

il Diabete

Vol. 35, N. 1, maggio 2023



– RASSEGNE

Possiamo ottenere un cambiamento dello stile di vita significativo e stabile nel tempo?

Il cambiamento che possiamo ottenere produce effetti clinicamente rilevanti?

L'esercizio fisico nel diabete di tipo 2: come possiamo migliorare l'aderenza?

– EDITORIALI

Le raccomandazioni nutrizionali alla luce delle nuove linee guida italiane (e degli aggiornamenti) per il trattamento del diabete di tipo 2

– AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

Effetti di due diete isocaloriche in pazienti con diabete di tipo 2

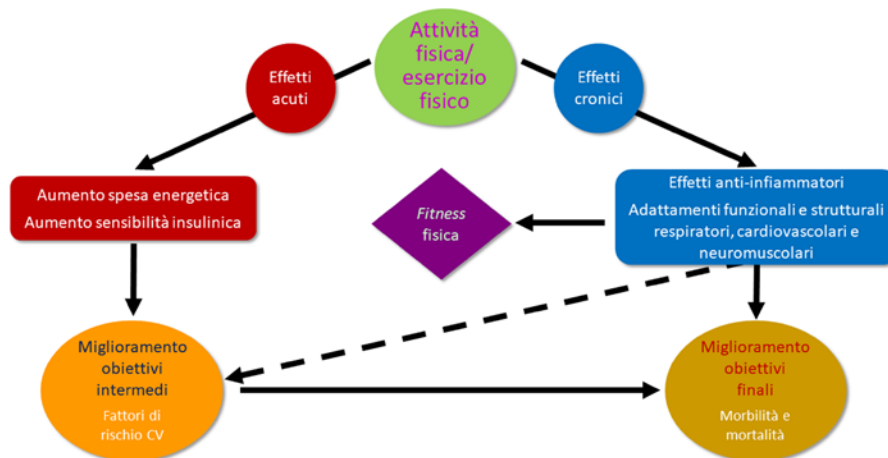
– JOURNAL CLUB

– MEDICINA TRASLAZIONALE

Lo screening nella retinopatia diabetica

– AGGIORNAMENTO CLINICO

Sindrome progeroide atipica con lipodistrofia parziale familiare, dovuta alla mutazione missenso c.1045 C > T (p.Arg349Trp) in eterozigosi del gene LMNA, e diabete mellito di tipo 2



il Diabete

Organo ufficiale della
Società Italiana di Diabetologia

Direttore Scientifico

Sebastiano Squatrito (Catania)

Co-direttori

Massimiliano Cavallo (Terni, YoSID)

Carla Greco (Modena, YoSID)

Giuseppe Defeudis (Roma)

Gloria Formoso (Chieti)

Lucia Frittitta (Catania)

Simona Frontoni (Roma)

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Comitato di Redazione

Benedetta Bonora (Padova)

Fabio Broglio (Torino)

Stefano Ciardullo (Milano)

Francesca Cinti (Roma-Cattolica)

Giuseppe Daniele (Pisa)

Angela Dardano (Pisa)

Ilaria Dicembrini (Firenze)

Antonio Di Pino (Catania)

Francesca Fiory (Napoli)

Luigi Laviola (Bari)

Anna Leonardini (Bari)

Roberta Lupoli (Napoli-Federico II)

Ernesto Maddaloni (Roma-Sapienza)

Daria Maggi (Roma-Campus)

Alessandro Mantovani (Verona)

Lorella Marselli (Pisa)

Matteo Monami (Firenze)

Mario Luca Morieri (Padova)

Antonio Nicolucci (Pescara)

Emanuela Orsi (Milano)

Pia Clara Pafundi (Napoli-Vanvitelli)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Francesca Porcellati (Perugia)

Ivana Rabbone (Torino)

Elena Succurro (Catanzaro)

Dario Tuccinardi (Roma-Campus)

CONSIGLIO DIRETTIVO SID

Presidente

Angelo Avogaro (Padova)

Presidente Eletto

Raffaella Buzzetti (Roma)

Tesoriere

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Segretario

Saula Vigili de Kreutzenberg (Padova)

Consiglieri

Gloria Formoso (Chieti)

Mariangela Ghiani (Cagliari)

Luigi Laviola (Bari)

Giuseppe Lepore (Bergamo)

Maria Ida Maiorino (Napoli)

Raffaele Napoli (Napoli)

Andrea Natali (Pisa)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Salvatore Piro (Catania)

Sabrina Prudente (Roma)

Elena Succurro (Catanzaro)

UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2022-2024

Angelo Avogaro (Padova)

Agostino Consoli (Chieti)

Raffaella Buzzetti (Roma)

Responsabili di Redazione

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

Sommario

– **RASSEGNE** A CURA DI LUCIA FRITTITTA E SEBASTIANO SQUATRITO

L'ESERCIZIO FISICO NEL DIABETE DI TIPO 2: IL GIOCO VALE LA CANDELA?

- 1 **Possiamo ottenere un cambiamento dello stile di vita significativo e stabile nel tempo?**

Paolo Moghetti

- 11 **Il cambiamento che possiamo ottenere produce effetti clinicamente rilevanti?**

Giuseppe Pugliese

- 25 **L'esercizio fisico nel diabete di tipo 2: come possiamo migliorare l'aderenza?**

Alessandra Corrado, Giovanni Annuzzi

– **EDITORIALI** A CURA DI SIMONA FRONTONI

- 38 **Le raccomandazioni nutrizionali alla luce delle nuove linee guida italiane (e degli aggiornamenti) per il trattamento del diabete di tipo 2**

Matteo Monami

- 42 – **AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

Effetti di due diete isocaloriche in pazienti con diabete di tipo 2

- 44 – **JOURNAL CLUB** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

- 47 – **MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE**

A CURA DI CARLA GRECO E MASSIMILIANO CAVALLO

Lo screening nella retinopatia diabetica

Emanuele Fusi, Maria Vittoria Cicinelli, Rosangela Lattanzio, Francesco Bandello

– **AGGIORNAMENTO CLINICO** A CURA DI GIUSEPPE DEFEUDIS

- 55 **Sindrome progeroide atipica con lipodistrofia parziale familiare, dovuta alla mutazione missenso c.1045 C > T (p.Arg349Trp) in eterozigosi del gene LMNA, e diabete mellito di tipo 2**

Benedetta Russo, Iaria Malandrucchio, Marika Menduni, Andrea Mari, Caterina Pelosini, Francesco Brancati, Maria Rosaria D'Apice, Fabiana Picconi, Simona Frontoni

GOLDEN CIRCLE



il Diabete

Vol. 35, N. 1, maggio 2023

Direzione Scientifica

Sebastiano Squatrito, Catania

Direttore Responsabile

Stefano Melloni

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2023 SID
Società Italiana di Diabetologia
CC BY 4.0 License
ISBN online 979-12-5477-309-3
ISSN online 1720-8335
DOI 10.30682/ildia2301

Nessuna parte può essere duplicata o riprodotta senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

Fondazione Bologna University Press

Via Saragozza 10, 40123 Bologna
tel. (+39) 051 232 882; fax (+39) 051 221 019
e-mail: info@buponline.com
www.buponline.com

Periodico riconosciuto "di elevato valore culturale" dal Ministero per i Beni e le Attività Culturali

Autorizzazione Tribunale di Milano
n. 706 del 2/11/1988

Avvertenza ai lettori

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio e impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, e invita il lettore a controllarne personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

L'ESERCIZIO FISICO NEL DIABETE DI TIPO 2: IL GIOCO VALE LA CANDELA?

Possiamo ottenere un cambiamento dello stile di vita
significativo e stabile nel tempo?
Is it possible to achieve a clinically significant and sustained lifestyle change?

Paolo Moghetti

Unità di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina,
Università di Verona e Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2301a>

ABSTRACT

Lifestyle is universally considered a fundamental issue in the prevention and therapy of both type 2 diabetes and metabolic syndrome. However, implementation at a general population level of recommendations resulting from available evidence is largely insufficient. In particular, only a limited fraction of the general population meets the recommended levels of aerobic physical activity, and individuals meeting the recommended levels of resistance physical activity are even less. Interestingly, there is further reduction in these proportions in subjects with prediabetes and especially in those with type 2 diabetes. It is noteworthy that people with or at risk for diabetes represent a significant proportion of the general population, show objective evidence of impaired exercise capacity, for different mechanisms, and frequently have long-standing sedentary habits, difficult to be changed. All these aspects should be taken into account, when designing intervention programs aimed at improving the current situation. As regards the possibility of a stable increase in physical exercise levels and reduction in sedentary habits of individuals with diabetes, available data are limited. However, they indicate that it is possible to improve these aspects in a significant proportion of subjects. Behavioral changes reported in studies are generally smaller than the prefixed improvements, but sufficient to obtain favorable and clinically significant

effects. Interventions applied in these programs show several shortcomings, indicating the need for a continuous revision of strategies.

KEYWORDS

Physical exercise, diabetes mellitus, lifestyle.

INTRODUZIONE

Le linee guida nazionali e internazionali raccomandano da tempo, con forza, l'utilizzo dell'attività fisica come strumento per la prevenzione e la cura del diabete mellito di tipo 2 e, più in generale, per il conseguimento di numerosi obiettivi di salute, ivi compresa una riduzione della mortalità generale e cardiovascolare (1-2). Alcuni trial randomizzati controllati hanno documentato chiaramente gli effetti benefici dell'esercizio aerobico e di quello di forza nel diabete di tipo 2, mentre più limitate sono le evidenze concernenti modalità meno tradizionali di esercizio (3). Il training aerobico e quello di forza sembrano in grado di dare risultati metabolici sostanzialmente equivalenti in questi pazienti, malgrado le loro differenze (4). Nel complesso vi sono in ogni caso

Tabella 1 ♦ **Sintesi delle raccomandazioni dell'American Diabetes Association relative all'attività fisica nelle persone con diabete**

Attività aerobica: la maggior parte degli adulti diabetici dovrebbe effettuare almeno 150 minuti settimanali di esercizio di intensità moderata-vigorosa ovvero 75 minuti di esercizio vigoroso, nei soggetti in grado di svolgerlo e senza controindicazioni, suddiviso in almeno tre giorni alla settimana e con non più di due giorni consecutivi senza attività fisica.

Attività di forza: gli adulti diabetici dovrebbero effettuare, in combinazione con il training aerobico, 2-3 sedute settimanali di esercizi di resistenza muscolare di intensità moderata-vigorosa, in giorni non consecutivi, per migliorare sensibilità insulinica e forza. È opportuna una lenta progressione in questa attività, fino a 1-4 serie di 8-10 ripetizioni di 5-10 esercizi a carico dei principali muscoli di arti superiori e inferiori e del tronco, con l'utilizzo di macchine e pesi liberi.

Esercizi di flessibilità ed equilibrio: sono raccomandati 2-3 volte alla settimana nelle persone anziane con diabete, allo scopo di migliorare la mobilità articolare e ridurre il rischio di cadute.

Interruzione della sedentarietà: tutti gli adulti diabetici dovrebbero ridurre il tempo speso in attività sedentarie. La posizione seduta dovrebbe essere interrotta con brevi periodi di attività a bassa intensità ogni 30 minuti. Questa raccomandazione è aggiuntiva e non sostitutiva di quelle relative all'esercizio fisico strutturato.

indicazioni, anche se limitate, che possa essere utile cercare di combinare queste due tipologie di esercizio (3). Le più recenti linee guida sull'argomento dell'American Diabetes Association raccomandano inoltre, come misura aggiuntiva e non sostitutiva rispetto all'incremento dell'esercizio fisico strutturato, anche il contrasto alla sedentarietà, attraverso l'interruzione periodica della posizione seduta con brevi periodi di attività aerobica o di forza a bassa intensità (3). Queste raccomandazioni, riassunte nella tabella 1, poggiano su robuste evidenze e sono considerate un elemento fondamentale nell'approccio al trattamento del diabete mellito. Malgrado questo, esse sono assai poco implementate nella pratica clinica. Inoltre, anche quando vengono implementate spesso questo avviene solo per periodi di tempo brevi.

Il problema della scarsa applicazione pratica delle raccomandazioni relative alla componente attività fisica dello stile di vita non riguarda peraltro solo le persone con diabete, anche se in questi pazienti il problema risulta più evidente e ha conseguenze potenziali più rilevanti. A questo proposito è interessante il risultato di una recente indagine del *Behavioral Risk Factor Surveillance System* (BRFSS), un sistema operante dal 1984 negli Stati Uniti sotto l'egida del *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), con la partecipazione di altre agenzie federali, che attraverso survey telefoniche raccoglie periodicamente nella popolazione americana informazioni su vari aspetti rilevanti in termini di comportamenti a rischio per la salute e malattie croniche. In una recente pubblicazione, tratta dall'analisi dei dati raccolti con frequenza biennale in un campione di oltre 200.000 donne in età riproduttiva, la

quota di questi soggetti che, fra il 2011 e il 2017, riportava di rispettare le raccomandazioni in termini di attività fisica era intorno al 50% per quanto riguarda l'attività aerobica e intorno al 33% per quanto riguarda quella di forza, con una frazione di solo il 22% circa che rispettava entrambe queste tipologie di raccomandazioni e una del 39% circa che non raggiungeva invece i livelli raccomandati per nessuna di queste due tipologie di attività (5).

Una quota pari al 4% circa di questo campione era stata identificata come a rischio di sviluppare diabete mellito, per una storia personale di diabete gestazionale o per valori di glicemia nell'ambito prediabetico. È interessante notare che in questo sottogruppo la frazione di soggetti che rispettava le raccomandazioni relative all'esercizio era ulteriormente ridotta, se confrontata con la popolazione complessiva esaminata, in particolare per quanto riguardava l'attività di forza (5). In questo sottogruppo, il valore di odds ratio per il raggiungimento dei volumi raccomandati di attività complessiva, sia aerobica che di forza, era di 0.87 (95% CI: 0.78-0.97).

E questo fenomeno appare accentuarsi ulteriormente se si passa dal prediabete ai soggetti con franco diabete. Un altro studio di popolazione americano effettuato dal CDC sulla popolazione monitorata dal BRFSS, relativo a un campione di quasi 500.000 persone che includeva oltre 55.000 diabetici (6), ha rilevato che in questi ultimi la quota che raggiungeva i volumi raccomandati di esercizio aerobico era del 41% e quella che raggiungeva i corrispondenti volumi di esercizio di forza era di appena il 12%, con valori di odds ratio, rispetto alla popolazione generale presa in esame, rispettivamente di 0.63 (95% CI:

0.60-0.65) e 0.51 (95% CI: 0.48-0.53). Fra i fattori associati a questa assai bassa aderenza vi erano in particolare il sesso femminile, un basso livello socio-economico e l'eccesso di peso. Quest'ultimo dato significa che il problema dell'inattività fisica è particolarmente rilevante proprio nei soggetti diabetici in cui sarebbe più auspicabile correggerlo.

OSTACOLI ALL'ESERCIZIO NEL DIABETE

Le barriere all'esercizio presenti in questi pazienti possono essere molteplici, in parte condivise con la popolazione generale, in parte associate al diabete e alle sue comorbidità (7). Fra gli ostacoli all'esercizio strutturato sono spesso chiamati in causa anche fattori di tipo economico e logistico, ma occorre ricordare che anche una modalità di esercizio semplice e che non richiede la disponibilità di strutture come il cammino può permettere di conseguire significativi benefici metabolici in questi pazienti (8).

Va comunque tenuto presente che in questi soggetti esistono in ogni caso obiettive ragioni che rendono l'esercizio fisico più faticoso, a parità di altre condizioni. Un fenomeno che può giocare un ruolo sotto questo profilo è la riduzione della fitness cardiorespiratoria che caratterizza il diabete di tipo 2, anche se questa alterazione è potenzialmente attenuabile attraverso il training regolare (9). Questo fenomeno implica una più precoce e maggiore produzione di acido lattico durante uno sforzo aerobico sottomassimale (10), con alterazione della capacità di esercizio. Inoltre, recenti evidenze indicano che nelle persone con diabete mellito vi è anche una maggiore rigidità muscolo-tendinea, forse legata a fenomeni di glicolazione tessutale provocati dall'esposizione dei tessuti all'iperglicemia cronica. Nel corso dell'attività fisica i tendini distesi accumulano fisiologicamente energia elastica che viene poi restituita quando il tendine viene rilasciato, permettendo un risparmio nei consumi metabolici durante esercizio. È stato osservato che nei pazienti con diabete, in modo particolare in quelli con neuropatia somatica, questa capacità elastica è ridotta e questo si traduce in una maggiore spesa metabolica, a parità di esercizio effettuato (11). Un recente studio ha quantificato che nel cammino questo aumentato costo era dell'ordine del 14% circa alle diverse velocità testate, in soggetti con diabete di tipo 2 confrontati con soggetti non diabe-

tici simili per sesso, età e BMI (12). Questo si traduceva in una velocità spontanea di cammino che era significativamente più lenta nelle persone con diabete rispetto ai controlli, assai vicina in entrambi i gruppi alla velocità in cui il costo energetico risultava più basso. Anche altri fenomeni possono concorrere a una maggiore difficoltà di esercizio nelle persone diabetiche e di questi ostacoli dovrebbe essere tenuto conto nel progettare interventi che cerchino di modificare stabilmente lo stile di vita di questi pazienti.

EVIDENZE DISPONIBILI SULLA POSSIBILITÀ DI INCREMENTARE A LUNGO TERMINE L'ATTIVITÀ FISICA NELLE PERSONE CON DIABETE

I trial che hanno testato gli effetti dell'esercizio nelle persone con diabete sono generalmente di breve durata e non consentono di trarre informazioni sulla efficacia di questi interventi in termini di aderenza a lungo termine. Ci sono però alcune importanti eccezioni che ci danno qualche indicazione in proposito, anche se questo aspetto non è sempre stato un focus principale di questi studi e le informazioni che abbiamo a tal proposito sono limitate. Per cercare di rispondere alla domanda che fa da titolo a questa rassegna è importante tenere presente come tali studi sono stati strutturati e quali risultati hanno permesso di conseguire.

Circa 20 anni fa il gruppo coordinato da Pierpaolo De Feo a Perugia ha pubblicato i risultati di un trial randomizzato monocentrico che ha coinvolto 340 pazienti diabetici afferenti al locale Servizio di Diabetologia (13). Le caratteristiche di questi soggetti erano in linea con quelle medie riscontrabili nei pazienti afferenti ai centri antidiabetici italiani, con un'età media di circa 62 anni e un BMI vicino a 30 kg/m². Questi pazienti sono stati randomizzati a un intervento di counseling intensivo o alla gestione standard del centro, che comprendeva una sessione iniziale di 30 minuti sui benefici di dieta e attività fisica ed era seguita da ulteriori brevi rinforzi educazionali durante le visite di controllo routinarie trimestrali. L'intervento intensivo prevedeva, in aggiunta a questo, una sessione supplementare di counseling strutturato sull'attività fisica, seguita, un mese dopo, da un contatto telefonico e poi da ulteriori brevi sessioni di counseling personalizzato in occasione delle visite di controllo trimestrali. L'outcome pri-

mario dello studio era il raggiungimento di una spesa energetica, con l'attività fisica volontaria, di almeno 10 MET-h/settimana, in linea con le raccomandazioni delle linee guida internazionali. Al termine di 2 anni di follow-up, la quota di soggetti che raggiungeva questo obiettivo era del 69% nel gruppo di intervento intensivo, valore significativamente superiore al 18% registrato nel gruppo di controllo. Inoltre, nel gruppo di intervento il volume medio di esercizio era sensibilmente superiore a quello prefissato, raggiungendo i 27 MET-h/settimana, contro un valore di appena 4 MET-h/settimana nel gruppo di controllo. Questo studio è interessante perché testimonia la possibilità di ottenere risultati significativi e duraturi sullo stile di vita con un intervento semplice, anche se va tenuto presente che le dimensioni del campione erano piccole e che l'expertise dei diabetologi coinvolti - in termini di attività fisica - non è di comune disponibilità in molti altri centri.

L'unico studio di intervento basato su modifiche dello stile di vita di grandi dimensioni e lunga durata nelle persone con diabete di tipo 2 è il Look AHEAD Trial, uno studio multicentrico nord-americano che pur essendo stato interrotto anticipatamente (la durata prevista era di circa 13 anni) ha comunque avuto un follow-up medio di circa 10 anni (14). In questo studio il campione era costituito da oltre 5.000 pazienti diabetici, per il 60% circa donne, con un BMI intorno a 36 kg/m² e un'età media al reclutamento di circa 59 anni. L'outcome primario era composito cardiovascolare e comprendeva morte cardiovascolare, infarto o ictus non fatali e ospedalizzazione per angina. Anche in questo trial venivano confrontati un intervento intensivo e uno standard sullo stile di vita. La sua articolazione era però estremamente complessa. L'intervento intensivo era finalizzato a ottenere l'adesione dei pazienti a una dieta ipocalorica ipolipidica combinata con almeno 175 minuti/settimana di attività fisica aerobica di intensità moderata. Per raggiungere l'obiettivo erano previsti incontri con cadenza settimanale nei primi sei mesi dello studio, ogni dieci giorni nei sei mesi successivi e quindi almeno mensili per altri 3 anni. Anche l'intervento standard, assegnato al gruppo di controllo, era stato strutturato con grande attenzione, seguendo le indicazioni di un gruppo di lavoro costituito da esperti che aveva lavorato a lungo nel disegnare anche questo intervento alternativo. Comprende informazioni e materiale di supporto, con

l'obiettivo di conseguire dei concreti vantaggi clinici, anche se non tali, in linea teorica, da poter determinare miglioramenti sostanziali in termini di peso e fitness. Questo obiettivo era considerato importante anche per non perdere al follow-up i pazienti assegnati al gruppo di controllo, in un intervento destinato a durare molti anni. L'intervento standard includeva, fra le altre cose, 3-4 sessioni di counseling e una visita medica ogni anno, contatti telefonici semestrali, invio di newsletter, reminder delle sessioni programmate, inviati per posta, e-mail o telefono, inviti a eventi sociali, fornitura di materiale di supporto per mantenere l'adesione allo studio. Con queste strategie il gruppo di intervento intensivo ha registrato un calo ponderale medio di oltre 8 kg al termine del primo anno, con solo parziale recupero negli anni successivi. In questo gruppo, il peso è rimasto costantemente inferiore a quello del gruppo di controllo, anche se quest'ultimo ha mostrato comunque una riduzione ponderale lenta e progressiva, con calo in media di circa 4 kg al termine del trial, rispetto al valore di partenza. Meno eclatanti e meno ben documentate sono state le variazioni della componente attività fisica nel corso dello studio, indicate comunque da un incremento della fitness che nel gruppo di intervento intensivo era di circa il 20% al termine del primo anno e del 5% dopo 4 anni (quando si concludeva la parte strutturata dell'intervento), rispetto al +5% dopo un anno e alla perdita di beneficio dopo 4 anni rilevati nel gruppo di controllo. Non sono state effettuate altre misurazioni di questo aspetto nei successivi anni di follow-up. Questo trial è stato concluso anticipatamente rispetto al previsto dopo la constatazione, ad una analisi ad interim predefinita, che gli endpoint cardiovascolari non traevano beneficio dall'assegnazione a uno o all'altro dei due bracci di intervento. Il fallimento del modello rappresentato dall'intervento intensivo disegnato nel trial, rispetto all'endpoint primario, non significa tuttavia che le modifiche dello stile di vita siano inefficaci sotto il profilo cardiovascolare. Si può ipotizzare che il risultato comunque positivo ottenuto dall'intervento standard, in termini di riduzione di peso superiore a quanto comunemente osservato nei RCT sull'attività fisica, abbia impedito di cogliere questa evidenza. A questo proposito, in una analisi quantitativa post-hoc dei dati di questo trial, è stato osservato che l'entità delle variazioni di peso e fitness rilevate al termine del pri-

mo anno di intervento si associava comunque a benefici cardiovascolari a lungo termine (15). In particolare, nella frazione di soggetti in cui l'incremento di fitness era stato di almeno 2 MET, corrispondente a circa il 14% del campione complessivo, vi era una riduzione significativa (HR: 0.77, 95% CI: 0.61-0.96) di un endpoint composito secondario che includeva tutte le componenti dell'endpoint primario assieme ad altri endpoint cardiovascolari e alla mortalità per tutte le cause, anche se la significatività convenzionale non veniva raggiunta per quanto riguardava l'endpoint primario (HR: 0.78, 95 CI: 0.60-1.03). In accordo con queste osservazioni, un'altra analisi post-hoc condotta successivamente in circa 1.800 di questi soggetti (non distinti sulla base del braccio di intervento cui erano stati assegnati), in cui erano stati raccolti dati di attività fisica mediante l'uso di un accelerometro e la compilazione di un questionario, ha rilevato che l'incremento di attività fisica rilevato obiettivamente mediante accelerometro, dopo 4 anni di partecipazione allo studio, si associava a significativi benefici in termini di outcome primario e di outcome secondari cardiovascolari (16). Ciò malgrado in questa sotto-coorte non vi fossero variazioni significative nelle misure obiettive medie di attività fisica ottenute fino a 4 anni dopo l'avvio del trial, rispetto alla valutazione pre-intervento (16). Nel complesso, dunque, questo ampio e prolungato studio suggerisce che la modifica dello stile di vita possa avere effetti cardiovascolari benefici nelle persone con diabete di tipo 2, anche se tale conclusione poggia su analisi post-hoc, di misure ottenute precocemente rispetto alla conclusione del trial, e ancora se lo studio non ci fornisce indicazioni sul modello di intervento efficace per ottenere questo risultato. La frazione di soggetti in cui è stato ottenuto un chiaro miglioramento delle capacità fisiche e in cui si può quindi presupporre una variazione sostanziale di questa componente dello stile di vita era comunque relativamente limitata, mentre sensibilmente migliori sono stati i risultati ottenuti parallelamente in termini di riduzione di peso, che può essere considerata il frutto della variazione complessiva dello stile di vita.

Un terzo trial di intervento sullo stile di vita nelle persone con diabete di tipo 2, più recente, è l'IDES_2, realizzato a Roma (17). Questo RCT ha coinvolto 300 pazienti con diabete di tipo 2 fisicamente inattivi e sedentari, per il 58% donne, reclutati in tre centri antidiabetici della ca-

pitale e assegnati a un gruppo intensivo e a uno di controllo per un periodo di 3 anni. L'età media era simile a quella dei precedenti trial, mentre il BMI era intorno a 30 kg/m². L'intervento cui era sottoposto il gruppo di trattamento intensivo era assai più sostenibile di quello del trial nordamericano. Prevedeva, in ciascuno dei 3 anni, una sessione di counseling teorico, condotta da un medico diabetologo, e otto sessioni teorico-pratiche bisettimanali, condotte da laureati magistrali in scienze motorie, con l'obiettivo di introdurre attività fisica a bassa intensità, incrementando gradualmente la quota di tempo spesa in attività moderata-vigorosa, e di interrompere il tempo seduto con brevi periodi di attività a bassa intensità. Il gruppo di controllo riceveva invece solo raccomandazioni generali relative allo stile di vita, ad opera dei medici dei centri di reclutamento. Aspetto rilevante di questo trial è la scelta degli endpoint primari, rappresentati dal volume complessivo di esercizio, dalla quota di tempo speso in attività a intensità bassa oppure moderata-vigorosa e dal tempo sedentario, tutti valutati obiettivamente mediante accelerometro, indossato nei primi quattro mesi dello studio e successivamente per periodi di una settimana ogni quattro mesi. Al termine dei 3 anni di intervento tutti gli endpoint mostravano differenze statisticamente significative fra i due bracci dello studio, sempre a favore dell'intervento intensivo. In media, questa differenza era di circa 48 minuti/settimana in termini di attività fisica a bassa intensità, con contestuale riduzione di egual durata del tempo sedentario, mentre vi era anche un incremento di circa 45 minuti/settimana di tempo speso in attività fisica moderata-vigorosa. I miglioramenti erano contenuti e i volumi medi di esercizio non raggiungevano i livelli raccomandati, ma il risultato appariva persistente lungo i 3 anni dell'intervento. Inoltre, questo risultato non può essere certamente considerato trascurabile, alla luce di quanto sappiamo sugli effetti benefici dell'attività fisica, anche quando questa è inferiore al target ideale quantitativamente e/o in termini di intensità, e della riduzione della sedentarietà (18-19).

La tabella 2 riassume le caratteristiche e i risultati principali di questi trial randomizzati controllati a lungo termine, in relazione alle variazioni di attività fisica ottenute. Questo specifico aspetto è stato comunque affrontato in maniera eterogenea e non ben confrontabile nei diversi studi.

Tabella 2 ♦ **Caratteristiche degli studi randomizzati controllati a lungo termine con interventi basati sull'attività fisica condotti nelle persone con diabete mellito tipo 2: dati basali e principali risultati ottenuti in termini di modifiche dei volumi di attività fisica**

DENOMINAZIONE DELLO STUDIO, AUTORI E ANNO DI PUBBLICAZIONE (REF)	DIMENSIONE CAMPIONE	ETÀ E BMI MEDI	HBA1C MEDIA	DURATA INTERVENTO / FOLLOW-UP	MODALITÀ DI INTERVENTO	VARIAZIONI ATTIVITÀ FISICA	NOTE
	(N, % DONNE)	(ANNI, KG/M ²)	(%)	(ANNI)			
Di Loreto C et al., 2003 (13)	340, 53%	62, 29.5	7.6	2	Gruppo di controllo: counseling standard (30 min iniziali su dieta e attività fisica, rinforzi nel corso delle visite routinarie trimestrali). Intervento intensivo: 30 min di counseling aggiuntivo iniziale sull'attività fisica, contatto telefonico, incontri dedicati trimestrali di 15 min.	Volume raccomandato di attività fisica raggiunto nel 69 vs 18% dei soggetti. Volume medio nel gruppo intensivo 27 MET-h/sett.	
Look AHEAD Study Wing RR et al., 2013 (14); Gregg EW et al., 2016 (15); Jakicic JM et al., 2022 (16)	5145, 59%	59, 36	7.2	4 / 10	Gruppo di controllo: counseling su dieta e attività fisica disegnato specificamente per lo studio (3-4 sessioni iniziali, una visita medica, contatti telefonici periodici, inviti a eventi sociali, invio di newsletter, fornitura di materiale di supporto). Intervento intensivo: counseling su dieta e attività fisica aerobica molto intensivo (incontri settimanali nei primi sei mesi, ogni dieci giorni nei successivi sei mesi, almeno mensili per altri tre anni).	Incremento della fitness nel gruppo intensivo di circa il 20% dopo 1 anno e del 5% dopo 4 anni. Incremento di almeno 2 MET nel 14% del campione complessivo. Non variazioni significative delle misure con accelerometro, nei soggetti in cui queste misure erano disponibili (n=1978).	Endpoint primario e principali endpoint secondari di tipo cardiovascolare. Variazioni di fitness e di livelli di attività fisica valutate solo nei primi 4 anni.
IDES_2 Balducci S et al., 2019 (17)	300, 58%	62, 30	7.3	3	Gruppo di controllo: counseling standard in visite mediche. Intervento intensivo: una sessione di counseling teorico da parte di un medico e 8 sessioni teorico-pratiche condotte da laureati in scienze motorie ogni anno, individuali. Consigli dietetici standard.	Differenza fra i gruppi di circa 48 minuti/sett. in termini di attività fisica a bassa intensità, riduzione di egual durata del tempo sedentario; incremento di circa 45 minuti/sett. dell'attività fisica moderata-vigorosa.	

EVIDENZE SULLA POSSIBILITÀ DI INCREMENTARE A LUNGO TERMINE L'ATTIVITÀ FISICA OTTENUTE NEGLI STUDI CONDOTTI IN PERSONE CON PRE-DIABETE

Dati interessanti, in relazione al tema di questa rassegna, sono stati ottenuti anche in alcuni studi condotti in persone ad alto rischio di diabete di tipo 2. Va sottolineato che anche se questi soggetti non sono (ancora) diabetici, essi condividono con i diabetici alcuni aspetti fisiopatologici rilevanti, quali la presenza di insulinoresistenza e l'aumentato rischio cardiovascolare. Inoltre, anche nelle persone non obese con familiarità di primo grado per diabete di tipo 2 è stata documentata una riduzione della fitness cardiorespiratoria, che precede quindi la comparsa del franco diabete (20).

Alcuni importanti RCT hanno dimostrato la grande efficacia delle modifiche dello stile di vita nel ridurre il rischio di sviluppare diabete di tipo 2 in soggetti con IGT. Fra questi vanno ricordati in particolare il *Diabetes Prevention Program* negli USA (21), il *Finnish Diabetes Prevention Study* in Finlandia (22) e il *Da Qing IGT and Diabetes Study* in Cina (23), con i loro corrispondenti follow-up a distanza (24-26). Di particolare interesse a questo proposito, anche per gli sviluppi che ha avuto successivamente il progetto, è il *Diabetes Prevention Program* americano, che nella sua struttura originaria aveva messo a confronto tre bracci di intervento: quello intensivo sullo stile di vita, mirato a raggiungere e mantenere una dieta ipocalorica ipolipidica e attività fisica di intensità moderata per almeno 150 minuti/settimana (circa 10 MET-h/settimana), quello con metformina e quello di controllo, in cui i pazienti ricevevano raccomandazioni standard relative allo stile di vita, fornite attraverso informazioni scritte e una sessione individuale annuale, e assumevano un placebo (21). In questo trial, che ha avuto una durata di circa 3 anni e ha coinvolto oltre tremila persone con IGT, per oltre due terzi donne e con un'età media di circa 50 anni e un BMI di circa 34 kg/m², il gruppo randomizzato alle modifiche intensive dello stile di vita era invitato a partecipare a 16 lezioni individuali nelle prime 24 settimane, con successivi incontri di gruppo e individuali circa-mensili cadenzati nel corso dello studio per rinforzare le modificazioni comportamentali. Il volume di esercizio effettivamente raggiunto dai soggetti randomizzati a questo braccio era stato un po' inferiore a quello programmato, dell'ordine

di 6-8 MET-h/settimana nell'arco dell'intero studio, ma comunque sensibilmente superiore a quello dei pazienti degli altri due gruppi, che non superavano un volume medio di appena 2 MET-h/settimana. Dopo le prime 24 settimane di intervento la quota di soggetti del gruppo intensivo che raggiungeva il target in termini di volume di attività fisica era del 74%, mentre questa quota si riduceva al 58% al termine del trial.

Particolarmente interessante in questo studio è stata l'estensione del programma di intervento, denominata *Diabetes Prevention Program Outcomes Study* (DPP Outcomes Study), cui ha aderito quasi il 90% della coorte complessivamente originaria ancora in vita e in cui il reclutamento prescindeva dal fatto che nel frattempo, in questi soggetti, si fosse manifestato o meno il diabete (24). Questo prolungamento è stato messo a punto prima ancora che il trial originario si fosse concluso e ha previsto una fase ponte di circa un anno in cui i soggetti dei diversi bracci sono stati tutti avviati al programma intensivo sullo stile di vita, con somministrazione anche a quelli originariamente assegnati agli altri due bracci del nucleo di 16 sessioni di counseling nell'arco di sei mesi, articolate però in incontri di gruppo e non più individuali. Successivamente erano previsti incontri di rinforzo ogni 4 mesi e l'intervento è stato prolungato per altri 5 anni e mezzo, per un follow-up complessivo di circa 10 anni, a partire dalla randomizzazione iniziale. L'adesione al core-curriculum delle 16 sessioni di counseling non è stata straordinaria, considerato che ha partecipato ad "almeno alcune" di queste sessioni il 40% dei soggetti appartenenti al gruppo originariamente assegnato al braccio stile di vita intensivo, mentre questa quota era del 57-58% per quelli degli altri due bracci originari. Inoltre, la partecipazione alle successive sessioni periodiche è stata del 14-18% appena, in questi diversi gruppi.

Il DPP Outcomes Study ha prodotto dati che forniscono informazioni interessanti sulla possibilità di modificare a lungo termine la componente attività fisica dello stile di vita, anche in rapporto alle categorie di tolleranza ai carboidrati. Un'analisi pubblicata nel 2017 ha quantificato, mediante l'utilizzo di un accelerometro, il volume di attività fisica moderata-vigorosa registrata in questa coorte ad alto rischio metabolico, suddivisa sulla base della comparsa di diabete o di persistenza di uno stato prediabete. Tali dati sono stati messi a confronto con quelli della coorte del NHANES 2003-2006, rappresenta-

tiva dell'intera popolazione americana, suddivisa a sua volta in soggetti con diabete, IFG o normale tolleranza ai carboidrati (27). Per tutti questi dati sono stati inoltre considerati il sesso e diverse categorie di età (39-59, 60-69 e oltre 70 anni). Questa analisi ha documentato che al termine dei 10 anni di follow-up, nella coorte complessiva del DPP Outcomes Study, vi era un piccolo ma significativo incremento del volume medio di attività fisica, corrispondente a +1.24 MET-h/settimana rispetto ai valori misurati all'ingresso nello studio, dopo aver corretto per i possibili confondenti. Inoltre, considerando questa coorte e quella NHANES, il volume di attività fisica decresceva progressivamente passando dalla normale tolleranza ai carboidrati allo stato prediabete e a quello diabetico. Infine, nei soggetti con diabete della coorte avviata all'intervento sullo stile di vita si osservavano al termine del follow-up volumi medi di attività fisica moderata-vigorosa, corretti per sesso ed età, che erano superiori a quelli misurati nella coorte osservazionale NHANES. Queste differenze raggiungevano i 40-45 minuti, in entrambi i sessi, nella classe di età 60-69 anni, mentre le differenze più piccole, non più significative, si osservavano nelle donne con età oltre 70 anni (27).

Sulla base dei risultati del Diabetes Prevention Program, negli Stati Uniti il CDC ha lanciato nel 2012 un programma di intervento a livello nazionale diretto ai soggetti adulti con elevato rischio di diabete, denominato *US National DPP Lifestyle Change Program*, con l'obiettivo di far raggiungere a questi individui livelli di attività fisica di intensità moderata di almeno 150 min/settimana, abbinati a una dieta salutare e in grado di ottenere, nei soggetti con eccesso ponderale, un calo di peso del 5-7% nell'arco di un anno (28). Sulla falsariga del DPP, l'intervento è stato articolato in 16 sessioni della durata di un'ora a cadenza settimanale nei primi sei mesi, seguite da almeno sei sessioni con cadenza circa-mensile nei successivi sei mesi. La durata di un anno e il numero minimo di 22 sessioni dell'intervento complessivo (in analogia concettuale con durata e intensità di esercizio) sono stati considerati aspetti chiave in termini di probabilità di successo del programma.

Un'analisi dei risultati ottenuti nei soggetti reclutati nei primi 4 anni (quasi 15.000 persone), ha rilevato che il loro volume mediano di attività fisica era di 158 min/settimana, con una frazione corrispondente al 41.8% dei reclutati che raggiungeva l'obiettivo di 150 min/settimana. I

risultati erano meno buoni nelle donne, nei soggetti più giovani e in quelli con BMI maggiore di 30 kg/m². In termini di aderenza al programma di counseling, il numero mediano di sessioni effettivamente seguite era stato di 14, mentre solo il 10% circa dei soggetti aveva raggiunto il numero prefissato di almeno 22 sessioni (29). È interessante notare che esisteva una relazione fra numero di sessioni di counseling seguite e volume di attività fisica svolta e che il target prefissato di attività era raggiunto, in media, da chi aveva partecipato ad almeno 18 sessioni complessive.

Sui dati ottenuti in questa coorte di intervento a livello nazionale è stato pubblicato un successivo studio, relativo a un campione di oltre 40.000 persone, che ha focalizzato i momenti più critici nell'adesione al programma di counseling (30). È stato rilevato che il dropout era maggiore in particolare nella fase più precoce dell'intervento, soprattutto al passaggio fra prima e seconda sessione, e successivamente intorno alla diciottesima settimana, che corrispondeva in molti casi al passaggio dalle sessioni settimanali a quelle mensili. Un aumento più contenuto dei dropout si rilevava inoltre nella fase conclusiva del programma.

Programmi simili sono stati attivati in questi anni anche in altri Paesi, in particolare Gran Bretagna e Finlandia, ma i dati al momento disponibili sono ancora scarsi. Inoltre, la pandemia da SARS-CoV2 ha complicato non poco la loro implementazione.

CONCLUSIONI

Le evidenze relative all'importanza delle modifiche dello stile di vita nella terapia delle malattie metaboliche sono numerose e chiare. Tuttavia, gli studi epidemiologici indicano che l'applicazione di queste misure a livello di popolazione è ancora inadeguata. In particolare, appare necessario incrementare il volume di attività fisica in molti individui che presentano diabete di tipo 2 o sono ad alto rischio per sviluppare questa patologia. Queste persone rappresentano una quota elevata della popolazione generale, presentano obiettive difficoltà di esercizio, di diversa natura, e hanno spesso abitudini sedentarie invecchiate difficili da correggere. Di questi aspetti occorre tenere conto nel disegnare programmi di intervento che ambiscano a correggere la non confortante situazione attuale. I dati disponibili sulla possibilità di modificare il

volume di attività fisica e ridurre la sedentarietà nei soggetti con diabete sono ancora limitati, ma indicano che è possibile migliorare a lungo termine questi aspetti in una frazione significativa di persone. I risultati raggiunti sono in genere inferiori a quelli prefissati, ma appaiono comunque in grado di esercitare effetti favorevoli che possono essere considerati clinicamente rilevanti. Nel disegnare questi interventi è necessario in ogni caso individuare strategie che siano non solo efficaci, ma anche sostenibili, capaci di raggiungere e coinvolgere le persone che rappresentano il target di intervento e capaci di mantenerle poi all'interno di questi programmi, limitando i problemi di mancata adesione iniziale e di dropout (31). Gli interventi finora messi in atto presentano delle criticità sotto questi profili, che indicano la necessità di un continuo riesame critico delle strategie utilizzate.

BIBLIOGRAFIA

1. AMD-SID Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2018, pp. 54-62. <https://www.siditalia.it/clinica/standard-di-cura-amd-sid>.
2. ADA Standards of Medical Care in Diabetes 2023. *Diabetes Care* 46(Suppl 1): S42-S43 e S76-S78, 2023.
3. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, Horton ES, Castorino K, Tate DF. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 39: 2065-2079, 2016.
4. Bacchi E, Negri C, Zanolin ME, Milanese C, Faccioli N, Trombetta M, Zoppini G, Cevese A, Bonadonna RC, Schena F, Bonora E, Lanza M, Moghetti P. Metabolic effects of aerobic training and resistance training in type 2 diabetic subjects: a randomized controlled trial (the RAED2 study). *Diabetes Care* 35: 676-682, 2012.
5. Rand BG, Ehrlich SF, Johnson TM, Churilla JR. Diabetes risk status and meeting the US physical activity recommendations in reproductive-aged women: 2011, 2013, 2015 and 2017 Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Diabet Med* 39(8): e14889, 2022.
6. Mu L, Cohen AJ, Mukamal KJ. Resistance and aerobic exercise among adults with diabetes in the U.S. *Diabetes Care* 37: e175-176, 2014.
7. Korkiakangas EE, Alahuhta MA, Laitinen JH. Barriers to regular exercise among adults at high risk or diagnosed with type 2 diabetes: a systematic review. *Health Promot Int* 24: 416-427, 2009.
8. Moghetti P, Balducci S, Guidetti L, Mazzuca P, Rossi E, Schena F; Italian Society of Diabetology (SID); Italian Association of Medical Diabetologists (AMD); Italian Society of Motor and Sports Sciences (SISMES). Walking for subjects with type 2 diabetes: a systematic review and joint AMD/SID/SISMES evidence-based practical guideline. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 30: 1882-1898, 2020.
9. Boulé NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, Sigal RJ. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 46: 1071-1081, 2003.
10. Regensteiner JG, Bauer TA, Reusch JE, Brandenburg SL, Sippel JM, Vogelsong AM, Smith S, Wolfel EE, Eckel RH, Hiatt WR. Abnormal oxygen uptake kinetic responses in women with type II diabetes mellitus. *J Appl Physiol* 1998 85: 310-317, 1985.
11. Petrovic M, Maganaris CN, Deschamps K, Verschueren SM, Bowling FL, Boulton AJM, Reeves ND. Altered Achilles tendon function during walking in people with diabetic neuropathy: implications for metabolic energy saving. *J Appl Physiol* (1985) 124: 1333-1340, 2018.
12. Caron N, Peyrot N, Caderby T, Verkindt C, Dalleau G. Effect of type 2 diabetes on energy cost and preferred speed of walking. *Eur J Appl Physiol* 118: 2331-2338, 2018.
13. Di Loreto C, Fanelli C, Lucidi P, Murdolo G, De Cicco A, Parlanti N, Santeusanio F, Brunetti P, De Feo P. Validation of a counseling strategy to promote the adoption and the maintenance of physical activity by type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 26: 404-408, 2003.
14. Look AHEAD Research Group; Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 369: 145-154, 2013.
15. Look AHEAD Research Group; Gregg EW, Jakicic JM, Blackburn G, et al Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4: 913-921, 2016.
16. Look AHEAD Study Group; Jakicic JM, Berkowitz RI, Bolin P, et al. Association between change in accelerometer-measured and self-reported physical activity and cardiovascular disease in the Look AHEAD trial. *Diabetes Care* 45: 742-749, 2022.

17. Balducci S, D'Errico V, Haxhi J, Sacchetti M, Orlando G, Cardelli P, Vitale M, Bollanti L, Conti F, Zanuso S, Lucisano G, Nicolucci A, Pugliese G; Italian Diabetes and Exercise Study 2 (IDES_2) Investigators. Effect of a behavioral intervention strategy on sustained change in physical activity and sedentary behavior in patients with type 2 diabetes: the IDES_2 randomized clinical trial. *JAMA* 321: 880-890, 2019.
18. Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, Fagerland MW, Owen N, Powell KE, Bauman A, Lee IM; Lancet Physical Activity Series 2 Executive Committee; Lancet Sedentary Behaviour Working Group. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *Lancet* 388: 1302-1310, 2016.
19. World Health Organization. Global status report on physical activity 2022. World Health Organization, Geneva, 2022. <https://www.who.int/publications/item/9789240059153>.
20. Nyholm B, Nielsen MF, Kristensen K, Nielsen S, Østergård T, Pedersen SB, Christiansen T, Richelsen B, Jensen MD, Schmitz O. Evidence of increased visceral obesity and reduced physical fitness in healthy insulin-resistant first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Eur J Endocrinol* 150: 207-214, 2004.
21. 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.
22. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344: 1343-1350, 2001.
23. Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes study. *Diabetes Care* 20: 537-544, 1997.
24. Diabetes Prevention Program Research Group; Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, Brown-Friday JO, Goldberg R, Venditti E, Nathan DM. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 374: 1677-1686, 2009.
25. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, Hämäläinen H, Härkönen P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Mannelin M, Paturi M, Sundvall J, Valle TT, Uusitupa M, Tuomilehto J; Finnish Diabetes Prevention Study Group. 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.
26. Gong Q, Zhang P, Wang J, Ma J, An Y, Chen Y, Zhang B, Feng X, Li H, Chen X, Cheng YJ, Gregg EW, Hu Y, Bennett PH, Li G; Da Qing Diabetes Prevention Study Group. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7: 452-461, 2019.
27. Rockette-Wagner B, Storti KL, Dabelea D, Edelstein S, Florez H, Franks PW, Montez MG, Pomeroy J, Kriska AM; Diabetes Prevention Program Research Group. Activity and sedentary time 10 years after a successful lifestyle intervention: The Diabetes Prevention Program. *Am J Prev Med* 52: 292-299, 2017.
28. <https://coveragetoolkit.org/about-national-dpp/ndpp-overview/#:~:text=The%20National%20DPP%20lifestyle%20change%20program%20is%20an%20evidence%2Dbased,and%20getting%20more%20physical%20activity>.
29. Ely EK, Gruss SM, Luman ET, Gregg EW, Ali MK, Nhim K, Rolka DB, Albright AL. A national effort to prevent type 2 diabetes: participant-level evaluation of CDC's National Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 40: 1331-1341, 2017.
30. Cannon MJ, Masalovich S, Ng BP, Soler RE, Jabra R, Ely EK, Smith BD. Retention among participants in the National Diabetes Prevention Program Lifestyle Change Program, 2012-2017. *Diabetes Care* 43: 2042-2049, 2020.
31. Ritchie ND. Solving the Puzzle to Lasting Impact of the National Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 43: 1994-1996, 2020.