

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

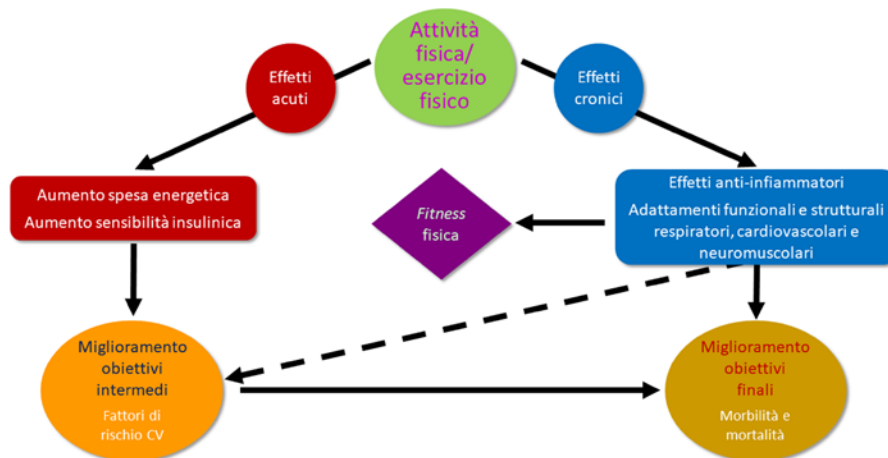
– JOURNAL CLUB

– 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)

Responsabili di Redazione

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2022-2024

Angelo Avogaro (Padova)

Agostino Consoli (Chieti)

Raffaella Buzzetti (Roma)

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, Iliana 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.

Il cambiamento che possiamo ottenere produce effetti clinicamente rilevanti?

Does the behavioral change we can achieve produce clinically meaningful effects?

Giuseppe Pugliese

Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Sapienza Università di Roma, UOC Medicina Specialistica Endocrino-Metabolica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Andrea, Roma

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2301b>

ABSTRACT

Adopting and maintaining a physically active lifestyle provides significant health benefits to people with diabetes and prediabetes by increasing energy expenditure, insulin sensitivity, and physical fitness and decreasing chronic low-grade inflammation. Physical activity (PA)/exercise favors control of hyperglycemia and other risk factors for cardiovascular disease (CVD) and, therefore, it is recommended for diabetes prevention and treatment and for improving overall health. According to current guidelines, people with type 2 diabetes are recommended to perform at least 150 min/week of moderate-to-vigorous intensity aerobic exercise plus 2-3 sessions/week of resistance exercise on non-consecutive days. Unfortunately, these individuals are usually well below the recommended level of PA and, hence, it is difficult for them to put into action guideline recommendations for a number of external and internal barriers, thus suggesting the need for effective strategies to promote a sustained behavior change. Several randomized clinical trials have shown that supervised exercise programs are effective in improving surrogate endpoints such as blood glucose and other CVD risk factors, physical fitness, and well-being. However, such programs are not suitable for long-term implementation in routine clinical practice and adherence to PA/exercise is usually strictly dependent on participation to supervised sessions and falls once the intervention ends. In this regard, counseling interventions appear to be more feasible and adequate to promote a true, long-lasting behavior change. A limited number of studies have tested the efficacy of counseling interventions designed to promote walking through the provision of pedometers. These interventions resulted in modest and

transient increases in moderate-to-vigorous PA (MVPA) and, accordingly, failed to significantly improve CVD risk factors and other surrogate outcomes or to produce sustained increases in cardiorespiratory fitness. These results are in contrast with those of several epidemiological surveys, showing that, in physically inactive and sedentary or unfit individuals, even modest amounts of (MV)PA, corresponding to one-third to one-half of those recommended by guidelines, exert a beneficial impact on morbidity and mortality. This discrepancy might be explained by the fact that walking-based interventions are focused only on leisure-time MPVA. Conversely, current guidelines consider also other domains, such as sedentary behavior and light-intensity PA (LPA), and other settings, such as home, work and commuting, as they recommend also to decrease the amount of sedentary (SED)-time and to interrupt prolonged sitting with bouts of LPA every 30 min. In fact, in the Italian Diabetes and Exercise Study 2 (IDES_2), a counseling intervention targeting both MVPA and sedentary behavior was effective in promoting increases in MVPA, which were modest but sustained over a three-year follow-up and associated with larger decreases in SED-time and corresponding increases in LPA. This resulted in clinically meaningful improvements in physical fitness and, to a lesser extent, in CVD risk factors and scores over a three-year follow-up. Conversely, no clinically meaningful effects were observed in counseling intervention targeting only SED-time. In conclusion, counseling interventions are effective in producing clinically meaningful effects, even when resulting in only modest increments in leisure-time MVPA, provided that they also target the other domains and settings of PA/sedentary behavior.

KEYWORDS

Physical activity/exercise, sedentary behavior, physical fitness, cardiovascular risk factors, mortality.

INTRODUZIONE

La promozione di un cambiamento dello stile di vita nei pazienti con diabete di tipo 2 rappresenta una pietra miliare nella gestione della malattia e riguarda molteplici aspetti. Tra questi, l'adozione di un comportamento fisicamente attivo costituisce un elemento tanto importante, quanto difficile da raggiungere. Gli interventi atti a promuovere il cambiamento sono infatti di difficile implementazione nella comune pratica clinica ed è oggetto di dibattito se i risultati che si ottengono producano effetti clinicamente rilevanti, tali da giustificare le risorse impiegate nel perseguire questo obiettivo.

Questa rassegna prende in esame le evidenze della letteratura riguardo alla rilevanza clinica degli effetti prodotti dalla modifica dello stile di vita che si può ragionevolmente ottenere con gli interventi di promozione dell'attività fisica e di contrasto alla sedentarietà.

GLI EFFETTI BENEFICI DELL'ATTIVITÀ FISICA

Che l'attività fisica sia di giovamento alla salute umana è riconosciuto fin dai tempi di Ippocrate che, nel suo *Regime di affezioni interne* sosteneva che "la dieta da sola non manterrà un uomo in buona salute; egli dovrà fare anche dell'esercizio fisico" e che "è necessario, come sembra, discernere il potere dei vari esercizi, sia naturali che artificiali" (1). Tuttavia, la dimostrazione degli effetti benefici dell'attività fisica risale a meno di 40 anni fa, quando l'*Harvard Alumni Study* dimostrò l'esistenza di una relazione inversa tra il livello di attività fisica e la mortalità in 16.936 alunni di Harvard, di età compresa fra 35 e 74 anni, seguiti per 12-16 anni (2).

Molteplici sono i meccanismi alla base degli effetti benefici dell'attività fisica e dell'esercizio fisico (Fig. 1), le cui definizioni, insieme a quella di attività sportiva, sono riportate nella tabella 1. Innanzitutto, l'aumento della spesa energetica e l'aumento della sensibilità insulinica attraverso meccanismi insulinino-indipendenti determinano un miglioramento di endpoint surrogati o intermedi quali i fattori di rischio cardiovascolare e di conseguenza, nel lungo periodo, di endpoint hard o fi-

nali quali morbilità e mortalità totale e cardiovascolare. Tra i fattori di rischio cardiovascolare che risentono positivamente dell'attività fisica e dell'esercizio fisico vi sono la glicemia, la pressione arteriosa e i livelli circolanti di lipidi, soprattutto trigliceridi e colesterolo HDL. Inoltre, l'attività fisica e l'esercizio fisico esercitano altre azioni che impattano positivamente sugli endpoint hard, sia direttamente sia attraverso un effetto favorevole sugli endpoint surrogati, e comprendono effetti anti-infiammatori ed endocrini attraverso la produzione di miochine e soprattutto adattamenti strutturali e funzionali a livello degli apparati respiratorio, cardiovascolare e muscolare che si verificano con l'attività o l'esercizio regolari e che, insieme al background genetico (3), determinano in ultima analisi il grado di fitness fisica, la cui definizione è anch'essa riportata nella tabella 1.

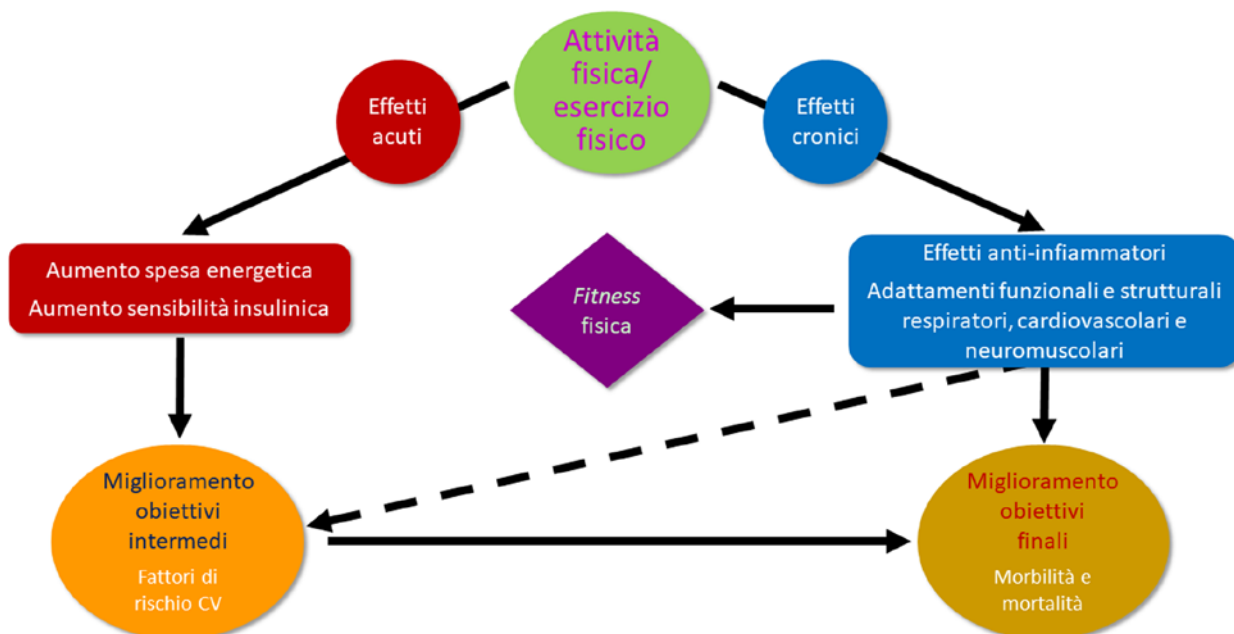
Delle due componenti della fitness, una ha rilevanza per le attività sportive, in quanto comprende specifiche abilità quali l'agilità, l'equilibrio, la coordinazione, la velocità, la potenza e il tempo di reazione. L'altra ha invece rilevanza per la salute e comprende a sua volta la resistenza o fitness cardiorespiratoria, la forza e resistenza muscolare che definiscono la fitness muscolare, la flessibilità e la composizione corporea (4). La fitness cardiorespiratoria, la fitness muscolare e la flessibilità sono rispettivamente migliorate dall'attività aerobica, anaerobica (detta anche di forza o di resistenza) e di flessibilità (vedi tabella 1 per le definizioni dei vari tipi di attività, oltre che di intensità e volume dell'attività fisica) (5). Inoltre, l'attività aerobica e quella di forza contribuiscono a migliorare la composizione corporea, rispettivamente attraverso una diminuzione della massa grassa (che tuttavia richiede alti volumi di attività fisica di intensità moderato-vigorosa (6)) e un aumento della massa muscolare (5).

L'*Aerobics Center Longitudinal Study* ha fornito l'evidenza di una relazione inversa tra fitness cardiorespiratoria e mortalità totale, indipendentemente dai fattori di rischio tradizionali (7). Altri studi hanno poi dimostrato che la fitness cardiorespiratoria è un predittore migliore delle altre variabili derivate dai test da sforzo (8). È stata successivamente dimostrata una relazione anche per la mortalità cardiovascolare (9-10) e per la fitness muscolare (11). Inoltre, è stato riportato che, se si parte da una bassa fitness, migliorarne il livello si associa ad una riduzione del tasso di mortalità, che si assesta a metà

Tabella 1 ♦ Definizioni

TERMINE	DEFINIZIONE
Attività fisica	Qualsiasi movimento prodotto dalla contrazione dei muscoli scheletrici che determini un aumento del dispendio energetico (domestica, occupazionale, di spostamento, del tempo libero).
Esercizio fisico	Attività fisica intenzionale, ripetitiva, pianificata e strutturata al fine di mantenere/migliorare la forma (fitness) fisica.
Sport	Attività fisica competitiva volta ad usare, mantenere e migliorare capacità fisiche e gesti specifici per ciascun tipo di sport.
Fitness fisica	Capacità di svolgere le attività quotidiane con vigore e prontezza senza indebita fatica e con ampie energie per godersi il tempo libero e far fronte a emergenze impreviste.
Esercizi aerobici	Esercizi di minore intensità e maggiore durata che comportano consumo di ossigeno e migliorano la funzione/struttura respiratoria e cardiovascolare, detti anche cardio o di endurance; es. cammino, corsa, bicicletta, nuoto, ballo.
Esercizi anaerobici	Esercizi di maggiore intensità e minore durata che non comportano consumo di ossigeno e migliorano la funzione/struttura muscolare (massa, forza e potenza), detta anche di forza o di (contro) resistenza; es. esercizi a corpo libero (calistenici) o con pesi, elastici e macchinari da palestra.
Esercizi di flessibilità	Esercizi atti a migliorare e mantenere la flessibilità articolare attraverso l'allungamento delle unità muscolo-tendinee in modo da diminuire la tensione; es. esercizi specifici per ciascuna articolazione.
Intensità	Spesa energetica nell'unità di tempo, misurata in equivalenti metabolici (METs)-ora: lieve: 1,5-2,9 METs-ora; moderata: 3,0-5,9 METs-ora; vigorosa: ≥ 6 METs-ora.
Volume	Spesa energetica totale, misurata in METs x tempo (METs-ora/settimana).
Sedentarietà	Mantenimento della posizione sdraiata o seduta da svegli che comporta una spesa energetica al di sotto di 1,5 METs.

Figura 1 ♦ Meccanismi alla base degli effetti benefici dell'attività fisica e dell'esercizio fisico sulla salute



strada tra quello dei soggetti che mantengono un livello basso di fitness e quelli che mantengono un livello alto di fitness in maniera continuativa (12). Infine, è stato dimostrato che un buon livello di fitness è in grado di mitigare gli effetti deleteri dell'eccesso di massa grassa o "fatness" (13). Questi dati indicano che, attraverso il miglioramento del livello di fitness, l'attività fisica regolare produce benefici nel lungo periodo che vanno al di là del miglioramento dei fattori di rischio cardiovascolare tradizionali.

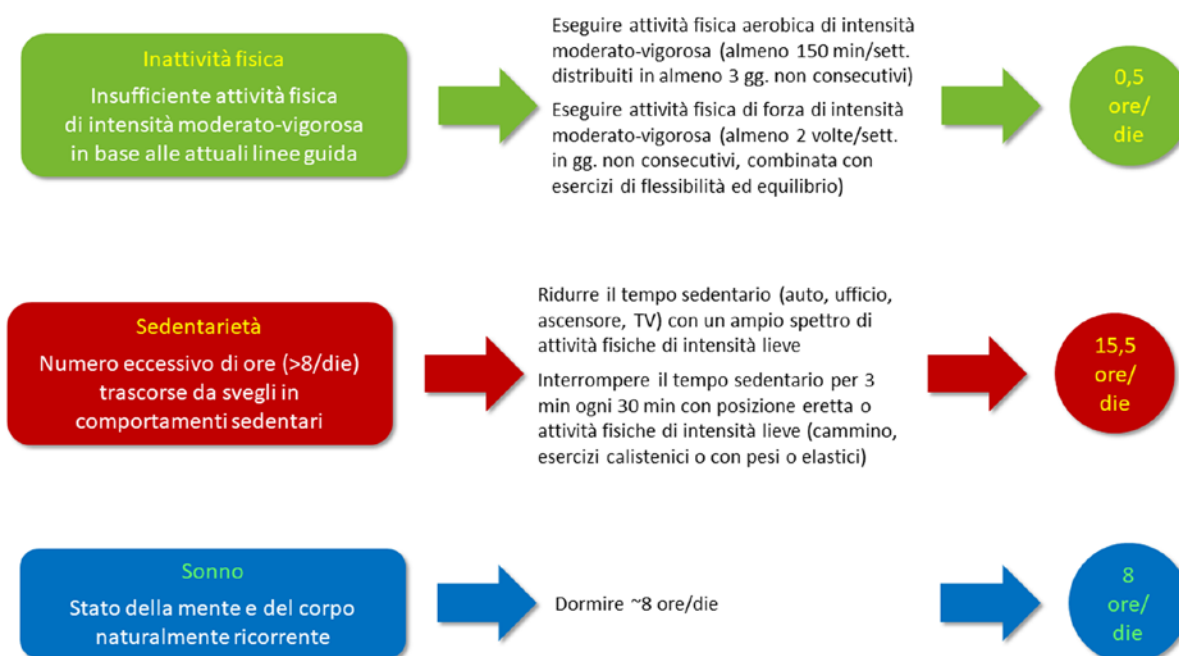
LE RACCOMANDAZIONI RIGUARDANTI L'ATTIVITÀ FISICA E L'ESERCIZIO FISICO

In virtù di questi effetti positivi, l'attività fisica e l'esercizio fisico sono raccomandati in tutti gli individui, soprattutto quelli affetti da diabete. Nello specifico, le linee guida raccomandano un'attività fisica di intensità moderata (che produce una spesa energetica tra 3 e 5.9 METs) o vigorosa (che produce una spesa energetica uguale o superiore a 6 METs) sia aerobica per almeno 150 minuti a settimana, oppure 75 minuti se solo vigorosa o intervallata ad alta intensità, per almeno 3 giorni non consecutivi, sia di forza per almeno 2 o 3 sessioni a set-

timana, sempre in giorni non consecutivi, combinata con esercizi di equilibrio e di flessibilità (14) (Fig. 2). Le attività aerobiche comprendono soprattutto il cammino a varia velocità fino alla corsa, la pedalata e il nuoto, ma anche il ballo. Le attività di forza comprendono gli esercizi con il peso del corpo (calistenici), i pesi e gli elastici, oltre a quelli eseguiti in palestra con appositi macchinari.

Il problema però è che i pazienti con diabete di tipo 2 hanno difficoltà a seguire queste raccomandazioni. I dati del *Medical Expenditure Panel Survey* hanno dimostrato che sia i soggetti con diabete che quelli a rischio di sviluppare la malattia sono meno attivi dei soggetti non diabetici e non a rischio e lo sono in misura tanto maggiore quanto più sono le complicanze e i fattori di rischio, rispettivamente (15). Un'indagine condotta sul campione del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) ha inoltre dimostrato che solo il 28% dei diabetici aderiva alle linee guida (16) e i dati del *Behavioral Risk Factor Surveillance System* hanno rivelato che, sempre nei diabetici, l'aderenza alle raccomandazioni riguardanti l'attività aerobica e di forza era del 41.1% e del 12.4%, contro il 51.5% e 21.0%, rispettivamente, nella popolazione generale (17).

Figura 2 ♦ Raccomandazioni relative all'attività fisica/esercizio fisico e al comportamento sedentario e definizioni di inattività fisica e sedentarietà. Mod. da (14), (41-42)



Di conseguenza, per rientrare negli obiettivi di attività fisica fissati dalle linee guida, i pazienti affetti da diabete di tipo 2 dovrebbero il più delle volte attuare una profonda modifica del comportamento che è piuttosto difficile da perseguire. È quindi necessario identificare delle strategie efficaci per promuovere una modifica comportamentale duratura, strategie che devono idealmente prendere in considerazione tutti gli elementi che condizionano il comportamento, ovvero fattori interni ed esterni all'individuo (18), che tutti insieme concorrono a determinare il livello di attività fisica nei vari contesti, a casa, negli spostamenti casa-lavoro, al lavoro e nel tempo libero (19). Tutto ciò richiede la partecipazione di più attori a cominciare dalle istituzioni, locali, nazionali e sovranazionali, che è l'obiettivo dei programmi di "Urban Health" dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (20), promossi in Italia dall'*Health City Institute* (21). Questi programmi hanno il compito di rimuovere le barriere esterne all'individuo che sono di ostacolo ad uno stile di vita fisicamente attivo, barriere che sono anche di natura socio-economica e urbanistica, oltre che familiari e culturali (19).

STRATEGIE PER PROMUOVERE L'ATTIVITÀ FISICA E L'ESERCIZIO FISICO

Nell'attesa che questi programmi vengano realizzati, sono sostanzialmente due le strategie disponibili per promuovere l'attività fisica e l'esercizio fisico nel singolo individuo, ovvero programmi di training sotto la supervisione di personale qualificato, quali i laureati in scienze motorie, o interventi di counseling strutturato.

Esercizio supervisionato

L'esercizio supervisionato è certamente una strategia efficace, che è stata ampiamente utilizzata come *proof of concept* per dimostrare i benefici dell'esercizio fisico su endpoint intermedi.

Una rassegna sistematica e metanalisi di studi randomizzati e controllati che hanno valutato l'associazione di programmi strutturati di esercizio fisico (aerobico, di resistenza o entrambi) e di raccomandazioni a praticare attività fisica con o senza intervento nutrizionale sulla modifica dell'emoglobina glicata in pazienti con diabete

di tipo 2 ha evidenziato l'efficacia dei primi e, in minor misura, delle seconde, ma solo se queste ultime erano associate a consigli dietetici (22).

Nell'*Italian Diabetes and Exercise Study* (IDES), un programma composto da due sedute settimanali di esercizio fisico supervisionato misto (aerobico e di forza), in aggiunta ad un counseling teorico individuale, è stato confrontato non con il trattamento standard, come negli studi inclusi nella metanalisi di cui sopra, ma con il solo counseling. Questo studio randomizzato e controllato ha arruolato 600 pazienti con diabete di tipo 2, che sono stati randomizzati 1:1 a ricevere uno dei due interventi per un anno (23). I pazienti assegnati al gruppo di esercizio + counseling, oltre ad accumulare 8 equivalenti metabolici (METs)-ora/settimana durante le sessioni supervisionate, come misurato dai macchinari, riportavano anche 12 METs-ora/settimana al di fuori delle sessioni stesse, che era più dei 10 METs-ora/settimana riportati dal gruppo di solo counseling e portava il volume totale a 20 METs-ora/settimana, un volume cioè ben al di sopra della soglia minima indicata dalle linee guida (24). Questo incremento del volume di attività fisica si è associato ad una riduzione significativa dell'emoglobina glicata, che era l'endpoint primario dello studio, ma anche degli altri fattori di rischio cardiovascolare tradizionali, tranne i trigliceridi, e dei punteggi di rischio coronarico calcolati a partire da essi (24). Inoltre, nel gruppo di esercizio + counseling, si sono osservati miglioramenti rilevanti nei parametri di fitness fisica, ovvero la fitness cardio-respiratoria e muscolare e la flessibilità (25), oltre che, in maniera volume-dipendente, nella qualità della vita, sia fisica sia mentale (26).

Quindi, i programmi di esercizio supervisionato producono certamente degli effetti clinicamente rilevanti in quanto consentono di raggiungere volumi significativi di attività fisica, in linea con le raccomandazioni delle linee guida, e di ottenere miglioramenti rilevanti nel profilo di rischio cardiovascolare, nel livello di fitness e nella qualità della vita. Purtroppo però un intervento del genere, da un lato, non è sostenibile, anche economicamente, nel lungo periodo e, dall'altro, non necessariamente produce un reale cambiamento nel comportamento, un cambiamento cioè che persiste anche quando il paziente smette di partecipare alle sedute di esercizio supervisionato.

Counseling strutturato

In quest'ottica, gli interventi di counseling strutturato sono certamente più fattibili e più adatti a far sì che sia il paziente stesso a mettere in atto il cambiamento. Di conseguenza, è agli interventi di counseling che bisogna guardare per rispondere al quesito se il cambiamento dello stile di vita che possiamo ottenere nei nostri pazienti produce effetti clinicamente rilevanti.

Una rassegna sistematica e metanalisi di 17 studi randomizzati e controllati condotti su pazienti con diabete di tipo 2 ha dimostrato che interventi comportamentali producono un aumento dell'attività fisica associato ad un miglioramento clinicamente significativo del controllo glicemico (27). Tuttavia, la limitata numerosità campionaria e l'estrema variabilità nella tipologia e nelle caratteristiche degli interventi utilizzati negli studi considerati in questa metanalisi, non consentono di trarre conclusioni definitive.

A tal fine, informazioni importanti possono essere tratte da studi clinici randomizzati e controllati più recenti che hanno testato l'efficacia nel lungo periodo di questi interventi su campioni molto più ampi e nei quali è stata misurata l'attività fisica in maniera oggettiva mediante accelerometro e sono stati altresì rilevati gli effetti dell'intervento su svariati endpoint intermedi. Nella maggior parte di questi studi, l'intervento di counseling mirava a promuovere il cammino attraverso la fornitura di pedometri. In tre di questi studi, l'intervento riguardava soltanto l'attività fisica e l'endpoint primario era l'incremento in termini di passi. Due di questi studi, il *Pedometer And Consultation Evaluation-UP* (PACE-UP) (28) e il *Pedometer Accelerometer Consultation Evaluation-Lift* (PACE-Lift) (29), sono stati condotti su popolazione generale e i partecipanti sono stati randomizzati a *counseling* infermieristico e nel caso del PACE-UP anche per posta versus il trattamento standard, della durata di 1 anno. Il terzo, il *PRomotion Of Physical activity through structured Education with differing Levels of ongoing Support for those with prediabetes* (PROPELS) (30), è stato condotto su soggetti prediabetici randomizzati a counseling (in due modalità, *walking away* e *walking away plus*) versus trattamento standard, con richiami annuali per 4 anni. Negli altri due studi, che sono stati invece condotti su pazienti con diabete di tipo 2, l'*Early Activity in Diabetes* (Early ACTID) (31) e l'*Action for Health in Diabetes* (Look

AHEAD) (32), il counseling riguardava sia l'attività fisica che la dieta. Nel primo, i partecipanti sono stati randomizzati a dieta o dieta + attività fisica versus trattamento standard per 1 anno, con endpoint primari l'emoglobina glicata e la pressione arteriosa. Nel secondo, i partecipanti sono stati randomizzati a trattamento intensivo sullo stile di vita, cioè dieta e attività fisica, finalizzati a ottenere una riduzione del peso di almeno il 7%, versus trattamento standard per 4 anni, con endpoint primario il classico composito cardiovascolare di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale.

In tutti questi studi, l'incremento di attività fisica di intensità moderato-vigorosa prodotto dagli interventi di counseling è stato abbastanza modesto, fino a un massimo di 8 minuti al giorno a 1 anno e di 3 o 4 minuti al giorno o anche meno a 3 o 4 anni (31, 33-35) (Tab. 2), quindi di gran lunga inferiore a quello che si ottiene con i programmi di esercizio fisico supervisionato e a quanto raccomandato dalle linee guida. Inoltre, queste modifiche modeste dello stile di vita hanno prodotto effetti clinicamente altrettanto modesti, se non addirittura irrilevanti. Infatti, sia nel PACE-UP che nel PACE-Lift, non si è osservato alcun miglioramento significativo riguardo a dolore, depressione, ansia, o qualità della vita, con la parziale eccezione dell'*exercise self-efficacy* (33). Allo stesso modo, nel PROPELS, non si è evidenziato alcun effetto sui fattori di rischio cardiovascolare, sui parametri antropometrici e di nuovo su depressione, ansia e qualità della vita (34). Nell'Early ACTID, l'aggiunta dell'attività fisica alla dieta non ha prodotto alcun effetto addizionale sull'emoglobina glicata e sulla pressione arteriosa, così come su altri fattori di rischio cardiovascolare, rispetto alla sola dieta (31). Infine, nel Look AHEAD, l'intervento ha prodotto una riduzione del peso, dell'emoglobina glicata e della pressione sistolica così come della fitness cardiorespiratoria, che al contrario degli altri è determinata soltanto dal livello di attività fisica e non dalla dieta. Tuttavia, per tutti questi parametri, la differenza rispetto al gruppo di controllo è andata attenuandosi in parallelo con la diminuzione dell'intensità dell'intervento stesso (36), a indicare che il livello di fitness aumenta con l'incremento dell'attività fisica, ma torna a ridursi se questo incremento non si mantiene nel tempo.

Tabella 2 ◆ Definizioni

TERMINE	DEFINIZIONE
Attività fisica	Qualsiasi movimento prodotto dalla contrazione dei muscoli scheletrici che determini un aumento del dispendio energetico (domestica, occupazionale, di spostamento, del tempo libero).
Esercizio fisico	Attività fisica intenzionale, ripetitiva, pianificata e strutturata al fine di mantenere/migliorare la forma (fitness) fisica.
Sport	Attività fisica competitiva volta ad usare, mantenere e migliorare capacità fisiche e gesti specifici per ciascun tipo di sport.
Fitness fisica	Capacità di svolgere le attività quotidiane con vigore e prontezza senza indebita fatica e con ampie energie per godersi il tempo libero e far fronte a emergenze impreviste.
Esercizi aerobici	Esercizi di minore intensità e maggiore durata che comportano consumo di ossigeno e migliorano la funzione/struttura respiratoria e cardiovascolare, detti anche cardio o di endurance; es. cammino, corsa, bicicletta, nuoto, ballo.
Esercizi anaerobici	Esercizi di maggiore intensità e minore durata che non comportano consumo di ossigeno e migliorano la funzione/struttura muscolare (massa, forza e potenza), detta anche di forza o di (contro) resistenza; es. esercizi a corpo libero (calistenici) o con pesi, elastici e macchinari da palestra.
Esercizi di flessibilità	Esercizi atti a migliorare e mantenere la flessibilità articolare attraverso l'allungamento delle unità muscolo-tendinee in modo da diminuire la tensione; es. esercizi specifici per ciascuna articolazione.
Intensità	Spesa energetica nell'unità di tempo, misurata in equivalenti metabolici (METs)-ora: lieve: 1,5-2,9 METs-ora; moderata: 3,0-5,9 METs-ora; vigorosa: ≥ 6 METs-ora.
Volume	Spesa energetica totale, misurata in METs x tempo (METs-ora/settimana).
Sedentarietà	Mantenimento della posizione sdraiata o seduta da svegli che comporta una spesa energetica al di sotto di 1,5 METs.

DISCORDANZA TRA I RISULTATI DEGLI STUDI DI INTERVENTO E I DATI EPIDEMIOLOGICI

A fronte di questi dati che sembrano suggerire che il gioco non valga la candela, vi è però una mole di dati epidemiologici che dimostrano l'effetto clinicamente significativo di aumenti di attività fisica di intensità moderato-vigorosa ben al di sotto del livello minimo raccomandato di 150 minuti/settimana quando il valore di partenza è basso, effetto che è addirittura maggiore di quello prodotto da incrementi anche più importanti dell'attività fisica di intensità moderato-vigorosa ma a partire da valori più elevati e vicini alla soglia ottimale.

Un'analisi combinata di 6 studi prospettici di coorte del *National Cancer Institute Cohort Consortium* ha infatti dimostrato che il rischio di morte diminuisce e il numero di anni di vita guadagnati aumenta in maniera sensibile al di sotto della soglia di attività fisica di intensità moderato-vigorosa di 150 minuti/settimana e molto meno, fino a raggiungere un plateau, al disopra di tale soglia (37) (Fig. 3). Analogamente, una metanalisi di 8 studi prospettici

di coorte ha dimostrato che la differenza nel rischio di morte è molto più marcata tra il primo e il secondo quartile di attività fisica di intensità moderato-vigorosa che non tra il secondo e gli altri due quartili (38).

Infatti, se per i soggetti con un buon livello di attività fisica vale il cosiddetto *overload principle of training*, per cui grandi volumi e/o intensità sono necessari per migliorare ulteriormente sia la *fitness* fisica che gli altri endpoint intermedi e quelli finali (39), nei soggetti inattivi la differenza minima clinicamente rilevante è molto più bassa e, in relazione ad una significativa riduzione della mortalità, è stata stimata pari a soli 500 passi al giorno, soprattutto se percorsi in 5-6 minuti di cammino veloce, che equivalgono a un'accelerazione media di circa 1 unità microgravitazionale misurata dall'accelerometro (40) (Fig. 4).

Proprio sulla scorta di questi dati, sia il pronunciamento dell'*American College of Sports Medicine* (41) che il recente *position statement* congiunto dell'*American Diabetes Association* e dell'*European Association for the Study of Diabetes* (42), pur mantenendo entrambi le raccomandazioni relative alla soglia

Figura 3 ♦ Relazione tra tempo speso in attività di intensità moderato-vigorous e mortalità: analisi combinata di 6 studi prospettici di coorte del *National Cancer Institute Cohort Consortium*. Mod. da (37)

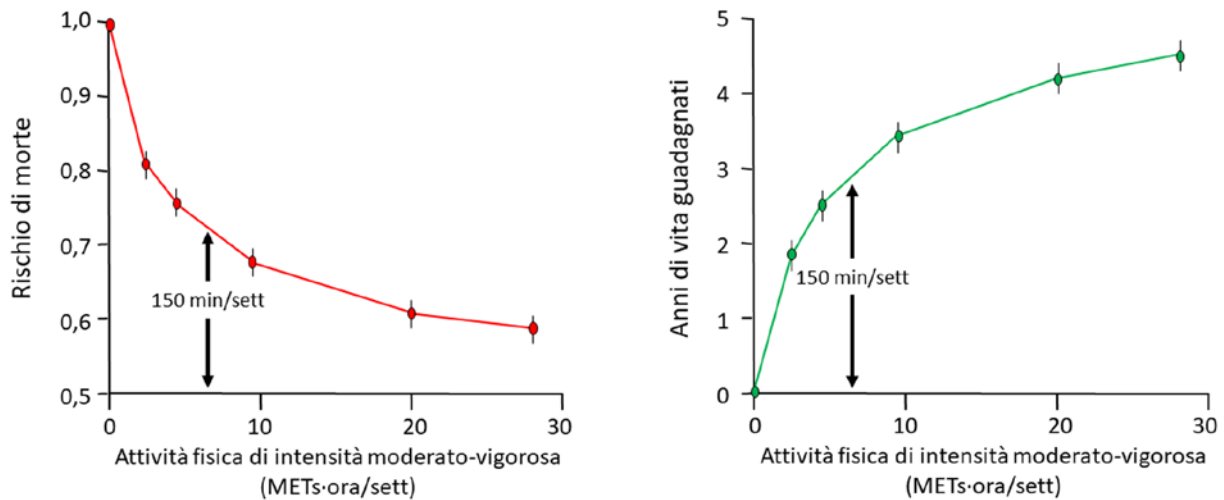
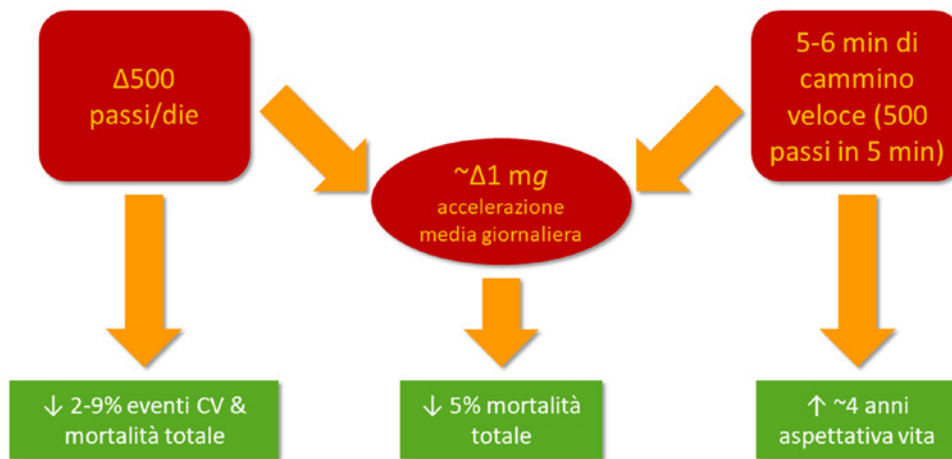


Figura 4 ♦ Differenza minima clinicamente importante per adulti inattivi nel tempo speso in attività di intensità moderato-vigorous in relazione alla mortalità. Mod. da (40)



ottimale di almeno 150 minuti a settimana, sottolineano gli effetti benefici di modesti incrementi dell'attività fisica di intensità moderato-vigorous, ben al di sotto di quelli raccomandati.

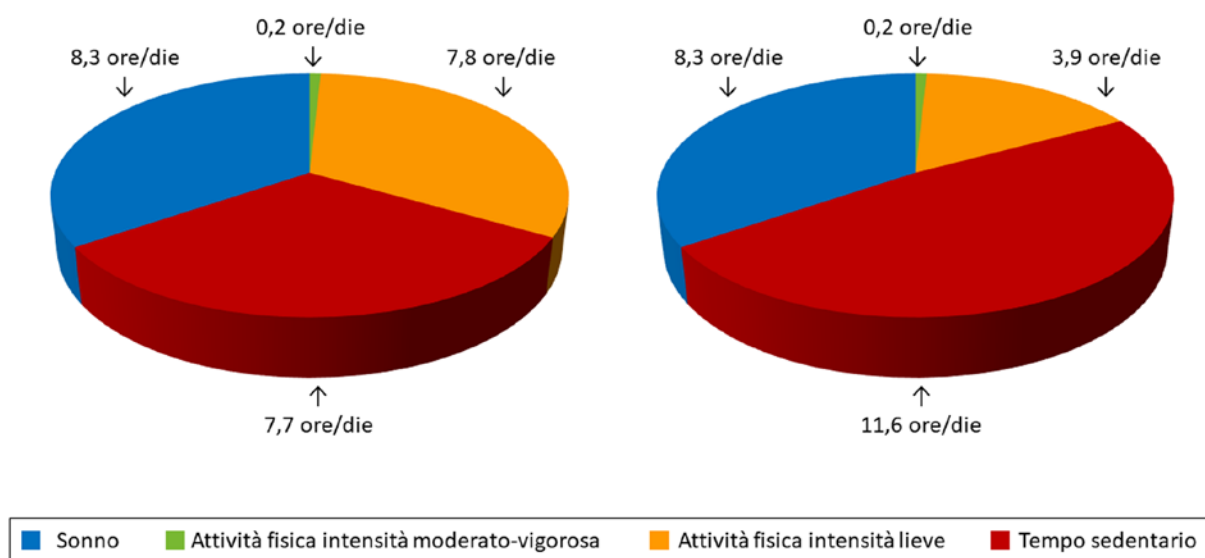
Alla luce di queste evidenze che sottolineano l'impatto benefico di modeste quantità di attività fisica in soggetti fisicamente inattivi, quali ad esempio i pazienti con diabete di tipo 2, non sono di immediata comprensione i motivi per cui gli interventi di counseling focalizzati sul cammino, che pure simili incrementi di attività fisica li hanno prodotti, non abbiano invece migliorato in ma-

niera significativa gli endpoint intermedi testati. Una possibile risposta è che quegli interventi miravano ad un solo dominio dello spettro dell'attività fisica, cioè l'attività fisica di intensità moderato-vigorous, e ad un solo contesto, cioè il tempo libero.

LE RACCOMANDAZIONI RIGUARDANTI LA SEDENTARIETÀ E L'ATTIVITÀ FISICA DI INTENSITÀ LIEVE

In effetti, le linee guida prendono in considerazione anche altri domini dello spettro, che includono il tem-

Figura 5 ◆ Confronto tra il *pattern* di attività della popolazione generale del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) (mod. da (48)) e dei pazienti con diabete di tipo 2 dell'*Italian Diabetes and Exercise Study 2* (IDES_2) (mod. da (49))



po sedentario, ovvero quello trascorso in stato di veglia in posizione seduta o reclinata che comporta una spesa energetica al di sotto di 1.5 METs, e quello trascorso in attività fisica di intensità lieve, che comporta una spesa energetica tra 1.5 e 2.9 METs, e che riguardano anche altri contesti quali le attività domestiche e lavorative e gli spostamenti da casa al lavoro e viceversa. Le linee guida raccomandando infatti sia di sostituire e sia di interrompere per circa 3 minuti ogni 30 minuti il tempo sedentario con attività fisiche di intensità lieve, quali cammino o esercizi calistenici, con pesi o con elastici (14, 41-42) (Fig. 2).

Questi altri domini e contesti sono altrettanto se non più rilevanti dell'attività fisica di intensità moderato-vigorosa praticata prevalentemente nel tempo libero perché, se escludiamo le circa 8 ore da dedicare al sonno e una media di mezz'ora al giorno di attività fisica di intensità moderato-vigorosa che comprende sia quella aerobica che quella di forza, rimangono ben 15 ore e mezzo di veglia da trascorrere in attività sedentarie o di intensità lieve con la possibilità che, a seconda che il rapporto tra le due sia sbilanciato a favore della prima o della seconda, si debba essere considerati rispettivamente sedentari o non sedentari indipendentemente dal fatto di essere fisicamente attivi o inattivi in base alla quantità di attività fisica di intensità moderato-vigorosa (Fig. 2). Ciò

a dimostrazione che si tratta di comportamenti che non si muovono necessariamente nella stessa direzione e che devono entrambi rappresentare il focus degli interventi di counseling.

L'importanza di ridurre o interrompere il tempo sedentario a parità di attività di intensità moderato-vigorosa e altri confondenti è supportata da una serie di evidenze. Tra queste, vi sono la relazione dei quartili di tempo sedentario o delle interruzioni di tempo sedentario (*sedentary breaks*) con i fattori di rischio cardiovascolare, riportata nei pazienti arruolati nell'Early ACTID (43) e l'associazione indipendente tra tempo sedentario ed eventi cardiovascolari osservata nelle partecipanti all'*Women's Health Initiative Observational Study* (44).

Allo stesso modo, l'importanza di aumentare l'attività fisica di intensità lieve è dimostrata da diversi studi e metanalisi. In particolare, una metanalisi ha rilevato una maggiore probabilità di ottenere miglioramenti clinicamente significativi nei fattori di rischio cardiovascolare con incrementi sia dell'attività fisica di intensità lieve che di quella di intensità moderato-vigorosa (45). Un'altra metanalisi ha invece confrontato l'effetto protettivo rispetto alla morte cardiovascolare dell'attività fisica di intensità lieve e moderato-vigorosa, dimostrando un effetto certamente maggiore per la seconda a parità di tempo, ma non così tanto a parità di spesa energetica,

con la bilancia che pende verso l'attività fisica di intensità lieve se si considera il tempo effettivamente speso nell'una e nell'altra nell'arco della giornata (46). In effetti, numerosi studi hanno dimostrato che gli effetti del tempo sedentario o speso in attività fisica di intensità lieve sono attenuati, ma non eliminati aggiustando per il tempo speso in attività di intensità moderato-vigorosa. In particolare, una metanalisi di 16 studi ha stimato che, per annullare gli effetti deleteri della sedentarietà, è necessario accumulare almeno 60-75 minuti al giorno, che corrispondono a ben 420-515 minuti a settimana, di attività fisica di intensità moderato-vigorosa (47). Inoltre, confrontando il pattern di attività della popolazione generale del NHANES (48) e quello della coorte di pazienti con diabete di tipo 2 arruolati nello studio randomizzato e controllato IDEs_2 (49) (Fig. 5), non emerge alcuna differenza nel tempo medio dedicato al sonno e quello, invero esiguo, di 0,2 ore (cioè 12 minuti) al giorno, trascorso in attività fisica di intensità moderato-vigorosa (più moderata che vigorosa). Al contrario, si evidenzia una profonda differenza nel tempo sedentario e in quello trascorso in attività fisica di intensità lieve, che sono praticamente uguali nella popolazione generale (7,8 e 7,7 ore, rispettivamente), mentre il rapporto tra i due è addirittura di 3 a 1 a favore del tempo sedentario nei diabetici di tipo 2 (11,6 versus 3,9 ore), a indicare che si deve agire soprattutto su questi domini e i relativi contesti. Ciò è ancor più vero se si considera che, in termini di spesa energetica totale, il contributo anche di solo 4 ore circa di attività fisica di intensità lieve, come nel caso dei diabetici, è di gran lunga maggiore di quello di 0,2 ore di attività fisica di intensità moderato-vigorosa.

STUDI DI INTERVENTO, SEDENTARIETÀ E ATTIVITÀ FISICA DI INTENSITÀ LIEVE

L'importanza del tempo sedentario e dell'attività fisica di intensità lieve è supportata dal fatto che, negli studi clinici randomizzati e controllati che hanno testato l'efficacia del promuovere il cammino attraverso la fornitura di pedometri, l'intervento, oltre a produrre modesti incrementi di attività fisica di intensità moderato-vigorosa, non ha determinato alcuna variazione in questi domini, se non ha prodotto addirittura un peggioramento (31, 33-35) (Tab. 3), probabilmente per l'assunzione di comportamenti compensatori.

Nell'IDES_2, l'intervento di counseling mirava invece sia all'incremento dell'attività fisica di intensità moderato-vigorosa sia alla riduzione e interruzione del tempo sedentario in tutti i contesti. Il counseling durava complessivamente un mese, comprendeva una seduta teorica con un diabetologo e 8 sedute bisettimanali teorico-pratiche con uno specialista dell'esercizio, e veniva effettuato una volta l'anno per 3 anni (50). Questo intervento ha prodotto un incremento del tempo speso in attività fisica di intensità moderato-vigorosa che era simile a quello degli studi precedentemente discussi, ovvero circa 6 minuti e mezzo nell'arco dei 3 anni e solo 3,6 minuti nell'ultimo anno, ma anche una riduzione del tempo sedentario pari a 0,8 ore, ovvero circa 48 minuti, tempo sedentario che veniva ricollocato in tempo speso in attività fisica di intensità lieve, portando l'aumento del volume totale di attività fisica a ben 3,3 METs-ora/settimana rispetto al gruppo di controllo, che riceveva solo generici consigli riguardo al cambiamento dello stile di vita (51).

Queste modifiche nel comportamento si associavano a una riduzione dell'emoglobina glicata, che era significativa nei pazienti che partivano da valori superiori all'8%, e della glicemia a digiuno nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo (51), e soprattutto ad un incremento della sensibilità insulinica e ad una sostanziale stabilità della secrezione insulinica, che invece peggioravano entrambe nel gruppo di controllo, modifiche che si traducevano in un miglioramento del *disposition index* che integra le due funzioni (52). Si osservava inoltre una riduzione significativa della pressione sistolica e, sebbene le variazioni dell'assetto lipidico e dei parametri antropometrici non fossero significative, le modifiche dei fattori di rischio cardiovascolare nel loro complesso si traducevano in un minore incremento dei punteggi di rischio coronarico totale e fatale (51). Il dato clinicamente più rilevante è emerso tuttavia dal paragone dell'impatto sulla fitness fisica dell'intervento di counseling dell'IDES_2, che ha ridotto il tempo sedentario e aumentato l'attività fisica di intensità lieve più che quella di intensità moderato-vigorosa (51), con quello dell'esercizio supervisionato dell'IDES, che ha prodotto invece marcati incrementi dell'attività fisica di intensità moderato-vigorosa (24-25), che sono tradizionalmente ritenuti indispensabili per ottenere miglioramenti significativi della fitness. A fronte di ciò, i risultati erano simili, o solo leggermente inferiori nell'IDES_2 nel caso della forza, anche perché l'attività

Tabella 3 ◆ **Variazioni nel tempo sedentario e nel tempo speso in attività fisica di intensità lieve negli studi randomizzati e controllati di counseling per la promozione del cammino attraverso la fornitura di pedometri**

STUDIO	PACE-UP (1)		PACE-LIFT (1)	PROPELS (2)		EARLY ACTID (3)		LOOK AHEAD (4)
	POSTAL VS CONT	NURSE VS CONT	NURSE VS CONT	WA VS CONT	WAP VS CONT	DIETA VS CONT	DIETA+AF VS CONT	ILI VS CONT
TS, ore/die								
3 mesi	-0,02	-0,12	-0,02					
6 mesi						-0,10	-0,38	
1 anno	0,00	-0,05	0,00	0,08	0,07	-0,05	-0,20	
3 anni	0,02	-0,05						
4 anni			0,02	0,24	0,42			
AFL, ore/die								
3 mesi								
6 mesi								
1 anno				-0,06	0,00			
3 anni								
4 anni				-0,01	-0,11			

AFL=attività fisica di intensità lieve; TS=tempo sedentario; PACE-UP=*Pedometer And Consultation Evaluation-UP*; PACE-Lift=*Pedometer Accelerometer Consultation Evaluation-Lift*; PROPELS=*PRomotion Of Physical activity through structured Education with differing Levels of ongoing Support for those with prediabetes*; Early ACTID=*Early Activity in Diabetes*; Look-AHEAD=*Action for Health in Diabete*; Cont=controllo; Postal=counseling per posta; Nurse=counseling infermieristico; WA=*walking away*; WAP=*walking away plus*; AF=attività fisica; ILI=intensive lifestyle intervention. (1) v. Ref. 33; (2) v. Ref. 34; (3) v. Ref. 31; (4) v. Ref. 35.

fisica che i partecipanti all'IDES_2 eseguivano in risposta al counseling era prevalentemente di tipo aerobico, ma soprattutto, nell'IDES_2, il miglioramento della fitness si manteneva nel tempo. Un'analisi post hoc dell'IDES_2 ha dimostrato inoltre che i miglioramenti nei parametri di fitness oltre che nei fattori di rischio cardiovascolare erano predetti in maniera indipendente proprio dall'incremento seppur modesto dell'attività fisica di intensità moderato-vigorosa e/o dalla riduzione più ampia del tempo sedentario con incremento reciproco dell'attività fisica di intensità lieve (52). Infine, come nel caso dell'esercizio supervisionato nell'IDES (26), anche il counseling nell'IDES_2 si associava a un miglioramento dello stato di benessere e della componente fisica e mentale della qualità della vita (53).

Infine, nello *SMART Work and Life (SWAL)* è stato utilizzato un intervento mirato solamente alla riduzione ed interruzione del tempo sedentario nel contesto del lavoro d'uf-

ficio, associato o meno all'uso di un tavolo aggiustabile in altezza che comporta l'assunzione della posizione eretta. Questo intervento di counseling è risultato efficace, soprattutto se combinato al tavolo aggiustabile, sui comportamenti sedentari nell'arco dell'intera giornata, che era l'endpoint primario. Tuttavia, l'intervento non ha influenzato l'attività fisica di intensità moderato-vigorosa e si è associato soltanto a piccoli miglioramenti in alcuni endpoint secondari fisici, psicologici e correlati al lavoro, che non riguardavano il profilo di rischio cardiometabolico, mentre la fitness fisica non è stata esplorata.

CONCLUSIONI

Sulla base degli studi illustrati in questa rassegna, gli interventi di counseling appaiono in grado di produrre effetti clinicamente significativi in termini di salute fisica e mentale solo se mirano a modificare il comporta-

mento relativo a tutti i domini dell'attività fisica in tutti i contesti. In quest'ottica, anche incrementi modesti nel tempo speso in attività fisica di intensità moderato-vigorous nel tempo libero sono sufficienti, purché sostenuti nel tempo e accompagnati ad una significativa ricollocazione del tempo sedentario in tempo speso in attività fisica di intensità lieve negli altri contesti. Ciò significa che non bisogna demordere nel tentativo di promuovere una qualsiasi modifica dello stile di vita nei pazienti con diabete di tipo 2, anche se dovesse essere, come il più delle volte è, ben al di sotto delle soglie raccomandate dalle linee guida. Si può quindi concludere che "il gioco vale comunque la candela".

BIBLIOGRAFIA

1. Ippocrate (460 a.C. ca.-377 a.C.). Affezioni interne.
2. Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, Hsieh CC. Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *N Engl J Med* 314: 605-613, 1986.
3. Maes HH, Beunen GP, Vlietinck RE, et al. Inheritance of physical fitness in 10-yr-old twins and their parents. *Med Sci Sports Exerc* 28: 1479-1491, 1996.
4. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* 100: 126-131, 1985.
5. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 43: 1334-1359, 2011.
6. Swift DL, Johannsen NM, Lavie CJ, et al. The role of exercise and physical activity in weight loss and maintenance. *Prog Cardiovasc Dis* 56: 441-447, 2014.
7. Blair SN, Kohl HW III, Paffenbarger RS Jr, et al. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA* 262: 2395-2401, 1989.
8. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 346: 793-801, 2002.
9. Blair SN, Kampert JB, Kohl HW III, et al. Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. *JAMA* 276: 205-210, 1996.
10. Mora S, Redberg RF, Cui Y, et al. Ability of exercise testing to predict cardiovascular and all-cause death in asymptomatic women: a 20-year follow-up of the lipid research clinics prevalence study. *JAMA* 290: 1600-1607, 2003.
11. Ruiz JR, Sui X, Lobelo F, et al. Association between muscular strength and mortality in men: prospective cohort study. *BMJ* 337: a439, 2008.
12. Blair SN, Kohl HW 3rd, et al. Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA* 273: 1093-1098, 1995.
13. Ortega FB, Ruiz JR, Labayen I, Lavie CJ, Blair SN. The Fat but Fit paradox: what we know and don't know about it. *Br J Sports Med* 52: 151-153, 2018.
14. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 39: 2065-2079, 2016.
15. Morrato EH, Hill JO, Wyatt HR, Ghushchyan V, Sullivan PW. Physical activity in U.S. adults with diabetes and at risk for developing diabetes, 2003. *Diabetes Care* 30: 203-209, 2007.
16. Resnick HE, Foster GL, Bardsley J, Ratner RE. Achievement of American Diabetes Association clinical practice recommendations among U.S. adults with diabetes, 1999-2002: the National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 29: 531-537, 2006.
17. Mu L, Cohen AJ, Mukamal KJ. Resistance and aerobic exercise among adults with diabetes in the U.S. *Diabetes Care* 37: e175-e176, 2014.
18. Korhakangas 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.
19. Prince SA, Reed JL, Nerenberg KA, et al. Intrapersonal, social and physical environmental determinants of moderate-to-vigorous physical activity in working-age women: a systematic review protocol. *Syst Rev* 3: 132, 2014.
20. https://www.who.int/health-topics/physical-activity#tab=tab_1.
21. <https://healthcityinstitute.com/>.
22. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 305: 1790-1799, 2011.

23. Balducci S, Zanuso S, Massarini M, et al. The Italian Diabetes and Exercise Study (IDES): design and methods for a prospective Italian multicentre trial of intensive lifestyle intervention in people with type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 18: 585-595, 2008.
24. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, et al. Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial: the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *Arch Intern Med* 170: 1794-1803, 2010.
25. Balducci S, Zanuso S, Cardelli P, et al. Changes in physical fitness predict improvements in modifiable cardiovascular risk factors independently of body weight loss in subjects with type 2 diabetes participating in the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *Diabetes Care* 35: 1347-1354, 2012.
26. Nicolucci A, Balducci S, Cardelli P, et al. Relationship of exercise volume to improvements of quality of life with supervised exercise training in patients with type 2 diabetes in a randomised controlled trial: the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *Diabetologia* 55: 579-588, 2012.
27. Avery L, Flynn D, van Wersch A, Sniehotta FF, Trenell MI. Changing physical activity behavior in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of behavioral interventions. *Diabetes Care* 35: 2681-2689, 2012.
28. Harris T, Kerry SM, Victor CR, et al. PACE-UP (Pedometer and consultation evaluation--UP)--a pedometer-based walking intervention with and without practice nurse support in primary care patients aged 45-75 years: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 14: 418, 2013.
29. Harris T, Kerry S, Victor C, et al. Randomised controlled trial of a complex intervention by primary care nurses to increase walking in patients aged 60-74 years: protocol of the PACE-Lift (Pedometer Accelerometer Consultation Evaluation - Lift) trial. *BMC Public Health* 13: 5, 2013.
30. Yates T, Griffin S, Bodicoat DH, et al. PRomotion Of Physical activity through structured Education with differing Levels of ongoing Support for people at high risk of type 2 diabetes (PROPELS): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 16: 289, 2015.
31. Andrews RC, Cooper AR, Montgomery AA, et al. Diet or diet plus physical activity versus usual care in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: the Early ACTID randomised controlled trial. *Lancet* 378: 129-139, 2011.
32. Ryan DH, Espeland MA, Foster GD, et al. Look AHEAD (Action for Health in Diabetes): design and methods for a clinical trial of weight loss for the prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Control Clin Trials* 24: 610-628, 2003.
33. Harris T, Kerry SM, Limb ES, et al. Physical activity levels in adults and older adults 3-4 years after pedometer-based walking interventions: Long-term follow-up of participants from two randomised controlled trials in UK primary care. *PLoS Med* 15: e1002526, 2018.
34. Khunti K, Griffin S, Brennan A, et al. Promoting physical activity in a multi-ethnic population at high risk of diabetes: the 48-month PROPELS randomised controlled trial. *BMC Med* 19: 130, 2021.
35. Unick JL, Gaussoin SA, Hill JO, et al. Four-Year Physical Activity Levels among Intervention Participants with Type 2 Diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 48: 2437-2445, 2016.
36. Look AHEAD Research Group; Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 170: 1566-1575, 2010.
37. Moore SC, Patel AV, Matthews CE, et al. Leisure time physical activity of moderate to vigorous intensity and mortality: a large pooled cohort analysis. *PLoS Med* 9: e1001335, 2012.
38. Ekelund U, Tarp J, Steene-Johannessen J, et al. Dose-response associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: systematic review and harmonised meta-analysis. *BMJ* 366: l4570, 2019.
39. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 43: 1334-1359, 2011.
40. Rowlands A, Davies M, Dempsey P, et al. Wrist-worn accelerometers: recommending ~1.0 mg as the minimum clinically important difference (MCID) in daily average acceleration for inactive adults. *Br J Sports Med* 55: 814-815, 2021.

41. Kraus WE, Powell KE, Haskell WL, et al. Physical Activity, All-Cause and Cardiovascular Mortality, and Cardiovascular Disease. *Med Sci Sports Exerc* 51: 1270-1281, 2019.
42. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 65: 1925-1966, 2022.
43. Cooper AR, Sebire S, Montgomery AA, et al. Sedentary time, breaks in sedentary time and metabolic variables in people with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetologia* 55: 589-599, 2012.
44. Chomistek AK, Manson JE, Stefanick ML, et al. Relationship of sedentary behavior and physical activity to incident cardiovascular disease: results from the Women's Health Initiative. *J Am Coll Cardiol* 61: 2346-2354, 2013.
45. Chastin SFM, De Craemer M, De Cocker K, et al. How does light-intensity physical activity associate with adult cardiometabolic health and mortality? Systematic review with meta-analysis of experimental and observational studies. *Br J Sports Med* 53: 370-376, 2019.
46. Qiu S, Cai X, Jia L, et al. Does objectively measured light-intensity physical activity reduce the risk of cardiovascular mortality? A meta-analysis. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 7: 496-504, 2021.
47. Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, et al. 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.
48. Young DR, Hivert MF, Alhassan S, et al. Sedentary Behavior and Cardiovascular Morbidity and Mortality: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 134: e262-e279, 2016.
49. Balducci S, D'Errico V, Haxhi J, et al. Level and correlates of physical activity and sedentary behavior in patients with type 2 diabetes: A cross-sectional analysis of the Italian Diabetes and Exercise Study₂. *PLoS One* 12: e0173337, 2017.
50. Balducci S, Sacchetti M, Haxhi J, et al. The Italian Diabetes and Exercise Study 2 (IDES-2): a long-term behavioral intervention for adoption and maintenance of a physically active lifestyle. *Trials* 16: 569, 2015.
51. Balducci S, D'Errico V, Haxhi J, et al. Effect of a Behavioral Intervention Strategy on Sustained Change in Physical Activity and Sedentary Behavior in Patients With Type 2 Diabetes: The IDES₂ Randomized Clinical Trial. *JAMA* 321: 880-890, 2019.
52. Balducci S, Haxhi J, Vitale M, et al. Sustained decreases in sedentary time and increases in physical activity are associated with preservation of estimated β -cell function in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 193: 110140, 2022.
53. Balducci S, Haxhi J, Sacchetti M, et al. Relationships of Changes in Physical Activity and Sedentary Behavior With Changes in Physical Fitness and Cardiometabolic Risk Profile in Individuals With Type 2 Diabetes: The Italian Diabetes and Exercise Study 2 (IDES₂). *Diabetes Care* 45: 213-221, 2022.
54. Edwardson CL, Biddle SJH, Clemes SA, et al. Effectiveness of an intervention for reducing sitting time and improving health in office workers: three arm cluster randomised controlled trial. *BMJ* 378: e069288, 2022.