diabetogena indipendentemente dalla perdita di peso.

La diversione bilio-pancreatica rappresenta sicuramente la procedura chirurgica più invasiva e meno reversibile. Anche in questo caso l'effetto finale dipende dai valori iniziali di BMI prima dell'intervento: i soggetti con valori più elevati di peso corporeo otterranno una riduzione di peso, ma comunque si stabilizzeranno dopo l'intervento a un peso superiore rispetto

a pazienti che avevano già inizialmente un peso inferiore. Infatti, nonostante la porzione d'intestino deputata all'assorbimento sia sempre la stessa per tutti i pazienti, vi è un'area in cui probabilmente si verifica un'ipertrofia dei villi intestinali. Inoltre, deve essere considerato che i pazienti sottoposti a diversione bilio-pancreatica generalmente non seguono particolari restrizioni alimentari e adottano una dieta libera.

L'obesità grave è notoriamente caratterizzata da ipersecrezione d'insulina e insulino-resistenza, ma la funzione β -cellulare rimane inalterata. Le evidenze scientifiche hanno permesso di dimostrare che in seguito a diversione bilio-pancreatica, contrariamente a quanto accade con il *bypass* gastrico, si ottiene in tutti i soggetti (IGT, NGT o diabetici) un aumento della sensibilità insulinica che può raggiungere livelli normali o addirittura superiori in soggetti moderatamente obesi. La chirurgia bariatrica malassorbitiva consente di correggere l'ipersecrezione d'insulina e l'insulino-resistenza quando i valori di BMI sono ancora elevati. Pertanto, in seguito all'ulteriore riduzione di peso dopo due anni, i soggetti moderatamente obesi diventano "super-sensibili" all'insulina e contemporaneamente ipo-secretori di insulina (146, 147). Il rapido e consistente incremento della sensibilità insulinica è il principale meccanismo alla base del miglioramento della tolleranza al glucosio osservato in pazienti con obesità patologica dopo un intervento di diversione bilio-pancreatica (148).

Sleeve gastrectomy con interposizione ileale. Si tratta di una gastrectomia a manica che prevede, oltre alla gastrectomia, la trasposizione o interposizione a monte di una porzione di intestino tenue terminale. Concettualmente è una procedura non molto diversa dalla diversione bilio-pancreatica: anche in questo caso si anticipa il contatto tra nutrienti e succo bilio-pancreatico. La *sleeve gastrectomy* viene modulata dal chirurgo a seconda della condizione clinica del paziente. Eseguita in diabetici, anche normopeso, la procedura determina, indipendentemente dal valore di BMI, una risoluzione del diabete, con livelli medi di HbA_{1c} pari al 6% (149). In questo caso non è possibile fare una predizione della remissione del diabete o del grado di obesità in funzione del peso iniziale, della perdita di peso, dell'età, del sesso, della durata e gravità della malattia. L'unico fattore correlato alla predizione è l'insulino-sensibilità iniziale; pertanto, i soggetti con peggiore insulino-sensibilità ottengono risultati migliori, proba-

bilmente perché hanno un maggiore margine di miglioramento.

I dati che hanno valutato il diverso impatto sulla sensibilità insulinica del *bypass* gastrico di Roux-en-Y e della diversione bilio-pancreatica hanno mostrato che in pazienti obesi trattati con il *bypass* gastrico il miglioramento di sensibilità insulinica è proporzionale alla perdita di peso. Al contrario, in pazienti sottoposti a diversione bilio-pancreatica l'incremento della sensibilità insulinica è consistente e immediato e in parte indipendente dalla perdita di peso.

La chirurgia bariatrica ha un elevato livello di efficacia, dimostrato soprattutto in caso di pazienti che nonostante vari interventi terapeutici rimangono ad alto rischio. Tuttavia, esistono pochi studi sull'argomento e l'evidenza dei trial disponibili è inconsistente; pertanto, per l'utilizzo della chirurgia bariatrica è fondamentale basarsi esclusivamente sul *clinical judgement*. A tale scopo potrebbe essere particolarmente utile avere un algoritmo integrato che tenga conto di vari fattori:

- valutazione della disposizione psicologica del paziente per intervenire sulla *compliance*. La *compliance* rappresenta sicuramente la maggiore resistenza per il successo di una terapia. In genere decade esponenzialmente nel tempo e insieme all'inerzia clinica determina il fallimento di una terapia. La valutazione psicologica del paziente dovrebbe anche permettere di capire se il soggetto è più o meno compulsivo nelle proprie abitudini alimentari; in tal caso la prescrizione dietetica è poco utile e, in alcuni casi, inapplicabile;
- valutazione di assenza di controindicazioni all'intervento chirurgico;
- valutazione di eventuali co-morbidità (ipertensione, diabete, dislipidemie, complicanze articolari, depressione).

Per la prevenzione del diabete potrebbe essere utile determinare, utilizzando anche dati esistenti (presso i chirurghi), se l'incidenza di diabete in pazienti operati non diabetici sia minore di quella della popolazione di riferimento. Potrebbe inoltre rivelarsi utile un progetto di *re-call* dei soggetti (mediante le ASL) per valutare se siano stati raggiunti gli endpoint prestabiliti.

Infine, deve essere ricordato che in caso di obesità morbigena non esiste un'alternativa valida alla chirurgia bariatrica, che rimane l'unico intervento di perdita di peso in grado di ridurre la mortalità cardiovascolare e generale.

La posizione italiana e quella internazionale

Messaggi chiave

Alla luce della valutazione delle raccomandazioni AMD-SID è possibile concludere che:

- il test OGTT può essere utile per definire il rischio individuale
- non è possibile ipotizzare uno screening di massa per la prevenzione del diabete a causa di un elevato NNS (number needed to screen)
- non è possibile stabilire una frequenza ottimale dello screening
- l'elenco delle condizioni per l'identificazione dei soggetti ad alto rischio di diabete è molto simile e non si rilevano sostanziali differenze tra le varie linee guida
- sono disponibili 5 elementi di confronto tra raccomandazioni AMD-SID e altre linee guida:
 - modalità per realizzare l'intervento sullo stile di vita
 - ruolo della terapia farmacologica
 - farmaci consigliati per la prevenzione primaria
 - ruolo della chirurgia bariatrica
 - frequenza del controllo nei soggetti a rischio.

Basandosi sugli Standard di Cura Italiani 2009–2010 questa sezione si propone di estrapolare gli elementi distintivi della posizione italiana sulla prevenzione primaria del diabete e di confrontarla con quelle assunte da altre società scientifiche (21).

La metodologia degli Standard di Cura Italiani è fondata sul livello di prova, basato a sua volta sulla numerosità e sul tipo di studi effettuati e sulla forza della raccomandazione.

Gli Standard di Cura dedicano alla prevenzione del diabete due capitoli: uno sullo *screening* dei soggetti a rischio e uno sulla prevenzione.

Tutte le società scientifiche concordano nel suggerire uno *screening* selettivo. Infatti, affinché lo *screening* possa essere una procedura efficace e giustificata, anche dal punto di vista economico, è necessario che sia rivolto sostanzialmente a soggetti ad alto rischio.

Secondo le raccomandazioni degli Standard di Cura Italiani 2009–2010 i programmi di *screening* basati sulla glicemia a digiuno hanno un più favorevole rapporto costo/efficacia rispetto a quelli basati sull'OGTT. Tuttavia l'OGTT si rivela utile per caratterizzare meglio i soggetti e definirne il rischio individuale di diabete e di malattia cardiovascolare (21).

Per quanto riguarda la modalità di ripetizione del test di *screening*, in caso di normalità i soggetti dovrebbero essere riesaminati dopo 2-3 anni. Tuttavia, tale frequenza potrebbe essere più ravvicinata in funzione del rischio individuale di ciascun paziente (21).

L'elenco delle condizioni per l'identificazione dei soggetti ad alto rischio di diabete è molto simile e non si rilevano differenze sostanziali tra le linee guida delle varie società scientifiche sia per i soggetti adulti sia per quelli in età evolutiva (Tabella 7) (21). Tuttavia può essere evidenziata una lieve differenza nel valore del limite minimo di HbA_{1c}. Gli Standard di Cura Italiani prevedono una categoria di soggetti con valore di HbA_{1c} compreso tra 6 e 6,49%. Invece, nelle linee guida ADA 2010 il limite minimo ha un valore più basso (5,7%) (150).

Esistono considerevoli elementi a favore dello *screening* in soggetti ad alto rischio:

1. lo *screening* potrebbe rappresentare una diagnosi precoce, semplice da realizzare e utile
2. l'alterazione della glicemia non diabetica non è considerata una condizione benigna e può essere già associata a delle complicanze
3. i soggetti ad alto rischio costituiscono una popolazione in cui si ha una considerevole possibilità di intervento.

Peraltro, i costi elevati, l'impatto psicosociale sul sog-

getto sottoposto a *screening* e le valutazioni di costo-efficacia sono elementi a svantaggio dello *screening*.

Per l'attuazione dei programmi di prevenzione sono disponibili tre diverse strategie:

1. strategie a monte (*up-stream*): programmi diretti alla popolazione generale e interventi di politica sanitaria e sociale finalizzati a promuovere stili di vita più salutari
2. strategie intermedie (*mid-stream*): interventi diretti a gruppi definiti della popolazione o a comunità a rischio rivolti a influenzare il rischio di diabete
3. strategie a valle (*down-stream*): programmi di intervento diretti ai soggetti ad alto rischio finalizzati a ridurre il tasso di conversione a diabete mediante modificazioni dello stile di vita (dieta ed esercizio fisico) o uso di farmaci.

In realtà, nel caso dello *screening* del DMT2 la possibilità di ridurre il tasso di conversione del diabete è emersa soltanto da studi basati su strategie *down-stream*. Al contrario, si ottengono risultati ambigui da studi basati su strategie *mid-stream*, mentre non sono ancora disponibili studi su strategie *up-stream*.

A fronte di una valutazione delle raccomandazioni presenti negli Standard di Cura Italiani 2009-2010, è possibile trarre alcune conclusioni riguardo alla prevenzione primaria:

Tabella 7 **Soggetti ad alto rischio di diabete**

- IFG o IGT o pregresso diabete gestazionale o HbA_{1c} 6-6,49% (solo con dosaggio standardizzato secondo raccomandazioni)
- Età ≥45 anni, specialmente se con BMI ≥25 kg/m²
- Età <45 anni e una o più tra le seguenti condizioni:
 - inattività fisica
 - familiarità di primo grado per diabete tipo 2 (genitori, fratelli)
 - appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio
 - ipertensione arteriosa (≥140/90 mmHg) o terapia anti-ipertensiva in atto
 - bassi livelli di colesterolo HDL (≤35 mg/dL) e/o elevati valori di trigliceridi (≥250 mg/dL)
 - nella donna, parto di un neonato di peso >4 kg
 - basso peso alla nascita (<2,5 kg)
 - sindrome dell'ovaio policistico o altre condizioni di insulino-resistenza come l'*Acanthosis nigricans*
 - evidenza clinica di malattie cardiovascolari
- Ragazzi/e di età >10 anni, con BMI >85° percentile e due tra le seguenti condizioni:
 - familiarità di primo o secondo grado per diabete tipo 2
 - madre con diabete gestazionale
 - segni di insulino-resistenza o condizioni associate (ipertensione, dislipidemie, *Acanthosis nigricans*, ovaio policistico, basso peso alla nascita)
 - appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio

- la maggior parte degli studi sulla prevenzione dell'evoluzione da una situazione di alto rischio a diabete è condotta generalmente in soggetti con IGT; al contrario, sono a disposizione pochi dati su soggetti con IFG o con altre condizioni di rischio;
- come già accennato, la maggior parte delle evidenze riguardo all'attuazione dei programmi di prevenzione deriva sostanzialmente da studi *down-stream*;
- è evidenziato il ruolo favorevole dell'educazione terapeutica;
- è dimostrata la persistenza di una certa riduzione del rischio anche dopo cessazione dell'intervento sullo stile di vita. Tuttavia, non è ancora chiaro quale sia la componente più efficace di tale intervento (ad esempio la qualità dei grassi alimentari può essere più importante della quantità). È necessario diversificare le strategie di intervento in base al livello di rischio;
- non si nota un beneficio aggiuntivo quando all'intervento sullo stile di vita viene associata la terapia con metformina.

Gli Standard di Cura Italiani pongono l'accento sulla necessità di evitare il sovrappeso mediante un'attività fisica regolare (20–30 minuti al giorno o 150 minuti a settimana). I soggetti a rischio devono ricevere un *counseling* sul calo ponderale e indicazioni per aumentare l'esercizio fisico. Infine, i soggetti devono essere incoraggiati a modificare le proprie abitudini alimentari in maniera da ridurre l'apporto totale di grassi (<30% dell'apporto energetico giornaliero) e in particolare quello di acidi grassi saturi (<10% dell'apporto calorico giornaliero), aumentando l'apporto di fibre vegetali (almeno 15 g/1000 kcal).

Secondo tali raccomandazioni l'intervento farmacologico, in aggiunta a quello sullo stile di vita, può essere utilizzato o in soggetti a rischio particolarmente elevato (con combinazione di IFG e IGT o con familiarità per DMT2) oppure in altri con obesità e IGT nei quali l'intervento sullo stile di vita non abbia prodotto calo ponderale e/o l'incremento dell'attività fisica o non sia applicabile. La terapia deve essere decisa sulla base del rapporto rischio-beneficio per ciascun paziente. Nei soggetti con IFG e/o IGT è consigliato il monitoraggio annuale della tolleranza glicidica (21).

L'intervento sullo stile di vita è indicato anche in bambini e adolescenti a elevato rischio di DMT2, ma deve essere evitato un calo ponderale eccessivo. Qualora si siano rivelate inefficaci le altre strategie, la

chirurgia bariatrica potrebbe essere considerata un'opzione in grado di prevenire lo sviluppo di DMT2 in soggetti con obesità severa e IGT. Questa raccomandazione non è confermata da altre società scientifiche.

Nella Tabella 8 è riportata una sintesi degli elementi di confronto delle raccomandazioni citate negli Standard di Cura Italiani 2009–2010 e quelle di altre linee guida (21, 150–154): modalità per realizzare l'intervento sullo stile di vita, ruolo della terapia farmacologica, farmaci consigliati per la prevenzione primaria, ruolo della chirurgia bariatrica, frequenza del controllo nei soggetti a rischio.

Nonostante gli Standard di Cura Italiani suggeriscano programmi di *screening* basati in prima istanza sulla glicemia a digiuno rispetto all'OGTT, non sempre le società scientifiche concordano su quale sia il test migliore da utilizzare. Alcune Società (*American College of Endocrinology* ed *Endocrine Society*) propongono anche una stratificazione del rischio cardiovascolare, valutando contestualmente alla glicemia anche altri fattori di rischio cardiovascolare (151).

Gli obiettivi per gli interventi sullo stile di vita sembrano sostanzialmente simili, così come le strategie per realizzarli.

A differenza di quanto riportato negli Standard di Cura Italiani, le altre società scientifiche non prevedono l'utilizzo dei farmaci nel caso in cui l'intervento sullo stile di vita sia fallito o non sia applicabile. L'intervento farmacologico è proposto, infatti, solo nei soggetti ad alto rischio. Inoltre, si riscontrano alcune differenze circa i farmaci da utilizzare: gli Standard di Cura Italiani propongono metformina, acarbosio e glitazoni; l'ADA soltanto la metformina; le linee guida canadesi suggeriscono l'utilizzo di metformina e acarbosio in soggetti ad alto rischio con IGT e, per ragioni di sicurezza, consigliano i glitazoni solo in soggetti ad alto rischio con IFG/IGT, unicamente se privi di rischio cardiovascolare; le linee guida AACE 2008 non propongono l'utilizzo di farmaci.

Linee guida ADA 2010

Secondo le linee guida ADA 2010 il rapporto tra valori glicemici (sia a digiuno sia post-prandiali) e rischio di sviluppare diabete è un *continuum* ed è possibile identificare 3 categorie di rischio sulla base delle alterazioni glicemiche (150):

1. IFG: FPG 100–125 mg/dL (5,6–6,9 mmol/L)

Tabella 8 **Raccomandazioni: confronto Standard di Cura Italiani e linee guida (ADA, AACE, Endocrine Society, Canadian, Indian)**

	Test di screening	ISV - goal	ISV - strategie	Farmaci se ISV non è possibile	Farmaci in soggetti ad alto rischio	Frequenza del test
AMD-SID 2009-2010	FPG >OGTT HbA _{1c} Questionari	Evitare peso eccessivo	Esercizio: 150 min/sett o 20-30 min/die Dieta: grassi <30%, fibre >15 g/1000 kCal	Sì	Sì (metformina, acarbosio, TZD)	Se NGT: ogni 2-3 anni
ADA 2010	FPG, OGTT, HbA _{1c} Altri fattori di rischio cardiovascolare	Riduzione di peso del 5-10%	Esercizio: >150 min/sett Dieta: non specificata	No	Sì (metformina)	Se NGT: ogni 3 anni Se pre-DM: annuale
AACE 2008	FPG, OGTT Altri fattori di rischio cardiovascolare	Riduzione di peso del 5-10%	Esercizio: 150-300 min/sett (≥5 die/sett) Dieta: come in DPP	No	Sì (metformina, acarbosio)	Se pre-DM: OGTT, AER annuale FPG, HbA _{1c} , lipidi 2 volte/anno
Endocrine Society 2008	FPG (OGTT) Valutazione del rischio cardiovascolare	Riduzione di peso del 7% durante il primo anno	Esercizio: 40-60 min/die (≥5 die/sett) Dieta: grassi saturi <7%, pochi grassi trans, fibre	No	No	Se pre-DM: ogni 1-2 anni
Canadian Guidelines 2008	FPG (OGTT se ci sono altri fattori di rischio)	Riduzione di peso del 5%	Esercizio: regolare Dieta: non specificata	No	Considerare metformina, acarbosio (IGT); Considerare TZD (IFG/IGT senza rischio di patologie CV)	Se NGT: valutazione fattori di rischio annuale, FPG ogni 3 anni (≥40 anni)
Indian Guidelines 2007	FPG BG casuale	-	-	-	-	-

ISV: intervento sullo stile di vita; AER: albumin excretion rate

2. IGT: PPG a 120 min dopo OGTT con 75 g di glucosio 140-199 mg/dL (7,8-11,0 mmol/L)
3. HbA_{1c}: 5,7-6,4% (va notato come il limite minimo della glicata ha un valore più basso rispetto a quello degli Standard di Cura AMD-SID).

Non è chiaro come siano considerate le condizioni di IFG e IGT: sembrerebbe che non siano ritenute patologie vere e proprie, anche se viene utilizzato il termine pre-diabete. I criteri per effettuare test di *screening* in soggetti asintomatici adulti e in età evolutiva sono

sostanzialmente simili a quelli proposti dagli Standard di Cura Italiani. Per quanto riguarda il test dei soggetti asintomatici è opportuno tener presente che le linee guida ADA 2010, a differenza delle raccomandazioni italiane, pongono sullo stesso piano l'uso di HbA_{1c}, glicemia a digiuno e OGTT.

Le linee guida ADA 2010 sono sostanzialmente in linea con gli Standard di Cura Italiani 2009-2010 per quanto riguarda la prevenzione del diabete mediante modifiche dello stile di vita e i programmi dietetici e

di esercizio fisico per promuovere la perdita di peso. Al contrario, per quanto riguarda gli interventi terapeutici è considerata soltanto la metformina in soggetti a rischio molto elevato (soggetti con IFG + IGT e un altro fattore di rischio come $HbA_{1c} > 6\%$, ipertensione arteriosa, colesterolo HDL basso, trigliceridi elevati e presenza di diabete in familiari di primo grado) e che siano anche obesi e abbiano età inferiore ai 60 anni. È previsto il monitoraggio annuale per i soggetti con pre-diabete. Non è raccomandata la chirurgia bariatrica (150).

AACE 2008

Nel Documento di Consenso dell'*American College of Endocrinology* del 2008 (AACE 2008) si fa riferimento, in maniera più esplicita, alla condizione di pre-diabete, sottolineando che tale condizione può essere già associata alle complicanze micro- e macrovascolari del diabete (come retinopatia, neuropatia autonoma) ipertensione e dislipidemia (associata prevalentemente a IGT) (152). Viene peraltro riconosciuta la sostanziale eterogeneità fisiopatologica e clinica della condizione di "pre-diabete".

Per quanto riguarda le strategie d'intervento sono previsti la riduzione e il mantenimento a lungo termine del peso corporeo mediante una regolare e moderata attività fisica e un programma dietetico a basso contenuto di acidi grassi totali, saturi e *trans*.

A differenza di altre raccomandazioni, in questo documento si considera un'attività fisica più intensa, di 30-60 minuti al giorno per almeno 5 giorni a settimana.

Per soggetti a rischio particolarmente elevato (soggetti con combinazione di IFG, IGT e/o sindrome metabolica, alterazione progressiva della glicemia, malattia cardiovascolare, steatosi epatica, storia di diabete gestazionale), in aggiunta alle strategie sullo stile di vita, può essere valutato il trattamento farmacologico con metformina o acarbiosio. Il rapporto rischio-beneficio non giustifica invece l'utilizzo dei glitazoni. Non è raccomandata la chirurgia bariatrica (152).

Canadian guidelines 2008

Le linee guida canadesi presentano alcuni elementi di particolare interesse. Nell'elenco dei fattori di rischio per DMT2 sono inserite alcune condizioni non incluse nelle linee guida ADA 2010 e nelle raccomandazioni

AMD-SID, come ad esempio (153):

- presenza di una complicanza tipica del diabete nel soggetto con pre-diabete
- condizione di obesità addominale
- condizione di schizofrenia, che aumenta di circa tre volte il rischio di incidenza del diabete.

Inoltre, il *cut-off* dell'età viene abbassato da 45 a 40 anni.

Le linee guida canadesi propongono infine un'utile *flow-chart* diagnostica riguardo alle modalità con cui effettuare lo *screening* (Figura 8). In pratica, si consiglia di utilizzare la glicemia a digiuno e di diversificare la condotta successiva in base a tali valori:

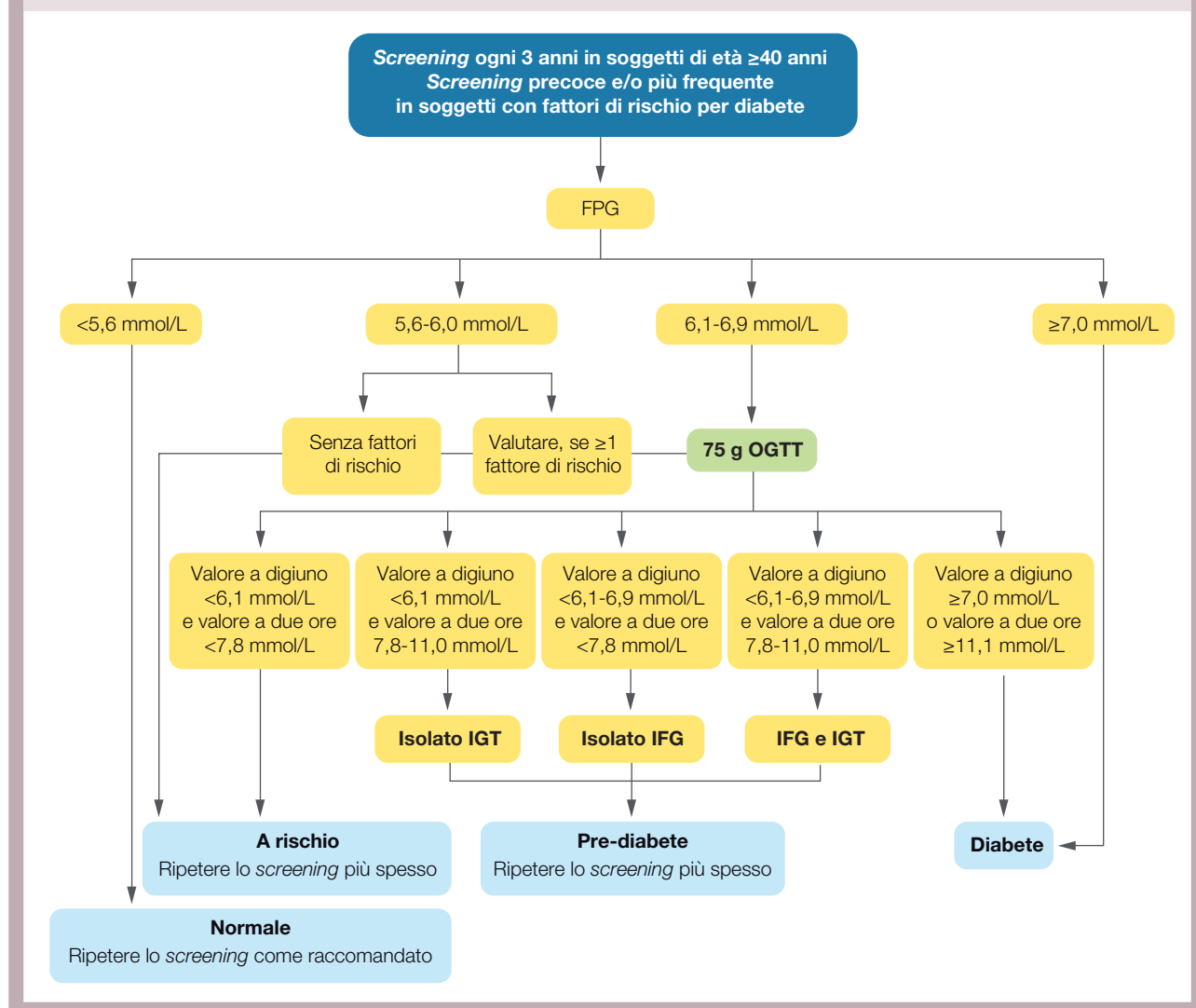
- se il valore di glicemia a digiuno è $< 5,6$ mmol/L, *range* di normalità, si dovrà ripetere lo screening come da raccomandazioni
- se il valore di glicemia a digiuno è compreso tra 5,6-6,0 mmol/L si ha una lieve alterazione della glicemia e pertanto:
 - se il soggetto non ha nessun altro fattore di rischio dovrà effettuare lo *screening* periodico più spesso
 - se oltre all'alterazione della glicemia il soggetto presenta uno o più fattori di rischio si procede con l'OGTT e in base ai risultati si identificano soggetti a rischio, soggetti con pre-diabete (IGT, IFG, IFG + IGT) o con diabete
- se il valore di glicemia a digiuno è compreso tra 6,1-6,9 mmol/L si procede con l'OGTT e in base ai risultati si individuano soggetti a rischio, soggetti con pre-diabete (IGT, IFG, IFG + IGT) o con diabete
- se il valore di glicemia a digiuno è $\geq 7,0$ mmol/L il soggetto è diabetico.

Indian guidelines 2007

Per l'identificazione dei soggetti ad alto rischio le linee guida indiane propongono dei *cut-off* più bassi per quanto riguarda la condizione di sovrappeso/obesità ($BMI \geq 23$ kg/m²) e la circonferenza vita (> 90 cm negli uomini e > 80 cm nelle donne).

Inoltre, evidenziano che dovrebbero essere sottoposti a *screening* i soggetti con infezioni ricorrenti o tubercolosi (154).

In conclusione, tutte le linee guida, pur con qualche differenza a volte con carattere di loco-regionalità, concordano sulla necessità di una strategia (più frequentemente sui soggetti a rischio elevato) di prevenzione del diabete.

Figura 8 **Screening per il DMT2 in soggetti adulti**

Mod. da (151)

Bibliografia

- Paulweber B, Valensi P, Lindström J, Lalic NM, Greaves CJ, McKee M, Kissimova-Skarbek K, Liatis S, Cosson E, Szendroedi J, Sheppard KE, Charlesworth K, Felton AM, Hall M, Rissanen A, Tuomilehto J, Schwarz PE, Roden M A, on behalf of the IMAGE Study Group. European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 42: (Suppl 1): S3-36, 2010.
- www.diabetesatlas.org/downloads.
- Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 334: 299, 2007.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; 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.
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: The STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 359: 2072-2077, 2002.
- 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: 2796-2803, 2002.
- DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf

- B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: A randomised controlled trial. *Lancet* 368: 1096–1105, 2006.
8. Rasmussen SS, Glumer C, Sandbaek A, Lauritzen T, Borch-Johnsen K. Determinants of progression from impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance to diabetes in a high-risk screened population: 3 year follow-up in the ADDITION study, Denmark. *Diabetologia* 51: 249–257, 2008.
 9. Franciosi M, De Berardis G, Rossi MC, et al. Use of the diabetes risk score for opportunistic screening of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance: The IGLoo (Impaired Glucose Tolerance and Long-Term Outcomes Observational) study. *Diabetes Care* 28: 1187–1194, 2005.
 10. The DECODE study group. Age and sex specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care* 26: 61–69, 2003.
 11. Cowie CC, Rust KF, Ford ES, et al. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988–1994 and 2005–2006. *Diabetes Care* 32: 287–294, 2009.
 12. Tabaei BP, Herman WH. A multivariate logistic regression equation to screen for diabetes: Development and validation. *Diabetes Care* 25: 1999–2003, 2002.
 13. Saaristo T, Peltonen M, Lindstrom J, et al. Cross-sectional evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score: A tool to identify undetected type 2 diabetes, abnormal glucose tolerance and metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res* 2: 67–72, 2005.
 14. Herman WH, Smith PJ, Thompson TJ, et al. A new and simple questionnaire to identify people at increased risk for undiagnosed diabetes. *Diabetes Care* 18: 382–387, 1995.
 15. Burden ML, Burden AC. The American Diabetes Association screening questionnaire for diabetes. Is it worthwhile in the UK? *Diabetes Care* 17: 97, 1994.
 16. Griffin SJ, Little PS, Hales CN, et al. Diabetes risk score: Towards earlier detection of type 2 diabetes in in general practice. *Diabetes Metab Res Rev* 16: 164–171, 2000.
 17. Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: A practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 26: 725–731, 2003.
 18. Schmidt MI, Duncan BB, Bang H, Pankow JS, Ballantyne CM, Golden SH, Folsom AR, Chambless LE; Atherosclerosis Risk in Communities Investigators. Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 28: 2013–2018, 2005.
 19. Heikes KE, Eddy DM, Arondekar B, et al. Diabetes risk calculator: A simple tool for detecting undiagnosed diabetes and pre-diabetes. *Diabetes Care* 31: 1040–1045, 2008.
 20. Rathmann W, Martin S, Haastert B, et al. Performance of screening questionnaires and risk scores for undiagnosed diabetes: The KORA Survey 2000. *Arch Intern Med* 165: 436–441, 2005.
 21. Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2009–2010. Torino: Infomedica - Formazione & Informazione Medica. (http://www.siditalia.it/images/Documenti/2010_linee_guida.pdf).
 22. Wilson PW, Meigs JB, Sullivan L, et al. Prediction of incident diabetes mellitus in middle-aged adults: The Framingham Offspring Study. *Arch Intern Med* 167: 1068–1074, 2007.
 23. Meigs JB, Shrader P, Sullivan LM, et al. Genotype score in addition to common risk factors for prediction of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359: 2208–2219, 2008.
 24. Zhou X, Pang Z, Gao W, et al. Performance of an A1C and fasting capillary blood glucose test for screening newly diagnosed diabetes and pre-diabetes defined by an oral glucose tolerance test in Qingdao, China. *Diabetes Care* 33: 545–550, 2010.
 25. Davidson MB. Diagnosing diabetes with glucose criteria: Worshipping a false God. *Diabetes Care* 34: 524–526, 2011.
 26. Olson DE, Rhee MK, Herrick K, et al. Screening for diabetes and pre-diabetes with proposed A1C-based diagnostic criteria. *Diabetes Care* 33: 2184–2189, 2010.
 27. Selvin E, Steffes MW, Gregg E, et al. Performance of A1C for the classification and prediction of diabetes. *Diabetes Care* 34: 84–89, 2011.
 28. Waugh N, Scotland G, McNamee P, et al. Screening for type 2 diabetes: Literature review and economic modelling. *Health Technol Assess* 11: 1–125, 2007.
 29. Davies MJ, Tringham JR, Troughton J, Khunti KK. Prevention of type 2 diabetes mellitus. A review of the evidence and its application in a UK setting. *Diabet Med* 21: 403–414, 2004.
 30. Gillies CL, Lambert PC, Abrams KR, et al. Different strategies for screening and prevention of type 2 diabetes in adults: Cost effectiveness analysis. *BMJ* 336: 1180–1185, 2008.
 31. Stevens J, Couper D, Pankow J, et al. Sensitivity and specificity of anthropometrics for the prediction of diabetes in a biracial cohort. *Obes Res* 9: 696–705, 2001.
 32. Schulze MB, Hoffmann K, Boeing H, et al. An accurate risk score based on anthropometric, dietary, and lifestyle factors to predict the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30: 510–515, 2007.
 33. Schmidt MI, Duncan BB, Vigo A, et al. Leptin and incident type 2 diabetes: Risk or protection? *Diabetologia* 49: 2086–2096, 2006.
 34. Wannamethee SG, Lowe GD, Rumley A, et al. Adipokines and risk of type 2 diabetes in older men. *Diabetes Care* 30: 1200–1205, 2007.
 35. Daimon M, Oizumi T, Saitoh T, et al. Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese Population: The Funagata study. *Diabetes Care* 26: 2015–2020, 2003.
 36. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, et al. Adiponectin and the development of type 2 diabetes: The atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 53: 2473–2478, 2004.
 37. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 360: 57–58, 2002.
 38. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 361: 226–228, 2003.
 39. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, et al. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: The insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 51: 1131–1137, 2002.
 40. Davidson M, Zhu J, Lu W, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 and the risk of Type 2 diabetes mellitus in American Indians: The Strong Heart Study. *Diabet Med* 23: 1158–1159, 2006.
 41. Yki-Jarvinen H, Sutinen J, Silveira A, et al. Regulation of pla-

- sma PAI-1 concentrations in HAART-associated lipodystrophy during rosiglitazone therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23: 688–694, 2003.
42. Meigs JB, Hu FB, Rifai N, et al. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 291:1978–1986, 2004.
 43. Meigs JB, O'donnell CJ, Tofler GH, et al. Hemostatic markers of endothelial dysfunction and risk of incident type 2 diabetes: The Framingham Offspring Study. *Diabetes* 55: 530–537, 2006.
 44. Dehghan A, Kardys I, de Maat MP, et al. Genetic variation, C-reactive protein levels, and incidence of diabetes. *Diabetes* 56: 872–878, 2007.
 45. Liu S, Tinker L, Song Y, et al. A prospective study of inflammatory cytokines and diabetes mellitus in a multiethnic cohort of postmenopausal women. *Arch Intern Med* 167: 1676–1685, 2007.
 46. Chao C, Song Y, Cook N, et al. The lack of utility of circulating biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction for type 2 diabetes risk prediction among postmenopausal women: The Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Intern Med* 170: 1557–1565, 2010.
 47. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, et al. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359: 2220–2232, 2008.
 48. van Hoek M, Dehghan A, Witteman JC, et al. Predicting type 2 diabetes based on polymorphisms from genome-wide association studies: A population-based study. *Diabetes* 57: 3122–3128, 2008.
 49. Fontaine-Bisson B, Renström F, Rolandsson O, et al. Evaluating the discriminative power of multi-trait genetic risk scores for type 2 diabetes in a northern Swedish population. *Diabetologia* 53: 2155–2162, 2010.
 50. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care* 29: 2102–2107, 2006.
 51. Lindström J, Peltonen M, Eriksson JG, et al. High-fibre, low-fat diet predicts long-term weight loss and decreased type 2 diabetes risk: The Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetologia* 49: 912–920, 2006.
 52. Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, et al. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. *Diabetologia* 44: 312–319, 2001.
 53. Feskens EJ, Bowles CH, Kromhout D. Inverse association between fish intake and risk of glucose intolerance in normoglycemic elderly men and women. *Diabetes Care* 14: 935–941, 1991.
 54. Feskens EJ, Virtanen SM, Räsänen L, et al. Dietary factors determining diabetes and impaired glucose tolerance. A 20-year follow-up of the Finnish and Dutch cohorts of the Seven Countries Study. *Diabetes Care* 18: 1104–1112, 1995.
 55. Kaushik M, Mozaffarian D, Spiegelman D, et al. Long-chain omega-3 fatty acids, fish intake, and the risk of type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 613–620.
 56. Hodge AM, English DR, O'Dea K, et al. Plasma phospholipid and dietary fatty acids as predictors of type 2 diabetes: Interpreting the role of linoleic acid. *Am J Clin Nutr* 86: 189–197, 2007.
 57. Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price J, et al. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk - a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr* 87: 627–637, 2008.
 58. Hu FB, Malik VS. Sugar-sweetened beverages and risk of obesity and type 2 diabetes: Epidemiologic evidence. *Physiol Behav* 100: 47–54, 2010.
 59. Mellen PB, Walsh TF, Herrington DM. Whole grain intake and cardiovascular disease: A meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 18: 283–290, 2008.
 60. Aune D, Ursin G, Veierød MB. Meat consumption and the risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Diabetologia* 52: 2277–2287, 2009.
 61. van Dam RM, Hu FB. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes: A systematic review. *JAMA* 294: 97–104, 2005.
 62. Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, et al. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 32: 2123–2132, 2009.
 63. Fung TT, Schulze M, Manson JE, et al. Dietary patterns, meat intake, and the risk of type 2 diabetes in women. *Arch Intern Med* 164: 2235–2240, 2004.
 64. 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.
 65. 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.
 66. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, et al. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diab Care* 29: 1433–1438, 2006.
 67. Marwick TH, Hordern MD, Miller T, et al. Exercise training for type 2 diabetes mellitus: Impact on cardiovascular risk: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009; 119: 3244–3262.
 68. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: Follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 368: 1673–1679, 2006.
 69. 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* 371: 1783–1789, 2008.
 70. Kokkinos P, Myers J, Nylen E, et al. Exercise capacity and all-cause mortality in African American and Caucasian men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 32: 623–628, 2009.
 71. Werner C, Fürster T, Widmann T, et al. Physical exercise prevents cellular senescence in circulating leukocytes and in the vessel wall. *Circulation* 120: 2438–2447, 2009.
 72. Catford J. Advancing the “science of delivery” of health promotion: Not just the “science of discovery”. *Health Promot Int* 24: 1–5, 2009.
 73. Kirk A, De Feo P. Strategies to enhance compliance to physical activity for patients with insulin resistance. *Appl Physiol Nutr Metab* 32: 549–556, 2007.
 74. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 24: 1069–1078 2001.
 75. Gonzalez JS, Safren SA, Cagliero E, et al. Depression, self-care,

- and medication adherence in type 2 diabetes: Relationships across the full range of symptom severity. *Diabetes Care* 30: 2222–2227, 2007.
76. Stile di vita in Italia. Dati Ministero della Salute - D.G. della Programmazione Sanitaria, Indagine del 2011.
 77. De Feo P, Fatone C, Burani P, et al. An innovative model for changing the lifestyles of persons with obesity and/or type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest* 2011, in press.
 78. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: A meta-analysis. *Diabetes Care* 29: 2518–2527, 2006.
 79. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 147: 357–369.
 80. NAVIGATOR Study Group. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 362: 1463–1476, 2010.
 81. Giaccari A, Sorice G, Muscogiuri G. Glucose toxicity: The leading actor in the pathogenesis and clinical history of type 2 diabetes - mechanisms and potentials for treatment. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 19: 365–377, 2009.
 82. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 104: 787–794, 1999.
 83. Xiang AH, Wang C, Peters RK, et al. Coordinate changes in plasma glucose and pancreatic beta-cell function in Latino women at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 55: 1074–1079, 2006.
 84. Festa A, Williams K, D'Agostino R Jr, et al. The natural course of beta-cell function in nondiabetic and diabetic individuals: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 55: 1114–1120, 2006.
 85. Goldfine AB, Bouche C, Parker RA, et al. Insulin resistance is a poor predictor of type 2 diabetes in individuals with no family history of disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 2724–2729, 2003.
 86. Haffner SM, Miettinen H, Gaskill SP, Stern MP. Decreased insulin action and insulin secretion predict the development of impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 39: 1201–1207, 1996.
 87. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, et al. Beta-cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: A new analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 493–500, 2005.
 88. Knowler WC, Hamman RF, Edelstein SL, Barrett-Connor E, Ehrmann DA, Walker EA, Fowler SE, Nathan DM, Kahn SE; Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes* 54: 1150–1156, 2005.
 89. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, Clement SC, Henry RR, Hodis HN, Kitabchi AE, Mack WJ, Mudaliar S, Ratner RE, Williams K, Stentz FB, Musi N, Reaven PD; ACT NOW Study. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 364: 1104–1115, 2011.
 90. Lin CY, Gurlo T, Haataja L, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma by rosiglitazone protects human islet cells against human islet amyloid polypeptide toxicity by a phosphatidylinositol 3'-kinase-dependent pathway. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 6678–6686, 2005.
 91. 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.
 92. Diabetes Prevention Program Research Group, 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.
 93. 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.
 94. DREAM Trial Investigators, Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 355: 1551–1562, 2006.
 95. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* 342: 905–912, 2000.
 96. Taylor EN, Hu FB, Curhan GC. Antihypertensive medications and the risk of incident type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29: 1065–1070, 2006.
 97. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 368: 581–588, 2006.
 98. Bosch J, Lonn E, Pogue J, et al. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: Results of the HOPE study extension. *Circulation* 112: 1339–1346, 2005.
 99. ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 288: 2981–2997, 2002.
 100. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 366: 895–906, 2005.
 101. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. *Lancet* 359: 995–1003, 2002.
 102. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: The VALUE randomised trial. *Lancet* 363: 2022–2031, 2004.
 103. DREAM On (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication Ongoing Follow-up) Investigators, Gerstein HC, Mohan V, Avezum A, et al. Long-term effect of rosiglitazone and/or ramipril on the incidence of diabetes. *Diabetologia* 54: 487–495, 2011.

104. NAVIGATOR Study Group, McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 362: 1477–1490, 2010.
105. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 358: 1547–1559, 2008.
106. Yusuf S, Teo K, Anderson C, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: A randomised controlled trial. *Lancet* 372: 1174–1183, 2008.
107. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 359: 1225–1237, 2008.
108. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: A network meta-analysis. *Lancet* 369: 201–207, 2007.
109. Gillespie EL, White CM, Kardas M, et al. The impact of ACE inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers on the development of new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 2261–2266, 2005.
110. Henriksen EJ, Jacob S. Modulation of metabolic control by angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition. *J Cell Physiol* 196: 171–179, 2003.
111. Touyz RM. Intracellular mechanisms involved in vascular remodelling of resistance arteries in hypertension: Role of angiotensin II. *Exp Physiol* 90: 449–455, 2005.
112. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 444: 881–887, 2006.
113. Lupi R, Del Guerra S, Bugliani M, et al. The direct effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitors, zofenoprilat and enalaprilat, on isolated human pancreatic islets. *Eur J Endocrinol* 154: 355–361, 2006.
114. Kurtz TW, Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: Beyond the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 22: 2253–2261, 2004.
115. Yee A, Majumdar SR, Simpson SH, et al. Statin use in Type 2 diabetes mellitus is associated with a delay in starting insulin. *Diabet Med* 21: 962–967, 2004.
116. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al. 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.
117. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. 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 multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 361: 1149–1158, 2003.
118. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/ BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 360: 7–22, 2002.
119. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeiffer MA, Skene AM. Pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 350: 1495–1504, 2004.
120. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): Multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 364: 685–696, 2004.
121. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 359: 2195–2207, 2008.
122. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): A cohort study. *Lancet* 353: 1649–1652, 1999.
123. Flory JH, Ellenberg S, Szapary PO, et al. Antidiabetic action of bezafibrate in a large observational database. *Diabetes Care* 32: 547–551, 2009.
124. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, et al. Effect of bezafibrate on incidence of type 2 diabetes mellitus in obese patients. *Eur Heart J* 26: 2032–2038, 2005.
125. Canner PL, Berge KG, Wenger NK. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: Long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 8: 1245–1255, 1986.
126. Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, Tulloch BR, Kendall DM, Fitz-Patrick D, Ganda OP, Rosenson RS, Buse JB, Robertson DD, Sheehan JP; Diabetes Multicenter Research Group. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: Results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. *Arch Intern Med* 162: 1568–1576, 2002.
127. Djoussé L, Gaziano JM, Buring JE, Lee IM. Dietary omega-3 fatty acids and fish consumption and risk of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 93: 143–150, 2011.
128. Friedberg CE, Janssen MJ, Heine RJ, Grobbee DE. Fish oil and glycemic control in diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Care* 21: 494–500, 1998.
129. Montori VM, Farmer A, Wollan PC, Dinneen SF. Fish oil supplementation in type 2 diabetes: A quantitative systematic review. *Diabetes Care* 23: 1407–1415, 2000.
130. Reinhart K, Kluger J, White CM. The effect of statins on the development of new-onset type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 24: 1359–1362, 2008.
131. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, et al. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care* 32: 1924–1929, 2009.
132. Takagi T, Matsuda M, Abe M, et al. Effect of pravastatin on the development of diabetes and adiponectin production. *Atherosclerosis* 196: 114–121, 2008.
133. Güçlü F, Özmen 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.
134. Rosenson RS, Tangney CC, Casey LC. Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin. *Lancet* 353: 983–984, 1999.

135. Lalli CA, Pauli JR, Prada PO, et al. Statin modulates insulin signaling and insulin resistance in liver and muscle of rats fed a high-fat diet. *Metabolism* 57: 57–65, 2008.
136. Ohrvall M, Lithell H, Johansson J, Vessby B. A comparison between the effects of gemfibrozil and simvastatin on insulin sensitivity in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and hyperlipoproteinemia. *Metabolism* 44: 212–217, 1995.
137. Paolisso G, Barbagallo M, Petrella G, et al. Effects of simvastatin and atorvastatin administration on insulin resistance and respiratory quotient in aged dyslipidemic non-insulin dependent diabetic patients. *Atherosclerosis* 150: 121–127, 2000.
138. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: Molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 113: 1888–1904, 2006.
139. Rützi S, Ehses JA, Sibling RA, et al. Low- and high-density lipoproteins modulate function, apoptosis, and proliferation of primary human and murine pancreatic beta-cells. *Endocrinology* 150: 4521–4530, 2009.
140. Hao M, Bogan JS. Cholesterol regulates glucose-stimulated insulin secretion through phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate. *J Biol Chem* 284: 29489–29498, 2009.
141. Camastra S, Bonora E, Del Prato S, et al. Effect of obesity and insulin resistance on resting and glucose-induced thermogenesis in man. EGIR (European Group for the Study of Insulin Resistance). *Int J Obes Relat Metab Disord* 23: 1307–1313, 1999.
142. Goodpaster BH, Delany JP, Otto AD, et al. Effects of diet and physical activity interventions on weight loss and cardiometabolic risk factors in severely obese adults: a randomized trial. *JAMA* 304: 1795–1802, 2010.
143. Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 122: 248–256, 2009.
144. Hofso D, Nordstrand N, Johnson LK, et al. Obesity-related cardiovascular risk factors after weight loss: A clinical trial comparing gastric bypass surgery and intensive lifestyle intervention. *Eur J Endocrinol* 163: 735–745, 2010.
145. Camastra S, Gastaldelli A, Mari A, et al. Early and longer term effects of gastric bypass surgery on tissue-specific insulin sensitivity and beta cell function in morbidly obese patients with and without type 2 diabetes. *Diabetologia* 54: 2093–2102, 2011.
146. Camastra S, Manco M, Mari A, et al. beta-cell function in morbidly obese subjects during free living: Long-term effects of weight loss. *Diabetes* 54: 2382–2389, 2005.
147. Camastra S, Manco M, Mari A, et al. Beta-cell function in severely obese type 2 diabetic patients: long-term effects of bariatric surgery. *Diabetes Care* 30: 1002–1004, 2007.
148. Mari A, Manco M, Guidone C, et al. Restoration of normal glucose tolerance in severely obese patients after bilio-pancreatic diversion: Role of insulin sensitivity and beta cell function. *Diabetologia* 49: 2136–2143, 2006.
149. De Paula AL, Stival AR, Halpern A, et al. Improvement in insulin sensitivity and β -cell function following ileal interposition with sleeve gastrectomy in type 2 diabetic patients: Potential mechanisms. *J Gastrointest Surg* 15: 1344–1353, 2011.
150. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2010. *Diabetes Care* 33 (Suppl 1): S11–S61, 2010.
151. Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM, Haffner SM, Heine RJ, Horton ES, Kawamori R; Endocrine Society. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 3671–3689, 2008.
152. American College of Endocrinology Task Force on pre-diabetes. American College of Endocrinology Consensus Statement on the Diagnosis and Management of pre-diabetes in the continuum of hyperglycemia. 2008 July 23.
153. Canadian Diabetes Association. 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 32 (Suppl 1), 2008.
154. API-ICP Guidelines on Diabetes 2007. *J Assoc Physicians India* 55: 1–50, 2007.

