

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

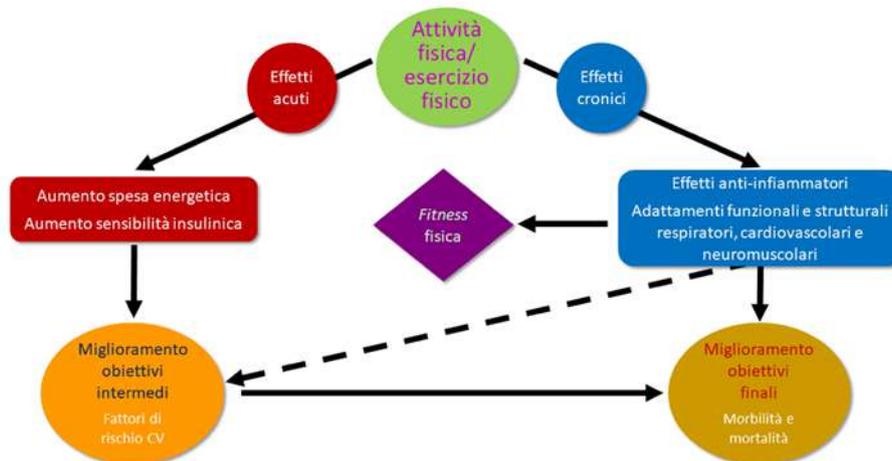
– JOURNAL CLUB

– 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 prediabetico. 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 cresceva 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, Santeusano 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.

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.

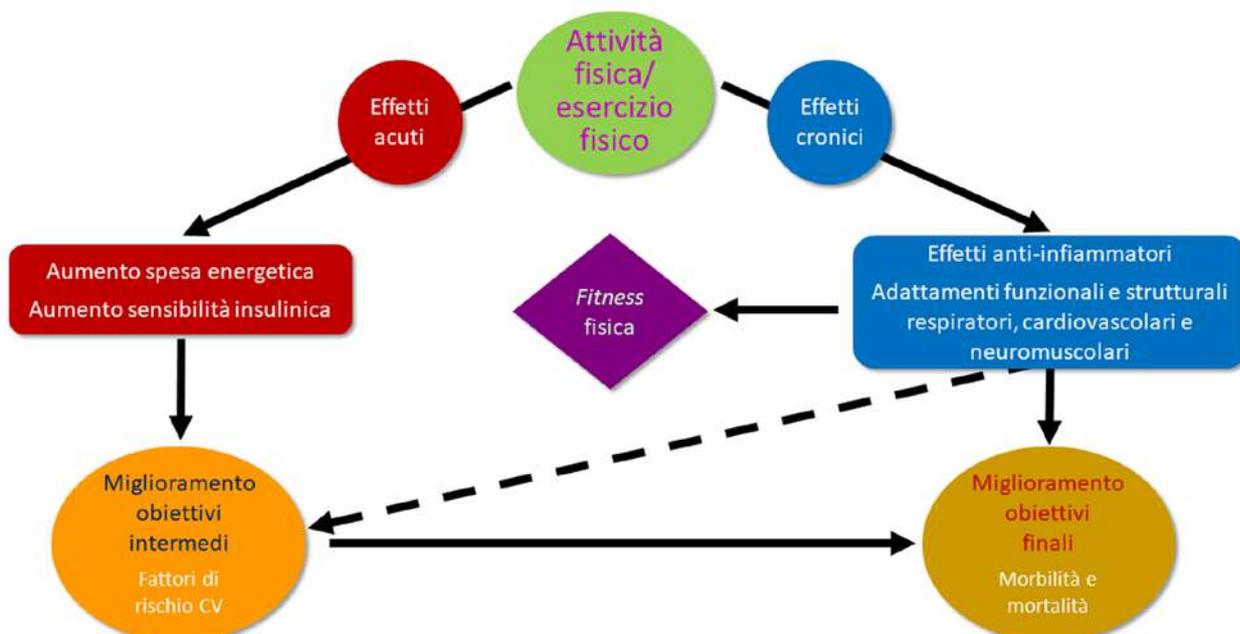
Delle due componenti della fitness, una ha rilevanza per le attività sportive, in quanto comprende specifiche abilità quali l'agilità, l'equilibrio, la coordinazione, la velocità, la potenza e il tempo di reazione. L'altra ha invece rilevanza per la salute e comprende a sua volta la resistenza o fitness 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.

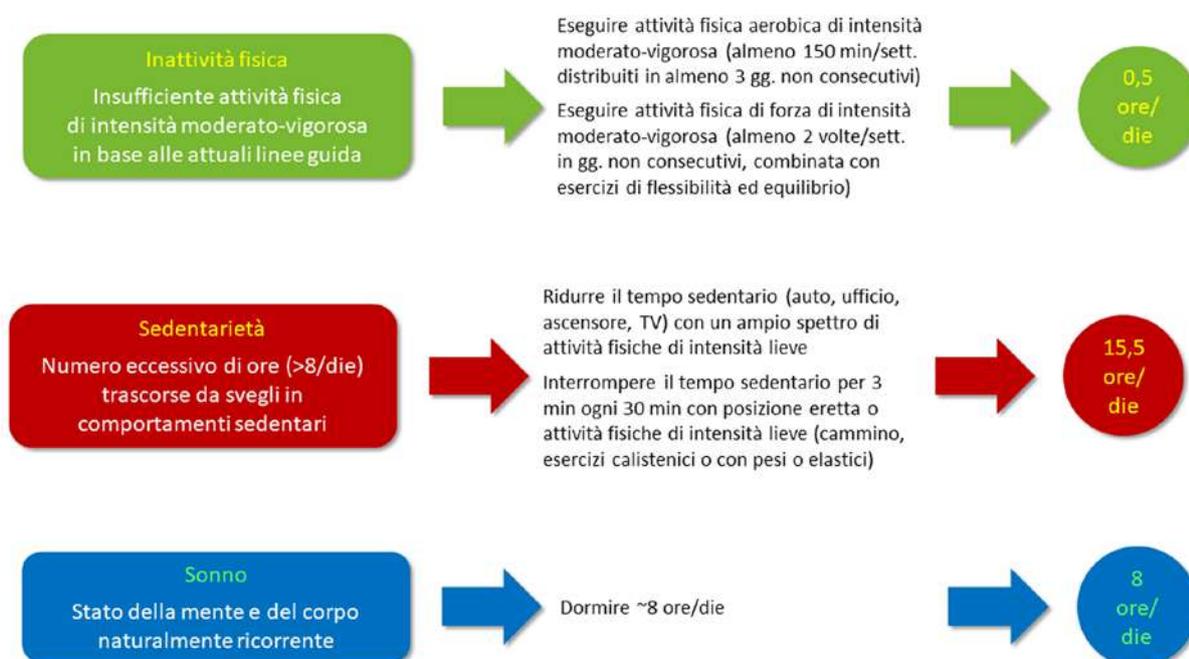
LE RACCOMANDAZIONI RIGUARDANTI L'ATTIVITÀ FISICA E L'ESERCIZIO FISICO

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-vigorosa e mortalità: analisi combinata di 6 studi prospettici di coorte del *National Cancer Institute Cohort Consortium*. Mod. da (37)

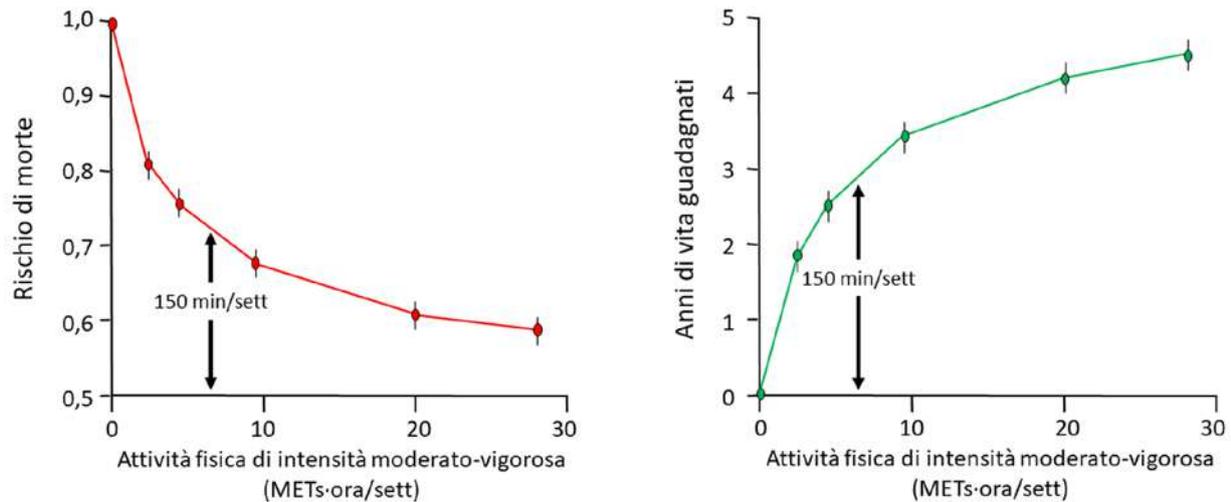
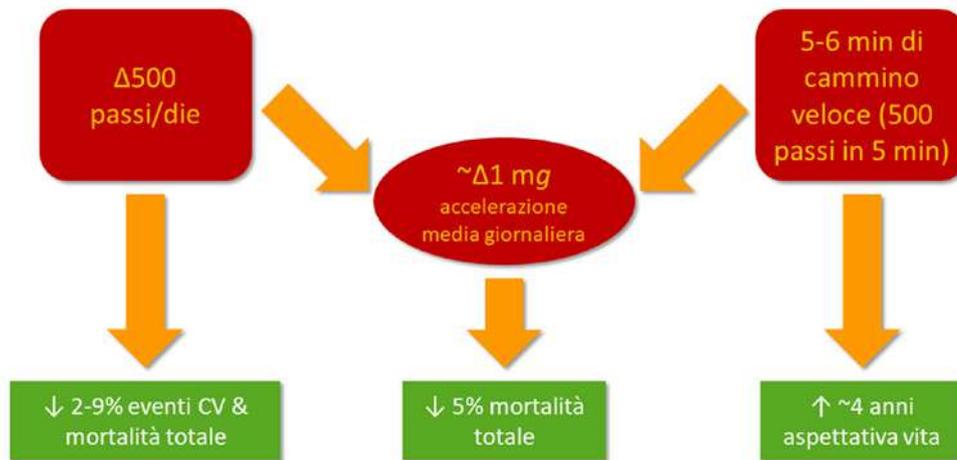


Figura 4 ♦ Differenza minima clinicamente importante per adulti inattivi nel tempo speso in attività di intensità moderato-vigorosa in relazione alla mortalità. Mod. da (40)



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

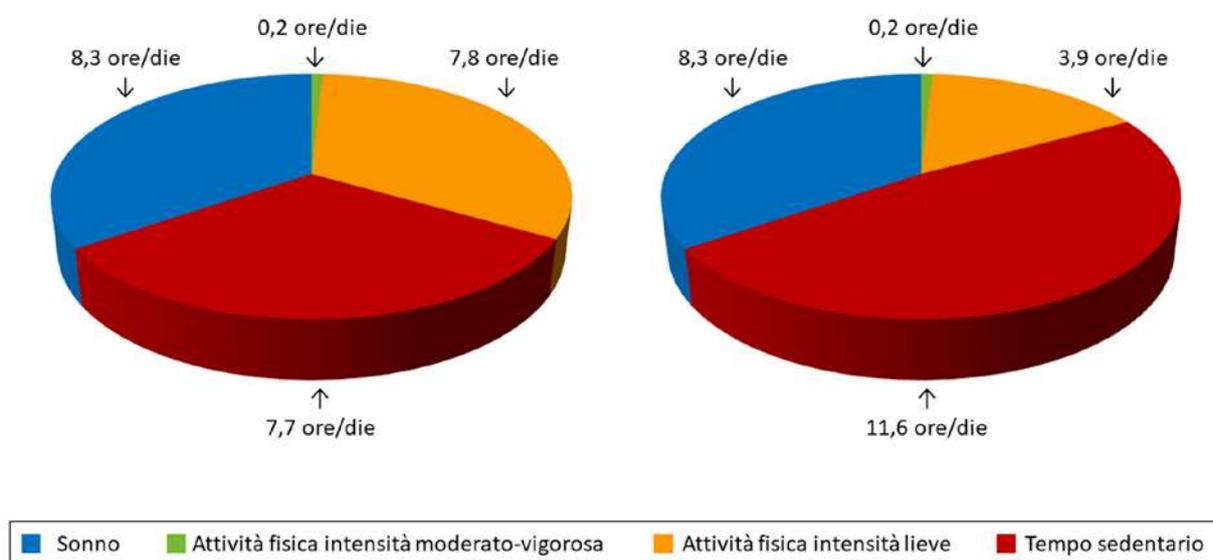
Alla luce di queste evidenze che sottolineano l'impatto benefico di modeste quantità di attività fisica in soggetti fisicamente inattivi, quali ad esempio i pazienti con diabete di tipo 2, non sono di immediata comprensione i motivi per cui gli interventi di counseling focalizzati sul cammino, che pure 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-vigorosa, 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. Morrao 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.

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

Physical exercise in type 2 diabetes: how can we improve adherence?

Alessandra Corrado, Giovanni Annuzzi

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università Federico II, Napoli

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2301c>

ABSTRACT

Regular exercise is associated to several health benefits. However, only 39% of adults with type 2 diabetes reach the recommended goals for physical activity. Adherence to exercise needs removing barriers to behavioural changes by setting realistic goals. To make the change lasting, group is fundamental and automatic behaviours must be created. However, the extent of the problem clearly indicates that a patient-centred approach is not enough. National policies including programs to encourage regular exercise are needed, with intensive interventions and investments.

KEYWORDS

Physical exercise, adherence, type 2 diabetes, barriers, routines, group.

L'ESERCIZIO FISICO È NECESSARIO E RACCOMANDATO

L'esercizio fisico costante e regolare è associato a numerosi effetti positivi per il benessere psico-fisico e la prevenzione e la gestione delle malattie croniche. Nelle persone affette da diabete di tipo 2, programmi di esercizio fisico strutturato si sono dimostrati efficaci nel migliorare il compenso glico-metabolico e la fitness cardiorespiratoria (1). Questi miglioramenti sono associati a riduzione del rischio cardiovascolare (2). Inoltre, l'esercizio fisico riduce lo stress e migliora la qualità del sonno, fattori importanti per il benessere psicologico e fisico (3). Diverse attività, tra cui lo yoga e il tai chi, oltre che avere un impatto sul metabolismo glucidico, influenzano positivamente

anche la flessibilità, la forza muscolare e l'equilibrio, aspetti significativi per mantenere adeguate capacità motorie negli anziani con diabete (4).

Le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e delle diverse società scientifiche suggeriscono che per prevenire o ritardare l'insorgenza del diabete di tipo 2 si attuino interventi strutturati sullo stile di vita che includano almeno 150 minuti di attività fisica moderata a settimana, come camminare a passo sostenuto, oppure 75 minuti di attività fisica vigorosa a settimana, come corsa o sollevamento pesi, o una combinazione di entrambe le indicazioni. Tuttavia, qualsiasi aumento dell'attività fisica, inclusa la riduzione della sedentarietà, comporta effetti positivi sulla salute (Fig. 1).

LE PERSONE CON DIABETE NON PRATICANO SUFFICIENTE ATTIVITÀ FISICA

Nonostante le linee guida siano concordi sugli obiettivi minimi di esercizio fisico da perseguire, secondo il recente *Global status report on physical activity 2022* dell'OMS oltre l'81% degli adolescenti e il 27,5% degli adulti non raggiungono i livelli settimanali raccomandati di attività fisica, con notevoli differenze tra regioni, paesi, gruppi di età e sesso (5). Il rapporto dell'OMS ha evidenziato che i livelli di attività fisica sono diminuiti in molte parti del mondo negli ultimi decenni, a causa di molteplici fattori favorevoli a uno stile di vita sedentario: tipo di lavoro sedentario; l'utilizzo costante di auto, smartphone, computer; scarsa

Figura 1 ♦ Livelli di attività fisica raccomandati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. Global Status Report On Physical Activity 2022, WHO 2022



disponibilità di tempo; ambienti urbani poco attrezzati per incentivare l'attività fisica; problemi di salute.

È rilevante che le persone con diabete di tipo 2 presentino livelli di attività fisica significativamente più bassi rispetto a quelli senza diabete, indipendentemente dalla presenza di condizioni invalidanti (6). In uno studio osservazionale condotto su più di 23.000 individui, il 56% degli adulti senza diabete raggiungeva i livelli raccomandati di attività fisica mentre gli adulti con diabete di tipo 2 che raggiungevano gli obiettivi proposti erano solo il 39% (7). Inoltre, negli adulti senza diabete all'aumentare dei fattori di rischio per lo sviluppo di diabete (età, etnia, fattori socioeconomici, indice di massa corporea) si riduceva l'aderenza a uno stile di vita attivo (7).

IMPLEMENTARE L'ESERCIZIO FISICO REGOLARE

L'adozione di uno stile di vita sano è un processo complesso e dinamico che coinvolge numerosi attori. Nel corso degli anni sono stati teorizzati diversi modelli che cercano di spiegare come avviene il cambiamento del comportamento in un individuo.

Il modello transteorico di Prochaska e Di Clemente del 1992 (8) definisce diversi stadi del cambiamento, la cui identificazione permette di indirizzare l'intervento in un momento in cui si hanno maggiori possibilità di

successo. Il primo stadio è quello della precontemplazione, fase in cui l'individuo non ha considerazione né interesse nel modificare il cambiamento ed è presente il meccanismo di difesa di negazione del problema. In questa fase, bisogna solo sostenere la persona, creando la consapevolezza dei possibili benefici derivanti dalla pratica dell'attività fisica regolare. Segue la fase della contemplazione in cui l'individuo inizia a considerare la possibilità di modificare il comportamento ma non è ancora pronto ad agire concretamente per farlo, per cui bisogna promuovere la sua fiducia riguardo la sua capacità di praticare esercizio fisico, facendo leva sull'autostima. Nella fase di preparazione/determinazione l'individuo inizia ad essere determinato a modificare il comportamento, intende attivarsi entro poco e ha un piano di azione. In questa fase si devono a) individuare le preferenze sul tipo di attività da praticare, tenendo conto della sua storia e stimolando il piacere nello svolgere l'esercizio, b) scoprire eventuali impedimenti e ricercare strategie efficaci per superarli, c) suggerire l'attività in compagnia, in grado di fornire un supporto esterno da parte di amici o parenti. Successivamente, l'individuo inizia ad agire per modificare il proprio comportamento mettendo in pratica le strategie individuate nello stadio precedente. Alla fase dell'azione, segue quella del mantenimento in cui la persona si impegna nello stabilizzare il cambiamento acqui-

sito, ha fiducia in sé ed evita possibili ricadute. Queste ultime sono parte integrante del complesso processo di cambiamento che è un percorso ciclico caratterizzato da fattori di tipo cognitivo-esperenziale (il modo in cui un individuo pensa) e di tipo comportamentale (il modo in cui un individuo agisce).

L'approccio delle 5 A (*Assess risk behaviours, Advise change, Agree on goals/action plan, Assist with treatment, Arrange follow-up*) si è mostrato utile nell'indurre cambiamenti comportamentali volti a migliorare le condizioni di salute, tra cui abolizione del fumo, scelte dietetiche sane e aumento dell'attività fisica (15). Sebbene l'approccio più comune preveda l'attuazione delle prime 2 A (*Assess risk behaviours, Advise change*), sono le ultime A, meno frequentemente eseguite (*Agree on goals/action plan, Assist with treatment, Arrange follow-up*) che hanno il maggiore impatto sul cambiamento del comportamento nel lungo termine (9). Gli operatori coinvolti hanno il compito di adattare la propria attività di counseling in base alla disponibilità del paziente a cambiare utilizzando l'empatia per identificare pratiche di stile di vita non sane e aumentare la probabilità di risultati favorevoli.

Rimuovere gli ostacoli

Nel processo di motivazione a cambiare lo stile di vita, rimane essenziale il riconoscimento e la rimozione degli ostacoli al cambiamento.

La prima barriera da affrontare è quella riguardante le motivazioni degli operatori professionali e la loro volontà di superare l'inerzia terapeutica che può derivare dalle difficoltà ideologiche, procedurali e logistiche ad iniziare un percorso di implementazione dell'esercizio fisico regolare. È stato osservato che le convinzioni e il diretto coinvolgimento degli operatori sanitari riguardanti l'attività fisica influenzano negativamente il comportamento dei pazienti diabetici di tipo 2 riguardo alla pratica di esercizio fisico regolare (10). Una recente revisione della letteratura ha evidenziato che i medici e gli altri operatori sanitari fisicamente attivi hanno maggiori probabilità di fornire consulenza sull'attività fisica ai loro pazienti e possono diventare potenti modelli comportamentali (11). Gli ostacoli all'aderenza a uno stile di vita più attivo frequentemente riportati dai pazienti sono numerosi e connessi a fattori personali, socioeconomici e culturali che includono mancanza di motivazione dei pazienti, disagio o assenza di piacere nel fare attività fisica, paura di

farsi male, precedenti tentativi senza successo, scarso supporto da familiari o amici (9, 12). La mancanza di un sistema di supporto sociale ottimale, l'isolamento sociale, le difficoltà finanziarie, l'incapacità di identificare e affrontare fattori psicologici quali depressione, rabbia, stress cronico, rappresentano ostacoli importanti al perseguimento di uno stile di vita sano e vanno discussi e possibilmente affrontati. Un frequente ostacolo da affrontare è l'individuazione del posto adatto alla pratica dell'esercizio fisico. A tale riguardo, vi può essere scarsa disponibilità di parchi, piste e marciapiedi idonei e di spazi pubblici attrezzati, che offrono opportunità gratuite di essere attivi. Questo è un problema diffuso: attualmente, solo il 42% dei paesi dichiara di attuare politiche nazionali che promuovono l'attività fisica della popolazione negli spazi pubblici aperti (5).

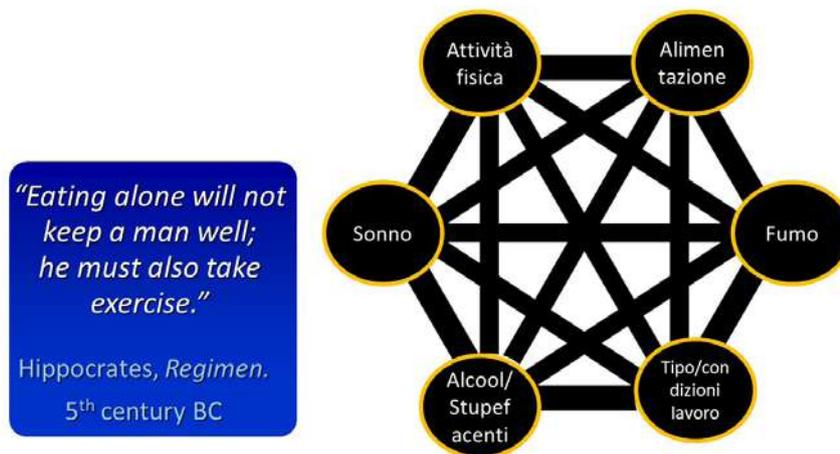
Scegliere obiettivi raggiungibili

È essenziale individuare e condividere con il paziente obiettivi di attività fisica realistici, cercando di raggiungere quelli raccomandati. Tuttavia, anche aumentare lievemente i livelli di attività fisica, riuscendo a modificare uno stile di vita sedentario, può rappresentare un risultato rilevante in termini di effetti positivi sulla salute (*Any is better than none*) (5) (Fig. 1). Infatti, la sedentarietà rappresenta un importante fattore di rischio per patologie cardiovascolari, ictus, diabete di tipo 2, obesità, osteoporosi, depressione oltre che un onere finanziario sui servizi sanitari, anche indipendentemente dall'eventuale concomitante esercizio fisico strutturato (13-14). Pertanto, sarebbe benefico per il compenso glicemico, particolarmente negli adulti con diabete di tipo 2, intervallare ogni 30 minuti di posizione seduta con brevi periodi di attività (4).

Una strategia per i lavori sedentari sarebbe consentire ai lavoratori la possibilità di fare "pause attive"; purtroppo, però, solo un terzo dei paesi riferisce di attuare politiche nazionali per incentivare l'attività fisica sul luogo di lavoro, spaziando dal 6% dei paesi africani al 58% dei paesi europei (5).

STRATEGIE PER MANTENERE NEL TEMPO L'ESERCIZIO FISICO

Riuscire a rendere duraturo il cambiamento verso uno stile di vita caratterizzato da esercizio fisico regolare nel-

Figura 2 ♦ Interazione tra le diverse componenti dello stile di vita

le persone con diabete di tipo 2 rimane una sfida molto impegnativa. La scienza comportamentale evidenzia la necessità di distinguere tra il cambiamento comportamentale iniziale e quello mantenuto nel tempo, quest'ultimo ben più difficile da raggiungere (15). Attualmente, gli interventi volti ad aumentare l'attività fisica negli adulti sani sedentari sono utili nel promuovere comportamenti maggiormente attivi nel breve termine ma non è chiara la loro efficacia e sostenibilità nel lungo termine. Infatti, la maggior parte degli studi presenti in letteratura ha valutato il cambiamento immediatamente dopo la fine dell'intervento e, pertanto, risulta necessario esplorare il mantenimento del comportamento dopo un adeguato periodo di tempo in cui non c'è stato alcun contatto con i partecipanti. Si ipotizza che siano necessari almeno 6 mesi per riuscire a mettere in luce il mantenimento del cambiamento comportamentale nel lungo termine.

Inoltre, bisogna tenere in considerazione anche gli strumenti utilizzati per la valutazione dell'aderenza all'attività fisica. Utilizzare strumenti come l'autovalutazione riferita dai partecipanti o l'utilizzo di dispositivi mobili o app sono risultati inefficaci, così come i contapassi, che non permettono di distinguere accuratamente tra intensità, tipologia di esercizio fisico svolto e hanno un'affidabilità ridotta rispetto agli accelerometri (15).

Pertanto, è necessario un miglioramento dei metodi utilizzati per riportare i risultati di studi di intervento volti alla modifica dello stile di vita, soprattutto attraverso l'adozione di linee guida in grado di aumentare la capacità dei ricercatori e dei professionisti di interpretare e replicare interventi realmente efficaci (5).

Stile di vita, non solo attività fisica

Una strategia che potrebbe favorire il mantenimento a lungo termine di un'attività fisica regolare è quella di agire sui vari componenti dello stile di vita: l'attività fisica, l'alimentazione, il tabagismo, il tipo e le condizioni di lavoro, il consumo di alcol, l'igiene del sonno. Questi fattori sono strettamente correlati tra di loro e pertanto bisogna sfruttare l'effetto sinergico che può derivare dalle loro modifiche per perseguire il raggiungimento di un benessere globale (Fig. 2). Affrontare la modifica di un componente dello stile di vita potrebbe condurre a correggerne anche altri.

Per esempio, iniziare un programma di attività fisica può evidenziare l'esistenza di difficoltà respiratorie ed incentivare a smettere di fumare. La consapevolezza che l'esercizio fisico è un adiuvante alla dieta nel determinare la riduzione del peso corporeo può essere una spinta motivazionale a modificare e mantenere la pratica dell'esercizio fisico in aggiunta alle abitudini alimentari corrette. Lo stato di benessere conseguente alla riduzione di peso o alla cessazione dell'abitudine al fumo può rendere più semplice l'adesione ad un programma di esercizio fisico regolare. Quest'ultimo può migliorare la qualità del sonno e, in combinazione con esso, potrebbe contribuire alla cessazione dell'abitudine al fumo di sigaretta (16).

Tipo di esercizio

Un fattore favorente l'adesione duratura ad un programma di esercizio è la possibilità di scelta da parte del paziente tra diverse tipologie di attività fisica, e da parte dell'operatore di poter consigliare molteplici attività, a parità di benefici

apportati. Uno studio osservazionale condotto su 270.000 anziani ha mostrato che la pratica di tutte le diverse attività esaminate (corsa, ciclismo, cammino, nuoto, sport con le racchette, golf) aveva effetti benefici e si associava a una più bassa mortalità per tutte le cause, purché vi fosse il raggiungimento di 7,5-15 METs/ore a settimana, indipendentemente dall'attività praticata (17). La relazione tra attività fisica e ridotta mortalità era di tipo dose-risposta: piccole quantità di attività fisica erano associate ad effetti positivi per la salute anche nelle persone che non svolgevano regolarmente esercizio fisico nel tempo libero (17).

Intensità dell'esercizio

Un altro fattore che favorisce l'adesione duratura è la possibilità di scegliere tra attività di diversa intensità (esercizio aerobico, allenamento di resistenza), che non sembrano avere effetti diversi nel mantenere l'adesione a lungo termine. Diverse metanalisi hanno mostrato benefici fisiologici simili tra programmi di allenamento continuo ad intensità moderata (MICT) o alta (HICT) o ad intervalli ad alta intensità (HIIT) (18-19), senza differenze nel tasso di dropout negli studi di intervento che confrontavano esercizi ad alta intensità (sia HIIT che HICT) e quelli continui di intensità moderata (20).

Pertanto, la scelta dell'esercizio fisico da praticare deve essere personalizzata, guidata dalla volontà e dalle preferenze del paziente.

Distribuzione giornaliera dell'esercizio

Molte persone, pur riconoscendo gli effetti positivi dell'esercizio, non si esercitano regolarmente per mancanza di tempo. Si è osservato che si possono ottenere benefici dall'esercizio fisico anche dividendo i 30 minuti giornalieri in 2-3 periodi sparsi nella giornata (21). La possibilità di dividere le sessioni di esercizio in periodi di almeno 10 minuti può rendere più facile il raggiungimento degli obiettivi raccomandati e, quindi, aiutare a migliorare l'adesione duratura ai programmi di esercizio. Un suggerimento può essere di creare il tempo per allenarsi camminando 10-15 minuti nel periodo del pranzo o dopo cena.

Distribuzione settimanale dell'esercizio

Molte persone non riescono a soddisfare l'obiettivo dei 150 minuti a settimana di esercizio fisico raccomandato. Le linee guida suggeriscono che questi 150 minuti debbano essere "distribuiti nell'arco della settimana". Tuttavia, vi

sono evidenze che gli effetti benefici si osservino anche quando l'obiettivo dei 150 minuti si raggiunga in meno giorni. Uno studio osservazionale condotto in una coorte di 350.978 adulti ha indagato l'associazione tra due diversi pattern di attività fisica (distribuita regolarmente nell'arco della settimana oppure in una/due sessioni settimanali) e la mortalità per tutte le cause e per cause specifiche (cancro, malattie cardiovascolari) (22). I risultati hanno mostrato che gli individui che effettuavano regolarmente esercizio fisico durante la settimana e i cosiddetti "weekend warriors", cioè quelli che concentravano tutto l'esercizio in una o due sessioni settimanali, mostravano una mortalità comparabile. La mortalità complessiva era significativamente inferiore rispetto a quella di coloro i quali non raggiungevano gli obiettivi raccomandati di attività fisica (22).

Risultati simili sono stati osservati in un recente studio di coorte condotto su adulti statunitensi, nel quale si è evidenziato che il numero di giorni alla settimana in cui facevano 8.000 passi o più era associato in modo curvilineo a un minor rischio di mortalità cardiovascolare e per tutte le cause, ma i benefici erano evidenti anche facendo un numero sufficiente di passi solo in un paio di giorni a settimana (23).

Ausilio delle tecnologie

Un'ulteriore strategia per motivare i pazienti con diabete ad avere uno stile di vita più attivo è l'utilizzo delle tecnologie. Dispositivi digitali indossabili e strumenti per il controllo a distanza, come smartphone, applicazioni, smartwatch e pedometri, sono già utilizzati per supportare cambiamenti comportamentali. Una revisione della letteratura di 54 studi riguardanti l'aderenza a programmi di intervento svolti tramite l'ausilio di dispositivi wireless per le cure mediche che avevano come scopo l'aumento dell'attività fisica (24) ha evidenziato che 3 differenti fattori influenzano la possibilità di successo di questi programmi: caratteristiche dell'utente (età, sesso), fattori legati alle caratteristiche delle tecnologie usate e fattori contestuali. Un'alta aderenza all'utilizzo delle tecnologie è stata associata a migliori risultati in termini di motivazione nello svolgere esercizio fisico oltre che al miglioramento di outcomes di salute (miglioramento del peso e del compenso glicometabolico).

I vantaggi nell'utilizzo delle tecnologie per migliorare l'autogestione e l'aderenza a stili di vita attivi nei pazien-

Figura 3 ♦ Risultati cronometrici di un podista amatoriale in una corsa campestre di 30 km (Lidingöloppet, Svezia) effettuata in più occasioni dal 1984 al 2022



1984	2.49.19
1985	2.38.10
2009	2.42.33
2012	2.31.19
2015	2.32.08
2018	2.33.42
2022	Interrotta per infortunio
2023	Iscritto

ti con diabete di tipo 2 sono stati osservati anche nello studio europeo *ProEmpower*, basato sull'automaticità della rilevazione e della trasmissione di numerosi parametri biomedici e sulla stretta relazione medico-paziente grazie all'ausilio delle tecnologie (25). I pazienti sono stati muniti di una app, glucometro, sfigmomanometro, bilancia e smartwatch direttamente collegati a piattaforme in cloud. In questo modo è stata possibile una continua osservazione da parte dei medici dei parametri valutati e dell'attività svolta dai pazienti. In uno studio pilota di 8 mesi, i valori di emoglobina glicosilata, il peso corporeo e la pressione sistolica e diastolica sono significativamente migliorati. Tuttavia, all'interruzione della valutazione sperimentale non è conseguita la continuità nell'aderenza a uno stile di vita attivo.

Attenersi agli obiettivi preposti richiede rinforzi regolari e i fitness tracker attraverso la responsabilizzazione possono aiutare a permettere la continuità. È stato osservato che indossare un fitness tracker può aiutare le persone a camminare fino a 40 minuti in più rispetto a quelle che non lo indossano. Possono aiutare a responsabilizzare controlli più frequenti, individuali o di gruppo, che attualmente sono resi più semplici dall'utilizzo della telemedicina.

Il "Piano di Azione Globale sull'attività fisica" dell'OMS raccomanda ai governi di investire nella ricerca e nello sviluppo di approcci innovativi per incentivare programmi in grado di promuovere l'attività fisica. È però importante che questi approcci futuri siano ibridi, con combinazione di attività sia svolte di persona con gli operatori che attraverso il supporto "a distanza" con le tecnologie affinché ci sia l'inclusione di tutti, compresi gli anziani, le persone con disabilità e coloro che non hanno possibilità di accesso alle tecnologie (5).

Sana competizione

Quando le persone hanno degli obiettivi di attività fisica autodeterminati, sono più motivate ad agire rispetto a quando questi obiettivi provengono da fonti esterne. Programmi di attività fisica volti ad aumentare la motivazione possono giovare di meccanismi psicologici che portano gli individui a competere con le proprie performance nel tempo, ma anche ad ogni sessione di attività fisica, innescando un circolo virtuoso che può essere in grado di aumentare l'aderenza ad uno stile di vita salutare (Fig. 3). A differenza della sana competizione con sé stessi, è necessario, però, controllare l'eccessiva competizione con gli altri per i possibili rischi legati allo svolgimento di quantità/intensità eccessive di esercizio fisico come un aumentato rischio di lesioni da sovraccarico e, nei pazienti sottopeso, un aumentato rischio di fratture e complicazioni cardiache.

La teoria dell'autodeterminazione proposta da Deci E. and Ryan R. (26) può essere utilizzata per spiegare il maggiore o minore impegno nel praticare attività fisica regolare e avere uno stile di vita salutare. Essa evidenzia l'esistenza di 3 tipi diversi di motivazione (automotivazione, motivazione controllata e demotivazione) che influenzano i nostri comportamenti nelle relazioni sociali, nel benessere personale e nelle performance individuali. L'automotivazione è quella che riflette i motivi per cui gli individui si impegnano in determinati comportamenti. Negli ultimi anni, è stata analizzata la risposta adattativa degli atleti che è responsabile della crescita positiva dell'individuo, poiché coinvolta nel raggiungimento di obiettivi personali e traguardi atletici (26).

Figura 4 ♦ Immagini della Marta Walk, una camminata di 10 km effettuata con cadenza mensile da un gruppo di persone con diabete di tipo 1



Supporto dal gruppo

Fare attività fisica in gruppo può essere fondamentale per aiutare le persone a superare le barriere e gli ostacoli lungo il percorso verso il cambiamento (27). Per questo motivo, gli operatori sanitari che si occupano di incentivare uno stile di vita attivo dovrebbero considerare la costruzione di un gruppo come strategia efficace per supportare i pazienti nel raggiungere i loro obiettivi (Fig. 4). Motivare i pazienti a praticare attività fisica insieme a familiari e amici, definire degli obiettivi precisi e a lungo termine, possono essere delle strategie funzionali a mantenere un cambiamento duraturo. Infatti, il gruppo può fornire un ambiente di supporto emotivo, motivazionale e un senso di appartenenza che può aiutare le persone a superare le difficoltà e a perseguire i loro obiettivi di stile di vita in modo più efficace e duraturo grazie alla condivisione di esperienze e sfide. L'elemento che maggiormente influisce sulla continuità è stabilire degli appuntamenti prefissati. Avere un appuntamento da rispettare riduce la probabilità di saltare una sessione di esercizio per mancanza di motivazione o ostacoli contingenti facilmente superabili. Anche la partecipazione ad un'associazione sportiva amatoriale, per i suoi aspetti atletici e sociali, può essere in grado di stimolare e mantenere la motivazione all'esercizio fisico regolare. La continua educazione e cura del paziente da parte di un team multidisciplinare è un approccio sostenibile, economico e con esiti positivi per

il miglioramento del controllo metabolico. La continua assistenza di gruppo richiede però la riorganizzazione di compiti, di ruoli e di risorse e la modifica del tradizionale approccio prescrittivo verso un approccio più dinamico ed empatico da parte degli operatori coinvolti (28-29).

Creare un'abitudine

Recenti evidenze suggeriscono che la creazione di abitudini è efficace per lo sviluppo di cambiamenti mantenuti nel tempo (30). Studi concentrati sull'attività fisica e/o formazione dell'abitudine all'attività fisica, tra questi uno studio condotto in pazienti con patologie cardiovascolari (31), hanno dimostrato un incremento duraturo nell'impegno nell'attività fisica.

È stato stimato che circa il 70% delle nostre azioni quotidiane sono il risultato di abitudini (Fig. 5), comportamenti automatici che si attuano al di sotto della consapevolezza cosciente, e sono rese operative come automatismo comportamentale. Esse vengono acquisite attraverso la ripetizione frequente di un comportamento (per esempio, camminare per 10 minuti) in connessione con una situazione stabile che supporta il comportamento (per esempio, durante una pausa pranzo). Ciò si traduce nello sviluppo di comportamenti abituali che sono stimolati dalle caratteristiche della situazione (pausa pranzo) piuttosto che dalle intenzioni, per cui sono meno vulnerabili a cambiamenti di motivazione, umore o circostanze estranee (32).

Figura 5 ♦ Sequenza di controllo per l'attivazione del muscolo volontario

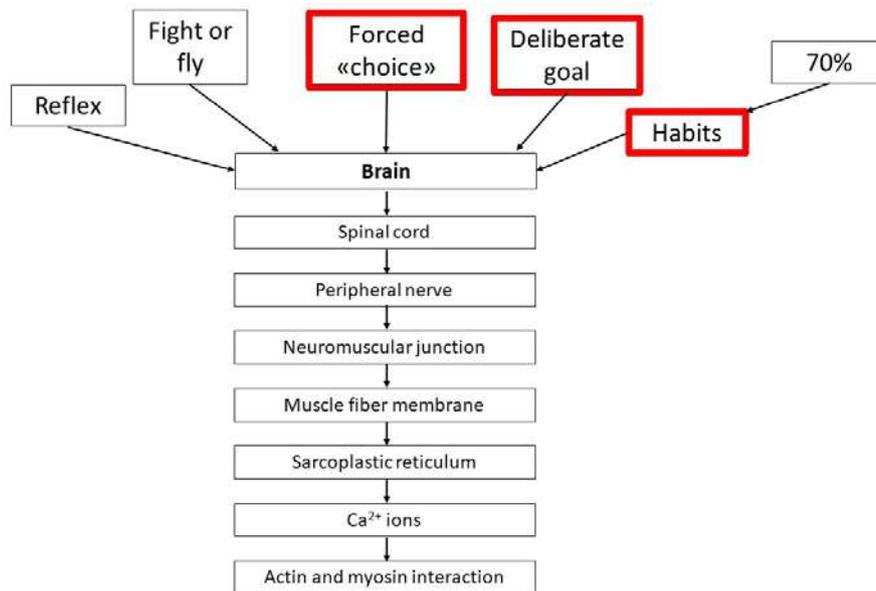
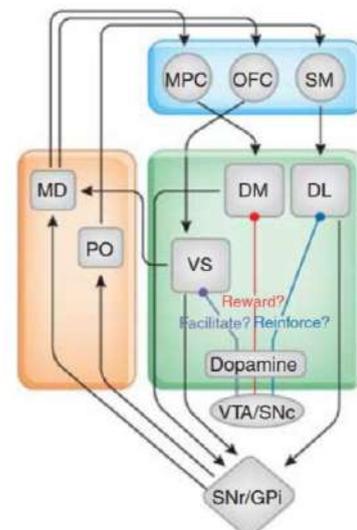
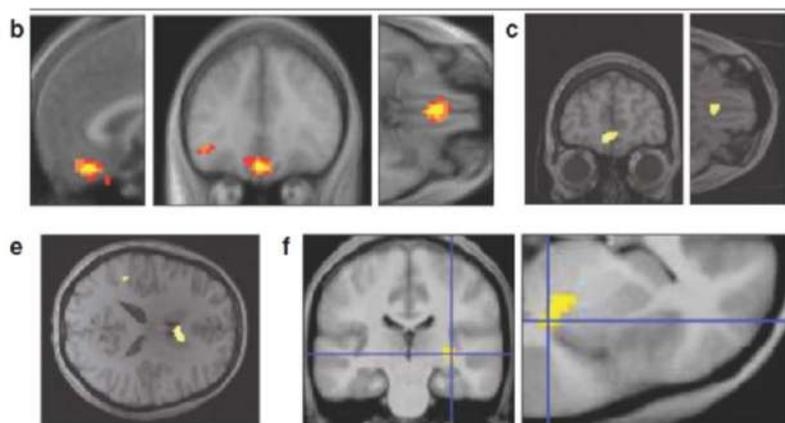


Figura 6 ♦ *A sinistra:* immagini di risonanza magnetica funzionale che mostrano profili di risposta coerenti con lo sviluppo comportamentale delle abitudini negli esseri umani. *A destra:* meccanismi neuronali che intervengono durante la creazione delle abitudini. Reti neurali distinte mediano l'acquisizione di azioni dirette all'obiettivo e abitudini e il ruolo dei valori dell'obiettivo e dei valori pavloviani nella motivazione della prestazione. Da questo punto di vista, le abitudini sono codificate in una rete che coinvolge input corticali sensomotori (SM) allo striato dorsolaterale (DL), con feedback alla corteccia attraverso substantia nigra reticulata/segmento interno del globo pallido (SNr/GPI) e talamo posteriore (PO) e sono motivati da input dopaminergici del mesencefalo dalla substantia nigra pars compacta (SNc). Un circuito parallelo che collega la corteccia prefrontale mediale (MPC), lo striato dorsomediale (DM), SNr e il talamo mediodorsale (MD) media le azioni dirette all'obiettivo che possono speculativamente coinvolgere un processo di ricompensa mediato dalla dopamina. Infine, la scelta tra le azioni può essere facilitata sia dal valore dell'obiettivo o del risultato associato a un'azione, probabilmente coinvolgendo gli input dell'amigdala allo striato ventrale, MPC e DM, sia dai valori pavloviani mediati da un circuito ventrale parallelo mediato dalla corteccia orbitofrontale (OFC) e input striatali ventrali (VS) nell'abitudine e nei circuiti diretti all'obiettivo. Balleine & O'Doherty, Neuropsychopharmacology 2010



Gli obiettivi influenzano la formazione dell'abitudine motivando le persone a ripetere le azioni all'interno di particolari contesti. Una volta formate le abitudini, i segnali derivanti dal contesto attivano automaticamente la rappresentazione dell'abitudine nella memoria (33).

Le abitudini si rafforzano attraverso meccanismi di apprendimento e di ricompensa. Ad ogni ripetizione di nuove azioni, si verificano piccoli cambiamenti nei meccanismi cognitivi e neurali associati alla memoria procedurale. Attraverso l'apprendimento, le associazioni cognitive tra segnali di contesto e una risposta vengono rafforzate gradualmente in modo che le persone siano preparate a ripetere l'azione quando si incontrano nuovamente i segnali di contesto. La forza delle associazioni contesto-risposta è ulteriormente modulata dalla ricompensa che segue la risposta. A livello neurale, i sistemi dopaminergici del mesencefalo supportano questo processo di rinforzo segnalando gli errori di previsione della ricompensa, o la discrepanza tra una ricompensa prevista e quella effettiva, grazie alla risposta fasica della dopamina che funge da segnale per l'apprendimento dell'abitudine. Pertanto, i segnali della dopamina promuovono l'apprendimento dell'abitudine poiché le persone inizialmente ripetono le risposte a una ricompensa, ma i segnali diventano meno attivi con la ripetizione. Nella figura 6 sono schematizzati i meccanismi neurali che si ipotizza intervengano durante la creazione delle abitudini e sono riportate le immagini di risonanza magnetica funzionale che mostrano profili di risposta coerenti con lo sviluppo comportamentale delle abitudini negli esseri umani.

L'approccio centrato sul paziente non basta

Esistono diversi livelli di intervento volti a promuovere uno stile di vita attivo. Si può intervenire a livello dell'individuo, della famiglia, dell'ambiente scolastico o del luogo di lavoro, del contesto urbano, del tempo libero, dei servizi sanitari. La relazione bidirezionale tra uomo e ambiente circostante determina la modifica dei comportamenti degli individui sulla base del contesto in cui vivono. Ciò evidenzia i limiti del possibile impatto dell'approccio esclusivamente centrato sul rapporto medico/paziente e i potenziali vantaggi in termini di efficacia e rapporto costo/beneficio di un intervento sulla popolazione.

Cambiamenti forzati

Ci sono diversi esempi di come un intervento legislativo possa indurre un cambiamento comportamentale positivo su una larga fascia di popolazione. Un esempio è la riduzione della prevalenza del tabagismo in seguito all'introduzione in Italia del divieto di fumo in luoghi pubblici nel 2003.

Al contrario, il confinamento degli indiani d'America nelle riserve ha prodotto un modello unico che ha dimostrato gli effetti metabolici deleteri di un cambiamento comportamentale forzato caratterizzato da una riduzione dell'attività fisica ed un aumento dell'introito calorico con una alimentazione di qualità meno sana. Purtroppo, le condizioni imposte agli indiani Pima, hanno molte similarità a quelle che caratterizzano lo stile di vita dell'uomo moderno (Fig. 7).

Pertanto, l'entità del problema indica chiaramente che la correzione dello stile di vita sia affrontata a livello di popolazione, oltre che individuale.

Politiche nazionali

Per assistere i governi nel colmare il divario tra gli obiettivi teorizzati e l'attuazione delle politiche, il Piano di Azione Globale sull'attività fisica dell'OMS fornisce delle raccomandazioni (5). Innanzitutto, tutti i paesi dovrebbero a) investire nel supporto della politica ai programmi per incoraggiare l'esercizio fisico regolare e nell'aumentare la consapevolezza dei benefici che l'attività fisica può apportare allo sviluppo nazionale; b) massimizzare la fornitura di strumenti adeguati, combinati con la formazione della forza lavoro e adattati al contesto locale; c) stabilire meccanismi di coordinamento nazionale e subnazionale per rafforzare le collaborazioni tra le parti interessate e garantire che ciò sia combinato all'impegno efficace sia da parte del governo che delle comunità locali; d) investire nel monitoraggio e nella raccolta di informazioni riguardo l'attività fisica e nella valutazione dell'attuazione di politiche e programmi a livello nazionale; e) garantire che i finanziamenti siano adeguati a supportare l'attuazione efficace ed efficiente delle politiche nazionali e la valutazione dei risultati.

Nonostante alcuni paesi si siano impegnati nel promuovere diverse azioni politiche raccomandate dal Piano di Azione Globale, l'implementazione complessiva risulta lenta ed irregolare e quindi i progressi volti all'aumento dei livelli di attività fisica risultano ancora scarsi. Tra le

Figura 7 ♦ *A sinistra: immagini di indiani Pima prima e dopo il loro confinamento nelle riserve. A destra: immagini rappresentative dello stile di vita occidentale*



conseguenze dell'incapacità di raggiungere gli obiettivi auspicati, c'è l'aumento della pressione sui sistemi sanitari che oggi sono gravati ancora di più da malattie prevenibili con uno stile di vita attivo (5).

PROSPETTIVE

Acquisire maggiori conoscenze

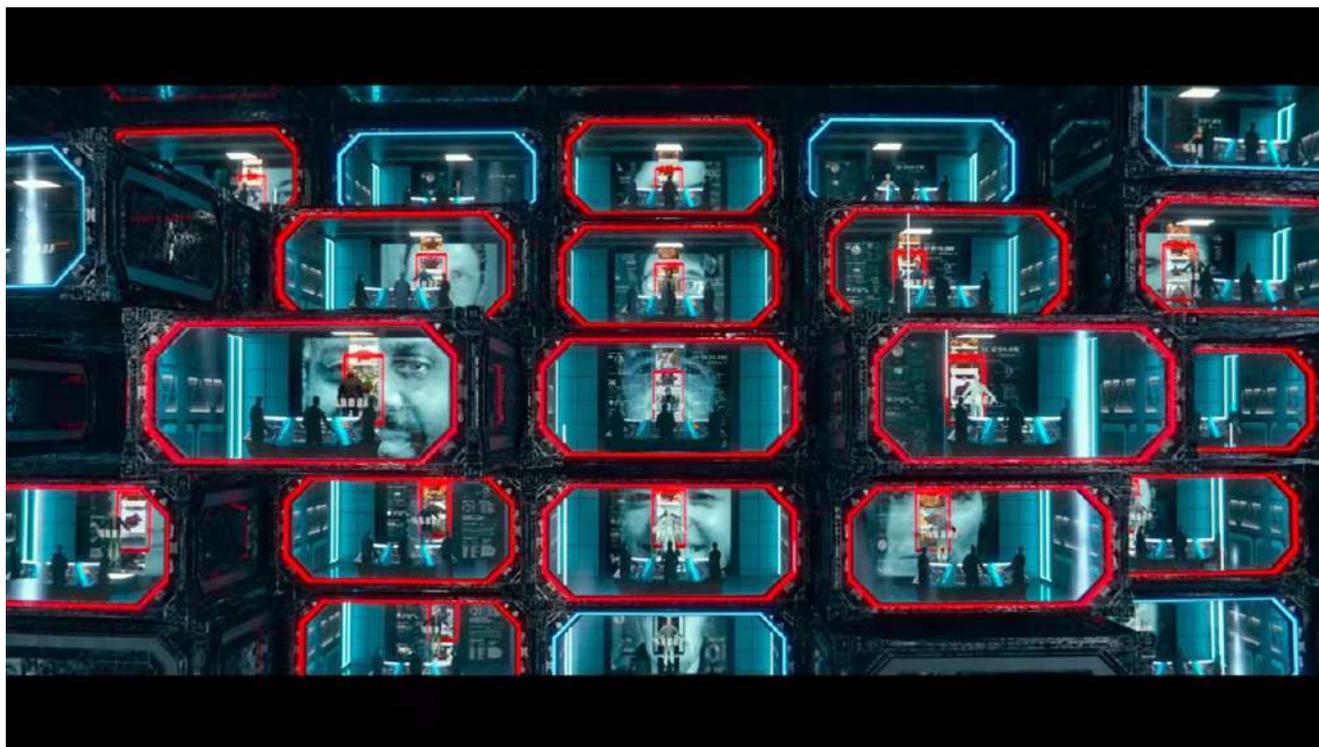
C'è necessità di acquisire nuove conoscenze sui correlati biochimico/comportamentali connessi alla motivazione di un individuo a praticare esercizio fisico. A tale riguardo, i risultati di un recente studio pubblicato su Nature (34) suggeriscono che il microbioma intestinale potrebbe aiutare a indurre il desiderio di fare esercizio. Nello strato dei roditori (la parte del cervello responsabile della motivazione) è presente un'aumentata espressione genica dei recettori cellulari della dopamina, che rilasciano la dopamina neurochimica, inducendo la motivazione e il piacere in seguito ad attività fisica. Al contrario, nei topi trattati con antibiotici c'era una riduzione dell'espressione genica degli stessi recettori dopo la corsa. Il microbiota intestinale, nello specifico due tipi di batteri, produce composti chiamati ammidi di acidi grassi che interagiscono con i recettori degli endocannabinoidi nell'intestino. Questi recettori inviano un segnale afferente al cervello che riduce la produzione di monoaminossidasi,

enzima che scompone la dopamina. Con la riduzione delle concentrazioni di monoaminossidasi, dopo una lunga corsa potrebbe accumularsi più dopamina, inducendo una prolungata sensazione di benessere nei topi e il desiderio di tornare presto sulla ruota per altri esercizi. Sono in corso studi per scoprire se l'intestino influisce sulla motivazione anche nell'uomo (34).

Sfruttare Internet

Ci sono cambiamenti nei nostri comportamenti che sono indotti impercettibilmente in seguito all'acquisizione ed all'analisi dei nostri dati personali (caratteristiche, preferenze, comportamenti e abitudini) da parte di Google, dei social media e di altre entità presenti sul web. Questo processo è già utilizzato in diversi contesti, come il marketing, la sicurezza informatica, la ricerca scientifica, ed è stato messo in risalto dagli stessi operatori del web (Fig. 8). Naturalmente, la profilazione e la successiva manipolazione comportamentale è un'ingerenza nella privacy e nelle libertà individuali, soprattutto se i dati raccolti vengono utilizzati in modo improprio o per scopi non autorizzati. Tuttavia, per le sue enormi potenzialità, la profilazione potrebbe essere sfruttata da organizzazioni sanitarie governative e istituzioni accademiche per incentivare stili di vita salutari, identificando e modificando appropriatamente con un intervento per

Figura 8 ♦ Immagine tratta dal film/documentario "The Social Dilemma", Netflix 2020



sonalizzato le preferenze e le abitudini di un individuo riguardanti nello specifico attività fisica, dieta e abitudine al fumo.

CONCLUSIONI

Nonostante le evidenze dei benefici dell'attività fisica, il numero di persone con diabete di tipo 2 che praticano sufficientemente attività fisica è relativamente scarso. Per implementare l'esercizio fisico regolare vanno identificati e possibilmente rimossi gli impedimenti al cambiamento di tipo ambientale, sociale e personale, e vanno scelti e condivisi obiettivi realistici che mirino al raggiungimento degli obiettivi raccomandati, anche se è auspicabile qualsiasi aumento dell'attività fisica che modifichi uno stile di vita sedentario. Per rendere duraturo il cambiamento è fondamentale il ruolo del gruppo e vanno create abitudini, cioè comportamenti automatici che si attuano al di sotto della coscienza. Tuttavia, l'entità del problema indica chiaramente che l'approccio individuale non è sufficiente per la correzione globale dello stile di vita inattivo, che pertanto va affrontata a livello di popolazione, con interventi intensivi ed investimenti in termini di risorse economiche e di tempo.

BIBLIOGRAFIA

1. 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*. 2003 Aug; 46(8): 1071-1081. doi: 10.1007/s00125-003-1160-2.
2. Pandey A, Patel KV, Bahnson JL, Gaussoin SA, Martin CK, Balasubramanyam A et al. Look AHEAD Research Group. Association of Intensive Lifestyle Intervention, Fitness, and Body Mass Index With Risk of Heart Failure in Overweight or Obese Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: An Analysis From the Look AHEAD Trial. *Circulation*. 2020 Apr 21; 141(16): 1295-1306. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044865.
3. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D et al. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1; 46(Suppl 1): S68-S96. doi: 10.2337/dc23-S005.
4. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016 Nov; 39(11): 2065-2079. doi: 10.2337/dc16-1728.

5. Global status report on physical activity 2022. WHO 2022. <https://www.who.int/teams/health-promotion/physical-activity/global-status-report-on-physical-activity-2022>.
6. Ford ES, Herman WH. Leisure-time physical activity patterns in the U.S. diabetic population. Findings from the 1990 National Health Interview Survey- Health Promotion and Disease Prevention Supplement. *Diabetes Care* 1995 Jan; 18(1): 27-33.
7. 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*. 2007 Feb; 30(2): 203-9. doi: 10.2337/dco6-1128.
8. Prochaska JO, DiClemente CC, Norcross JC. In search of how people change: Applications to addictive behaviors. *American Psychologist* 47(9): 1102-1114, 1992.
9. Lavie CJ, Franklin BA, Ferdinand KC. Improving Behavioral Counseling for Primary Cardiovascular Disease Prevention. *JAMA Cardiol*. 2022 Sep 1; 7(9): 886-888. doi: 10.1001/jamacardio.2022.2259.
10. Duclos M, Coudeyre E, Ouchchane L. General practitioners' barriers to physical activity negatively influence type 2 diabetic patients' involvement in regular physical activity. *Diabetes Care*. 2011 Jul; 34(7): e122. doi: 10.2337/dc11-0140.
11. Lobelo F, de Quevedo IG. The Evidence in Support of Physicians and Health Care Providers as Physical Activity Role Models. *Am J Lifestyle Med*. 2016 Jan; 10(1): 36-52. doi: 10.1177/1559827613520120.
12. Sallis JF, Hovell MF, Hofstetter CR. Predictors of adoption and maintenance of vigorous physical activity in men and women. *Prev Med*. 1992 Mar; 21(2): 237-251. doi: 10.1016/0091-7435(92)90022-a.
13. Mattli R, Wieser S, Probst-Hensch N, Schmidt-Trucksäss A, Schwenkglens M. Physical inactivity caused economic burden depends on regional cultural differences. *Scand J Med Sci Sports*. 2019 Jan; 29(1): 95-104. doi: 10.1111/sms.13311.
14. Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, Bajaj RR, Silver MA, Mitchell MS, et al. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015 Jan 20; 162(2): 123-132. doi: 10.7326/M14-1651. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2015 Sep 1; 163(5):400.
15. MacDonald CS, Ried-Larsen M, Soleimani J, Alsawas M, Lieberman DE, Ismail AS, et al. A systematic review of adherence to physical activity interventions in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2021 Nov; 37(8): e3444. doi: 10.1002/dmrr.3444.
16. Purani H, Friedrichsen S, Allen AM. Sleep quality in cigarette smokers: Associations with smoking-related outcomes and exercise. *Addictive Behaviors*, Vol. 90, 2019, pp. 71-76.
17. Watts EL, Matthews CE, Freeman JR, Gorzelitz JS, Hong HG, Liao LM, et al. Association of Leisure Time Physical Activity Types and Risks of All-Cause, Cardiovascular, and Cancer Mortality Among Older Adults. *JAMA Netw Open*. 2022 Aug 1; 5(8): e2228510. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.28510.
18. Batacan RB Jr, Duncan MJ, Dalbo VJ, Tucker PS, Fenning AS. Effects of high-intensity interval training on cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Br J Sports Med*. 2017 Mar; 51(6): 494-503. doi: 10.1136/bjsports-2015-095841.
19. Jelleymann C, Yates T, O'Donovan G, Gray LJ, King JA, Khunti K, et al. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. *Obes Rev*. 2015 Nov; 16(11): 942-961. doi: 10.1111/obr.12317.
20. Jabardo-Camprubí G, Donat-Roca R, Sitjà-Rabert M, Milà-Villaruel R, Bort-Roig J. Drop-out ratio between moderate to high-intensity physical exercise treatment by patients with, or at risk of, type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Physiol Behav*. 2020 Mar 1; 215: 112786. doi: 10.1016/j.physbeh.2019.112786.
21. Chung J, Kim K, Hong J, Kong HJ. Effects of prolonged exercise versus multiple short exercise sessions on risk for metabolic syndrome and the atherogenic index in middle-aged obese women: a randomised controlled trial. *BMC Womens Health*. 2017 Aug 22; 17(1): 65. doi: 10.1186/s12905-017-0421-z.
22. Dos Santos M, Ferrari G, Lee DH, Rey-López JP, Aune D, Liao B, et al. Association of the "Weekend Warrior" and Other Leisure-time Physical Activity Patterns With All-Cause and Cause-Specific Mortality: A Nationwide Cohort Study. *JAMA Intern Med*. 2022 Aug 1; 182(8): 840-848. doi: 10.1001/jamainternmed.2022.2488.
23. Inoue K, Tsugawa Y, Mayeda ER, Ritz B. Association of Daily Step Patterns With Mortality in US Adults. *JAMA Netw Open*. 2023 Mar 1; 6(3): e235174. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.5174.

24. Yang Y, Boulton E, Todd C. Measurement of Adherence to mHealth Physical Activity Interventions and Exploration of the Factors That Affect the Adherence: Scoping Review and Proposed Framework. *J Med Internet Res*. 2022 Jun 8; 24(6): e30817. doi: 10.2196/30817.
25. De Luca V, Birov S, Beyhan O, Robinson S, Sanchez-Nanclores G, Del Pilar López Acuña M, et al. Developing a digital environment for the management of chronic conditions: The Proempower experience of a Horizon 2020 PCP for type 2 diabetes (2020). *Communications in Computer and Information Science*, 1219 CCIS, pp. 1-15.
26. Deci EL, Ryan RM. Self-Determination Theory: A Macrotheory of Human Motivation, Development, and Health. *Canadian Psychology* 49(3): 182-185, 2008. doi: 10.1037/a0012801.
27. McKenzie SH, Harris MF. Understanding the relationship between stress, distress and healthy lifestyle behaviour: a qualitative study of patients and general practitioners. *BMC Fam Pract*. 2013 Nov 1; 14: 166. doi: 10.1186/1471-2296-14-166.
28. Trento M, Gamba S, Gentile L, Grassi G, Miselli V, Morone G, et al. ROMEO Investigators. Rethink Organization to iMprove Education and Outcomes (ROMEO): a multicenter randomized trial of lifestyle intervention by group care to manage type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010 Apr; 33(4): 745-7. doi: 10.2337/dc09-2024.
29. Franco L, Bozzetto L, Angelis R, Calabrese I, Cavagnuolo L, Gasparro T, Riccardi G, Rivellese AA, Annuzzi G. Beneficial effects on body weight of group vs individual care in adults with type 1 diabetes on advanced technologies. *Health Sci Rep*. 2021 Oct 1; 4(4): e385. doi: 10.1002/hsr2.385.
30. Fritz H, Hu YL, Cahman K, Almacen C, Ottolini J. Intervention to Modify Habits: A Scoping Review. *OTJR (Thorofare N J)*. 2020 Apr; 40(2): 99-112. doi: 10.1177/1539449219876877.
31. Bailly L, Mossé P, Diagana S, Fournier M, d'Arripe-Longueville F, Diagana O, et al. "As du Coeur" study: a randomized controlled trial on quality of life impact and cost effectiveness of a physical activity program in patients with cardiovascular disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018 Dec 6; 18(1): 225. doi: 10.1186/s12872-018-0973-3.
32. Fritz H, Brody A, Levy P. Assessing the feasibility, acceptability, and potential effectiveness of a behavioral-automaticity focused lifestyle intervention for African Americans with metabolic syndrome: The Pick two to Stick to protocol. *Contemp Clin Trials Commun*. 2017 Jun 24; 7: 166-171. doi: 10.1016/j.conctc.2017.06.009.
33. Wood W, Rünger D. Psychology of Habit. *Annu Rev Psychol*. 2016; 67: 289-314. doi: 10.1146/annurev-psych-122414-033417.
34. Dohnalová L, Lundgren P, Carty JRE, Goldstein N, Wenski SL, Nanudorn P, et al. A microbiome-dependent gut-brain pathway regulates motivation for exercise. *Nature*. 2022 Dec; 612(7941): 739-747. doi: 10.1038/s41586-022-05525-z.

a cura di Simona Frontoni

Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata

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

The nutritional recommendations in light of Italy's new guidelines (and updates) for the treatment of type 2 diabetes

Matteo Monami

SOD Diabetologia e Malattie metaboliche, AOU-Careggi, Firenze

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2301d>

ABSTRACT

Background/aim: this editorial is aimed at providing a reference for the medical nutritional therapy (MNT) in patients with type 2 diabetes, as recommended by the new Italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes and its 2023-Update. **Methods and results:** the present paper revised the recently published Italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes (outpatients) and its update, either in primary care or specialist referral. The guideline has been developed following the methods described in the Manual of the National Guideline System (<http://www.snlg-iss.it>) by a panel nominated by the Società Italiana di Diabetologia (SID) and Associazione Medici Diabetologi (AMD). Available literature on nutritional therapy showed a greater efficacy of: 1) MNT vs. unstructured nutritional advices, 2) Mediterranean diet vs. other dietary approaches, and the use of low- vs. high-glycemic index nutrients in reducing HbA_{1c} and body weight.

Conclusions: the present paper illustrates the recommendations of the Italian guidelines (and its 2023-update) for the treatment of type 2 diabetes on medical nutritional therapy. In synthesis, the panel suggests a structured medical therapy, balanced diet (Mediterranean), and the use of low-, rather than high-glycemic index nutrients due to the improvement of glycemic control and body weight.

KEYWORDS

Type 2 diabetes, Italian guidelines, medical nutritional therapy, low-glycemic index nutrients, balanced diet.

INTRODUZIONE

Le raccomandazioni nutrizionali sono solitamente una parte molto importante della pratica clinica e della gestione del paziente con diabete di tipo 2. L'impiego di programmi strutturati di intervento nutrizionale potrebbe, nel lungo termine, migliorare sensibilmente l'andamento ed il controllo della malattia (1-2).

Numerosi studi hanno mostrato l'effetto della terapia nutrizionale strutturata (valutazione, diagnosi, intervento, monitoraggio) sugli outcome di salute, inclusi l'HbA_{1c} ed il peso corporeo (1-2).

Nelle recenti linee guida societarie sul trattamento del diabete mellito di tipo 2 (3) e da poco aggiornate (<https://www.siditalia.it/component/jdownloads/send/80-linee-guida-documenti-societari/5633-aggiornamento-linee-guida-della-societa-italiana-di-diabetologia-sid-e-dell-associazione-dei-medici-diabetologi-amd-la-terapia-del-diabete-mellito-di-tipo-2-versione-aggiornata-a-dicembre-2022>) vi sono 3 quesiti presi in considerazione dal panel di esperti:

1. La terapia nutrizionale strutturata (valutazione, diagnosi, intervento, monitoraggio nutrizionale) è preferibile rispetto ad indicazioni nutrizionali generiche per il controllo del diabete nelle persone con diabete di tipo 2?
2. La dieta con un contenuto ridotto di carboidrati è più efficace di una dieta equilibrata in macronutrienti (dieta mediterranea) per il controllo del diabete nelle persone con diabete di tipo 2?
3. Una dieta contenente prevalentemente alimenti a basso indice glicemico è più efficace di una dieta con alimenti a più elevato indice glicemico per il controllo del diabete nelle persone con diabete di tipo 2? (Nuovo quesito).

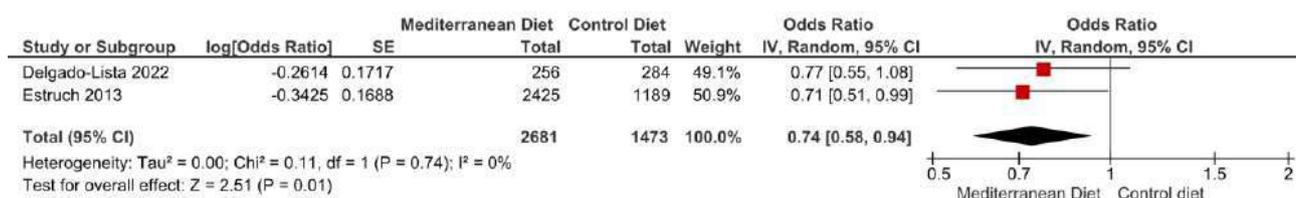
TERAPIA NUTRIZIONALE STRUTTURATA

Le raccomandazioni nutrizionali sono solitamente una parte molto importante della pratica clinica e della gestione del paziente con diabete di tipo 2, soprattutto se provengono da programmi strutturati, che potrebbero nel lungo termine, migliorare sensibilmente l'andamento ed il controllo della malattia.

Numerosi studi hanno mostrato l'effetto della terapia nutrizionale strutturata (valutazione, diagnosi, intervento, monitoraggio) sugli outcome di salute, inclusi il compenso glicometabolico e peso corporeo (1-2). Il panel di esperti per questo quesito ha considerato critici gli outcome su HbA_{1c} e peso corporeo e l'*Evidence Review Team* (ERT) ha condotto una ricerca sistematica di metanalisi sull'argomento trovandone una pubblicata nel 2017 (4) che ha aggiornato al 30/06/2022. Dai risultati di questa metanalisi è emerso che adottare una terapia nutrizionale strutturata rispetto ad indicazioni generiche comporta vantaggi sia in termini di HbA_{1c} (circa 0.5% in meno a fine studio), che di peso corporeo (-2 Kg/m² in termini di BMI). La bassa qualità delle prove e la presenza di problemi metodologici degli studi inclusi limitano purtroppo la forza di questa raccomandazione, che viene formulata solamente come suggerimento con bassa qualità delle prove.

TIPOLOGIA DI TERAPIA NUTRIZIONALE

Vi sono numerose tipologie di terapie nutrizionali, dalle più studiate e condivise dalla comunità scientifica, a quelle più fantasiose e dal vago sentore meramente commerciale (5-8). Precedenti linee guida per il paziente con diabete mellito di tipo 2 raccomandavano terapie nutrizionali bilanciate. Negli ultimi tempi, tuttavia, vi è un rinnovato interesse per le diete a basso contenuto di carboidrati (chetogeniche, iperproteiche, paleolitiche, ecc.) per indurre una perdita di peso in soggetti affetti da obesità o sovrappeso. Alcuni sanitari hanno iniziato a raccomandare tali diete anche ai soggetti con diabete di tipo 2, basandosi sui benefici a breve termine (sul controllo glicemico e ponderale) riportati da alcuni studi (9-10). Tuttavia, altri studi hanno mostrato effetti migliori a lungo termine in soggetti con diabete di tipo 2 trattati con diete di tipo mediterraneo (11). Il panel di esperti per questo quesito ha ancora una volta considerato critici gli outcome su HbA_{1c} e peso corporeo e l'ERT ha condotto una ricerca sistematica trovando una metanalisi di trial clinici (12) che è stata aggiornata, senza trovare, utilizzando la stessa stringa di ricerca, nuovi studi, che modificassero i risultati. Sfortunatamente, esistono solo pochi studi, di bassa qualità e con pochi pazienti inclusi, che tuttavia hanno mostrato piccoli, ma significativi, effetti benefici delle terapie nutrizionali bilanciate sul controllo glicemico, rispetto alle diete a basso contenuto di carboidrati. La bassa qualità delle prove e la presenza di problemi metodologici degli studi inclusi limitano la forza della presente raccomandazione (debole), che viene formulata come suggerimento, con qualità delle prove bassa. Come lavoro originale, l'ERT ha effettuato anche una ricerca sistematica dei trial clinici, condotti in pazienti affetti da diabete di tipo 2, che esplorassero gli effetti di una dieta ipoglicidica o mediterranea, ri-

Figura 1 ◆ Effetti della dieta mediterranea sugli eventi cardiovascolari maggiori in confronto a diete di controllo

spetto ad una dieta di controllo, avendo come endpoint principale gli eventi cardiovascolari maggiori e/o la mortalità. Non sono stati trovati trial rispondenti a questi criteri per la dieta ipoglicidica. I due unici trial disponibili per la dieta mediterranea che riportassero dati sulla sicurezza cardiovascolare, sono stati metanalizzati ottenendo una riduzione significativa dell'endpoint nei pazienti allocati ad effettuare una dieta mediterranea. Tali endpoint, va ricordato, non sono stati considerati critici dal panel degli esperti e questa parte del lavoro da considerare quindi unicamente esplorativa. In figura 1 sono i risultati dei due trial (13-14) e della loro metanalisi.

TIPOLOGIA DI ALIMENTI UTILIZZATI

I carboidrati sono i macronutrienti in grado di elevare maggiormente la glicemia postprandiale. La quantità dei carboidrati contenuti in un alimento predice quindi l'incremento glicemico successivo alla sua assunzione, ma a parità di quantità di carboidrati, anche il tipo di alimenti può condizionare l'incremento glicemico postprandiale. L'indice glicemico indica l'entità dell'incremento della glicemia postprandiale causato dalla assunzione di un alimento contenente una quantità standard di carboidrati (15). Le diete che utilizzano alimenti a basso indice glicemico potrebbero favorire un miglior controllo della glicemia e del peso corporeo in soggetti con diabete mellito di tipo 2 (15-16). Le evidenze a supporto della raccomandazione sul tipo di alimenti da preferire (se a basso o alto indice glicemico) derivano da una recente metanalisi di trial clinici (17) che è stata aggiornata dall'ERT, senza trovare, utilizzando la stessa stringa di ricerca, nuovi studi che modificassero i risultati. La metanalisi che ha analizzato i trial che rispondevano ai criteri di inclusione (di dimensioni campionarie generalmente limitate e qualità relativamente bassa), hanno mostrato piccoli, ma significativi effetti benefici dell'uso di diete con carboidrati a basso indice glicemico, sul controllo glicemico e sul peso corporeo nel diabete di tipo 2. La bassa qualità delle prove e la presenza di problemi metodologici degli studi inclusi limitano la forza della raccomandazione che suggerisce comunque l'impiego preferenziale di alimenti a basso indice glicemico.

LE RACCOMANDAZIONI NUTRIZIONALI

In sintesi, le linee guida nazionali per il trattamento del diabete di tipo 2 riportano le seguenti raccomandazioni sulla terapia nutrizionale.

1. Si suggerisce una terapia nutrizionale strutturata nel trattamento del diabete mellito di tipo 2.
2. Si suggerisce una terapia nutrizionale bilanciata (dieta mediterranea), piuttosto che a basso contenuto di carboidrati, per il trattamento del diabete mellito di tipo 2.
3. Si suggerisce una terapia nutrizionale che preveda l'uso prevalente di alimenti a basso rispetto a quelli ad alto indice glicemico per il trattamento del diabete mellito di tipo 2.

CONCLUSIONI

In conclusione, le nostre linee guida per il trattamento del diabete di tipo 2, sono le prime nel panorama diabetologico internazionale ad essere disegnate e condotte seguendo (realmente) il metodo GRADE ed esprimono, seppur con i

limiti insiti nei trial considerati, talvolta esasperati da quelli delle metanalisi (che risentono molto, come ovvio, della qualità degli studi analizzati), suggerimenti clinici importanti per la terapia nutrizionale del paziente con diabete di tipo 2.

BIBLIOGRAFIA

1. da Vico L, Monami M, Biffi B, et al. Targeting educational therapy for type 2 diabetes: identification of predictors of therapeutic success. *Acta Diabetol* 50(3): 309-317, 2013. doi: 10.1007/s00592-012-0377-2.
2. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care* 37(Suppl 1): S120-43, 2014. doi: 10.2337/dc14-S120.
3. Mannucci E, Candido R, Monache LD, et al. Italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes. *Acta Diabetol*, 2022. doi: 10.1007/s00592-022-01857-4.
4. Møller G, Andersen HK, Snorgaard O. A systematic review and meta-analysis of nutrition therapy compared with dietary advice in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 106(6): 1394-1400, 2017. doi: 10.3945/ajcn.116.139626.
5. Masharani U, Sherchan P, Schloetter M, et al. Metabolic and physiologic effects from consuming a hunter-gatherer (Paleolithic)-type diet in type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr* 69(8): 944-948, 2015. doi: 10.1038/ejcn.2015.39.
6. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: Vegetarian diets. *J Am Diet Assoc* 103(6): 748-765, 2003. doi: 10.1053/jada.2003.50142.
7. McCarty MF. Vegan proteins may reduce risk of cancer, obesity, and cardiovascular disease by promoting increased glucagon activity. *Med Hypotheses* 53(6): 459-485, 1999. doi: 10.1054/mehy.1999.0784.
8. McMacken M, Shah S. A plant-based diet for the prevention and treatment of type 2 diabetes. *J Geriatr Cardiol* 14(5): 342-354, 2017. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.05.009.
9. Rothberg AE, McEwen LN, Kraftson AT, Fowler CE, Herman WH. Very-low-energy diet for type 2 diabetes: an underutilized therapy? *J Diabetes Complications* 28(4): 506-510, 2014. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.03.014.
10. Kloecker DE, Zaccardi F, Baldry E, Davies MJ, Khunti K, Webb DR. Efficacy of low- and very-low-energy diets in people with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of interventional studies. *Diabetes, obesity & metabolism* 21(7): 1695-1705, 2019. doi: 10.1111/dom.13727.
11. Martín-Peláez S, Fito M, Castaner O. Mediterranean Diet Effects on Type 2 Diabetes Prevention, Disease Progression, and Related Mechanisms. A Review. *Nutrients* 12(8), 2020. doi: 10.3390/nu12082236.
12. Silverii GA, Botarelli L, Dicembrini I, et al. Low-carbohydrate diets and type 2 diabetes treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 57(11): 1375-1382, 2020. doi: 10.1007/s00592-020-01568-8.
13. Delgado-Lista J, Alcalá-Díaz JF, Torres-Peña JD, et al. Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet and a low-fat diet (CORDIOPREV): a randomised controlled trial. *Lancet* 399(10338): 1876-1885, 2022. doi: 10.1016/s0140-6736(22)00122-2.
14. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 368(14): 1279-1290, 2013. doi: 10.1056/NEJMoa1200303.
15. Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr* 76(1): 5-56, 2002. doi: 10.1093/ajcn/76.1.5.
16. Bergia RE, Giacco R, Hjorth T, et al. Differential Glycemic Effects of Low-versus High-Glycemic Index Mediterranean-Style Eating Patterns in Adults at Risk for Type 2 Diabetes: The MEDGI-Carb Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 14(3), 2022. doi: 10.3390/nu14030706.
17. Chiavaroli L, Lee D, Ahmed A, et al. Effect of low glycaemic index or load dietary patterns on glycaemic control and cardiometabolic risk factors in diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj* 374: n1651, 2021. doi: 10.1136/bmj.n1651.

a cura di Marta Letizia Hribal

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia di Catanzaro

ARTICOLI SELEZIONATI E COMMENTATI

Il Diabete n. 1/2023

DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia2301e>

Effetti di due diete isocaloriche in pazienti con diabete di tipo 2 ♦ *An Isoenergetic Multifactorial Diet Reduces Pancreatic Fat and Increases Postprandial Insulin Response in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial*

Della Pepa G et al. *Diabetes Care* 45(9):1935-1942, 2022.

Le raccomandazioni nutrizionali rappresentano un elemento fondamentale della gestione del diabete di tipo 2 (DMT2) al quale non viene spesso dedicata sufficiente attenzione. Uno degli ostacoli che impediscono di ottenere evidenze solide in campo nutrizionale è la difficoltà di disegnare studi di intervento efficaci; un esempio positivo di studio di intervento nutrizionale è rappresentato dallo studio qui commentato. Nello studio, registrato sul sito ClinicalTrials.gov con numero NCT03380416, sono stati reclutati 39 pazienti con DMT2, di età compresa tra i 35 e i 75 anni, in buon controllo glicemico. I partecipanti sono stati suddivisi in due gruppi, paragonabili per età, indice di massa corporea e valori di emoglobina glicata; il primo gruppo, composto da 18 soggetti, ha assunto per 8 settimane una dieta multifattoriale ricca in acidi grassi monoinsaturi (MUFA) e polinsaturi (PUFA), fibre, polifenoli e vitamine; i restanti 21 soggetti hanno invece assunto una dieta isocalorica, ricca dei soli MUFA. I principali componenti della dieta sono riassunti in tabella; come si può osservare la dieta multifattoriale, rispetto alla dieta MUFA aveva un indice glicemico significativamente inferiore, ed un potere antiossidante più elevato. Dopo 8 settimane è stata valutata la presenza di grasso pancreatico (pancreatic fat, PF), tramite una RM tridimensionale e sono stati misurati i livelli plasmatici di insulina e glucosio durante un test del pasto misto (con pasti di composizione analoga alla dieta seguita) della durata di 4 ore. La percentuale di PF risultava significativamente ridotta nei soggetti che avevano assunto la dieta multifattoriale (da $15,7 \pm 6,5\%$ a $14,1 \pm 6,3\%$; $p=0.024$), mentre non si osservavano variazioni significativi nel gruppo che aveva seguito la dieta ricca in MUFA (da $17,1 \pm 10,1\%$ a $18,6 \pm 10,6\%$; $p=0.139$). I valori di glicemia post-prandiale erano simili nei due gruppi; al contrario l'incremento dei valori di insulinemia nelle prime due ore dopo il pasto (AUC₁₂₀) era significativamente migliore nel gruppo a dieta multifattoriale, passando da $36,340 \pm 34,954$ a $44,138 \pm 31,878$ pmol/L/min; $p=0.037$ e non variava significativamente nei soggetti a dieta ricca in MUFA, (da $31,754 \pm 18,446$ a $26,976 \pm 12,265$ pmol/L/min; $p=0.178$). La differenza tra i due regimi dietetici era quindi significativa, sia per gli effetti sul PF ($p=0.014$) che per le variazioni di insulinemia ($p=0.023$) ed i due parametri risultavano significativamente correlati tra loro ($r=-0.383$; $p=0.023$). Questi dati dimostrano come sia importante disegnare studi di intervento volti a valutare i benefici

di specifici interventi dietetici in pazienti con DMT2, ricordando come le linee guida aggiornate suggeriscano una terapia nutrizionale bilanciata, senza riduzione dell'apporto di carboidrati (ad es. dieta Mediterranea), con preferenza per alimenti a basso indice glicemico.

COMPOSIZIONE	DIETA MUFA	DIETA MULTIFATTORIALE
Energia (kcal)	843	821
Proteine (%)	18	18
Lipidi (%)	42	42
SFA (acidi grassi saturi, %)	7	7
MUFA (%)	28	28
PUFA n-3 (g)	0,36	1,20
PUFA n-6 (g)	2,87	2,91
Carboidrati (%)	40	40
Zuccheri semplici (%)	7,6	7,9
Fibre (g/100 kcal)	7,7	14,2
Indice glicemico	84	39
Carico glicemico	70	32
Vitamina E (mg)	8,3	8,53
Vitamina D (µg)	1,83	2,72
Vitamina C (mg)	33	167,5
Polifenoli (mg)	15,6	758,3
Potere antiossidante (ORAC, µmolT)	1584	4441

Poiché a partire dal mese di Marzo 2023 nuovi soci hanno assunto il ruolo di esperti delle varie aree del servizio “Journal Club”, abbiamo voluto in questo numero presentare, per ciascuna delle tematiche, il commento che maggiormente ha suscitato l'attenzione dei lettori tra quelli preparati dai redattori che ci hanno accompagnato in questi ultimi 2 anni e lasciano ora questo compito. Ringraziamo ciascuno di loro per l'impegno con il quale hanno portato a termine il proprio compito ed auguriamo Buon Lavoro ai nuovi redattori.

Ricordiamo ai Lettori che possono trovare i commenti sui canali social della SID: Facebook (www.facebook.com/SocietaItalianadiDiabetologia), Twitter (SID Italia (@Sid_Italia) / Twitter) e LinkedIn ((25) SID - Società Italiana di Diabetologia: Panoramica | LinkedIn). Li invitiamo a condividerli con i loro followers ed amici.

Altri organi bersaglio nella patogenesi del diabete di tipo 2

Prolattina ed aumento del rischio di diabete: evidenze dalla coorte SWIFT- A cura di Alessandro Rizzi

Link al commento: Prolactin and maternal metabolism in women with a recent GDM pregnancy and links to future T2D: the SWIFT study (siditalia.it)

Aspetti molecolari nella patogenesi del diabete tipo 2

La sovraespressione della fosfatasi MKP-2 induce insulino-resistenza e steatosi epatica in soggetti obesi - A cura di Francesco Oriente

Link al commento: Metabolic Impact of MKP-2 Upregulation in Obesity Promotes Insulin Resistance and Fatty Liver Disease (siditalia.it)

Attività fisica

Il primo report dell'OMS sull'inattività fisica - A cura di Livio Luzi e Roberto Codella

Link al commento: Global status report on physical activity 2022 (siditalia.it)

Beta e alfa cellule e ormoni incretinici nel diabete tipo 2

MiR-21 potrebbe essere un nuovo regolatore della secrezione insulinica - A cura di Agnese Filippello

Link al commento: MicroRNA-21 promotes pancreatic β cell function through modulating glucose uptake (siditalia.it)

Il glucagone: due recettori e meccanismi diversi per il potenziamento della secrezione insulinica! - A cura di Lorella Marselli

Link al commento: Intra-islet glucagon confers beta-cell glucose competence for first-phase insulin secretion and favors GLP-1R stimulation by exogenous glucagon (siditalia.it)

Coagulazione, infiammazione e CVD

Canagliflozin out of the box - A cura di Nicoletta Miano e Antonino Di Pino

Link al commento: Cardiovascular and renal outcomes with canagliflozin in patients with peripheral arterial disease: Data from the CANVAS Program and CREDENCE trial (siditalia.it)

Complicanze acute e ipoglicemia

Una panoramica sulle conseguenze delle ipoglicemie ricorrenti nelle persone con diabete - A cura di Paola Lucidi

Link al commento: Remembrance Of Things Past: The Consequences Of Recurrent Hypoglycaemia In Diabetes (siditalia.it)

L'ipoglicemia si fa sentire persino dopo una settimana - A cura di Francesca Porcellati e Michelantonio De Fano

Link al commento: Sustained Pro-Inflammatory Effects Of Hypoglycemia In People With Type 2 Diabetes And In People Without Diabetes (siditalia.it)

CVD nel diabete**“Vecchie” sulfaniluree nel 2022: condanna senza appello - A cura di Benedetta Maria Bonora**

Link al commento: Association Between Specificity of Sulfanylureas to Cardiac Mitochondrial KATP Channels and the Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes (siditalia.it)

Educazione terapeutica**Fiducia e professionalità - A cura di Marina Trento, Valeria Grancini, Emanuela Orsi**

Link al commento: Critical physician behaviors in the formation of a good physician-patient relationship: Concept mapping the perspective of patients with chronic conditions (siditalia.it)

Epidemiologia del diabete e suoi fattori di rischio; costi e modelli assistenziali**Prima, durante... e dopo COVID-19 - A cura di Roberto Miccoli**

Link al commento: Incidence of newly diagnosed diabetes after Covid-19 (siditalia.it)

Genetica del diabete e delle complicanze**Medicina di precisione: A ciascuno il suo trattamento! - A cura di Rosa Di Paola**

Link al commento: A roadmap to achieve pharmacological precision medicine in diabetes (siditalia.it)

Eterogeneità clinica del MODY: questioni di famiglia! - A cura di Serena Pezzilli

Link al commento: A multigenerational study on phenotypic consequences of the most common causal variant of HNF1A-MODY (siditalia.it)

Immunologia e patogenesi del diabete tipo 1**Diabete di tipo 1, microbioma intestinale e molecular mimicry: quando l'innesco è un gioco di mimica - A cura di Alessandra Petrelli e Guido Sebastiani**

Link al commento: A gut microbial peptide and molecular mimicry in the pathogenesis of type 1 diabetes (siditalia.it)

Insulino-resistenza e diabete tipo 2**L'inibizione del complesso DREAM consente la proliferazione di cellule beta pancreatiche umane adulte - A cura di Annalisa Natalicchio e Nicola Marrano**

Link al commento: Disrupting the DREAM complex enables proliferation of adult human pancreatic beta cells (siditalia.it)

Mortalità, tumori e altri tipi di danno d'organo**Rischio di epatocarcinoma in soggetti con steatosi: una buona (si riduce con la metformina) e una cattiva notizia (aumenta se si ha il diabete) - A cura di Agostino Milluzzo**

Link al commento: Effect of diabetes medications and glycemic control on risk of hepatocellular cancer in patients with nonalcoholic fatty liver disease (siditalia.it)

Nefropatia**Un atlante di trascrittoma per studiare la progressione della DKD e la risposta alle terapie - A cura di Stefania Bellini e Federica Barutta**

Link al commento: Mapping the single-cell transcriptomic response of murine diabetic kidney disease to therapies (siditalia.it)

Neuropatia

Svuotamento gastrico, glicemia e incretine: gastroparesi e implicazioni terapeutiche - A cura di Vincenza Spallone

Link al commento: Normal and disordered gastric emptying in diabetes: recent insights into (patho)physiology, management and impact on glycaemic control (siditalia.it)

Nutrizione, Lipidi e Diabete

Il time-restricted eating migliora la glicemia... ma come fa? - A cura di Roberta Lupoli

Link al commento: Three weeks of time-restricted eating improves glucose homeostasis in adults with type 2 diabetes but does not improve insulin sensitivity: a randomised crossover trial (siditalia.it)

Obesità e tessuto adiposo

La famiglia dei GLP-1 RA si amplia - A cura di Sebastio Perrini

Link al commento: Efficacy and Safety of OnceWeekly Efglenatide Monotherapy Versus Placebo in Type 2 Diabetes: The AMPLITUDE-M Randomized Controlled Trial (siditalia.it)

Piede diabetico

Effetti dell'usura delle calzature terapeutiche sul rischio di re-ulcerazione - A cura di Valentina Izzo

Link al commento: Effects of wear and tear of therapeutic footwear in patients remission. A 5-year follow-up study (siditalia.it)

Retinopatia

Cuore non duole ma occhio non vede - A cura di Paolo Fornengo

Link al commento: Progression of retinopathy with glucagon-like peptide-1 receptor agonists with cardiovascular benefits in type 2 diabetes - A systematic review and meta-analysis (siditalia.it)

Trapianti e medicina rigenerativa

Nuove forme di tolleranza per il trapianto di isole piuttosto che guerra immunologica a tutto campo - A cura di Valeria Sordi

Link al commento: FasL microgels induce immune acceptance of islet allografts in nonhuman primates (siditalia.it)

a cura di Carla Greco¹, Massimiliano Cavallo²

¹Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia;

²Medicina interna, Azienda Ospedaliera "Santa Maria" di Terni

Lo screening nella retinopatia diabetica

Diabetic retinopathy screening

Emanuele Fusi^{1,2}, Maria Vittoria Cicinelli^{1,2},
Rosangela Lattanzio², Francesco Bandello^{1,2}

¹Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; ²Dipartimento di Oftalmologia e Scienze della Visione, IRCCS Istituto Scientifico Ospedale San Raffaele, Milano

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2301f>

ABSTRACT

Diabetic retinopathy (DR) is the main ocular complication of diabetes. Among all the causes of blindness, it is the only one whose global prevalence has increased over the past 30 years. DR prevalence is expected to increase in the upcoming years. Therefore, it is essential to establish cost-effective screening programs for early diagnosis of DR, which using new imaging systems, telemedicine and artificial intelligence prevent its evolution to advanced sight-threatening stages.

KEYWORDS

Diabetic retinopathy, screening, telemedicine, artificial intelligence.

INTRODUZIONE

La prevalenza globale del diabete è in continua ed inesorabile crescita: nel 2019 è stata stimata del 9.3% (463 milioni di persone); è previsto che per il 2045 tale numero raggiunga il 10.9% (700 milioni di persone) (1). Contestualmente si sta osservando un aumento della prevalenza delle complicanze micro e macrovascolari del diabete. La retinopatia diabetica (RD) è la più frequente manifestazione a livello oculare, nonché la prima causa di perdita di visione e cecità in età lavorativa nei paesi industrializzati (2).

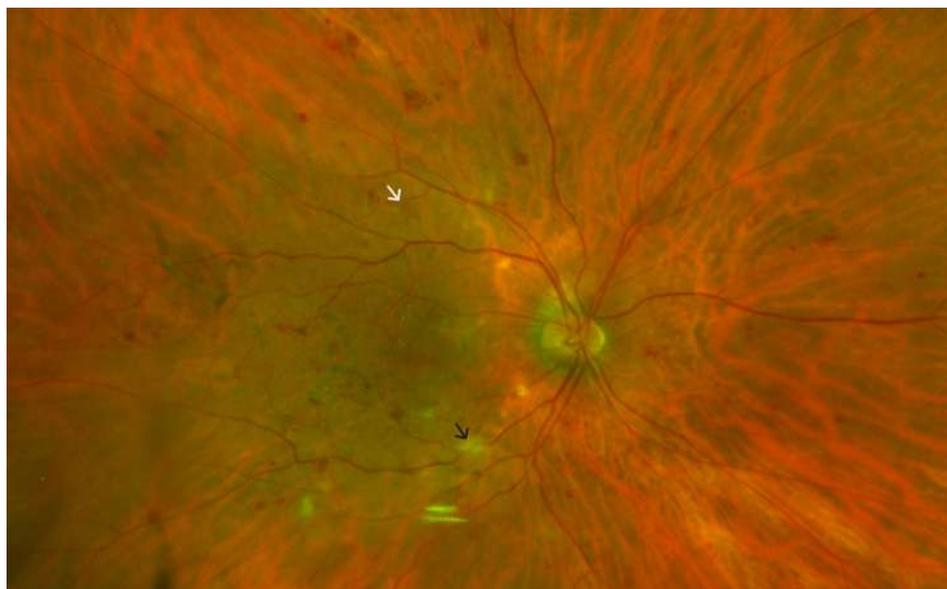
La RD si verifica come conseguenza dell'iperglicemia cronica, la quale genera stress ossidativo a livello delle cellule endoteliali e neuronali retiniche attraverso l'alterazione di molteplici vie molecolari. Tali pathways conducono all'apoptosi delle cellule retiniche e determinano attivazione endoteliale, responsabile a sua volta dell'alterazione dei meccanismi di regolazione del flusso retinico, della rottura della barriera emato-retinica interna e dell'occlusione capillare. Ciò clinicamente comporta da un lato accumulo di liquido intraretinico dovuto all'aumento di permeabilità vascolare (edema maculare), dall'altro formazione di aree di ischemia retinica nella retina centrale (macula) o periferica (3-4).

La RD è classificata in stadi. In assenza di neovasi epiretinici si parla di RD non proliferante, i cui segni clinici più precoci sono microaneurismi ed emorragie retiniche (Fig. 1). Nelle forme più gravi di RD non proliferante si osservano essudati duri, noduli cotonosi, anomalie venose (dilatazione e aumento della tortuosità, duplicazione e restringimenti del calibro), e anomalie microvascolari intraretiniche (IRMA). In caso di severa ipossia retinica, la retina produce

Figura 1 ♦ Imaging ultra-widefield di retinopatia diabetica non proliferante moderata. Si evidenziano essudati duri al polo posteriore ed emorragie retiniche



Figura 2 ♦ Imaging ultra-widefield di retinopatia diabetica proliferante. Si evidenziano neovascolarizzazioni epiretiniche (freccia bianca), noduli cotonosi (freccia nera), emorragie retiniche in tutti i quadranti, anomalie venose lungo le arcate temporali



vascular endothelial growth factor (VEGF), un fattore di crescita endoteliale che porta alla formazione di neovasi epiretinici (RD proliferante) (Fig. 2) (3). Quest'ultimi espongono l'occhio ad un elevatissimo rischio di complicanze quali emorragie retiniche, emorragia vitreale, distacco di retina trazionale e glaucoma neovascolare. Tuttavia, la complicanza più frequente è rappresentata dall'edema maculare diabetico (EMD), il quale può interessare tutte le forme di RD, ed è la prima causa di riduzione dell'acuità visiva nei soggetti con RD (5).

EPIDEMIOLOGIA – PERCHÉ È IMPORTANTE LO SCREENING?

L'impatto sociale della RD è rilevante. Secondo i più recenti dati epidemiologici, la prevalenza globale della RD nei soggetti diabetici era 22.27% nel 2020, per un numero totale di 103.12 milioni di persone (6). Nel 2045 tale numero è previsto salire a 160.5 milioni di persone. Il *Global Burden of Disease Study* ha mostrato come la prevalenza globale della RD sia aumentata del 151% dal 1990 al 2020, con picchi prossimi al 300% in aree come il Sud-est asiatico, l'Asia orientale e l'Oceania. Risulta considerevole come, nello stesso periodo, la prevalenza di cecità da tutte le cause sia diminuita in tutte le regioni del mondo (7).

Ad oggi non esiste una terapia della RD ma solo delle sue complicanze. Il trattamento precoce è efficace nel prevenire la perdita irreversibile della vista. Misure che mirino a identificare precocemente l'insorgenza della RD e delle sue complicanze hanno il maggiore impatto in termini di preservazione della funzione visiva. Pertanto, lo screening della RD è ad oggi lo strumento più efficace per prevenire la cecità legata alla RD. Un ulteriore vantaggio si avrebbe anche in termini di economia sanitaria. Il costo medio annuo delle cure per paziente varia a seconda dello stadio di RD: uno studio di popolazione svedese ha calcolato una spesa di 26€ per la RD non proliferante, 257€ per la RD proliferante o l'EMD, 433€ per la RD proliferante con EMD (8).

SOGGETTI A RISCHIO – A CHI?

Ridurre il carico di malattia della RD risulta estremamente complesso per motivi di natura sanitaria, sociale ed economica. Inoltre, il numero dei soggetti potenzialmente a rischio è molto ampio, essendo costituito da tutti i pazienti diabetici. Dunque, è necessario agire con strategie di prevenzione primaria, secondaria e terziaria.

La prevenzione primaria si applica ai pazienti diabetici senza RD con l'obiettivo di prevenirne o ritardarne l'insorgenza. La riduzione dei fattori di rischio tramite modifiche dello stile di vita e dell'alimentazione e un attento controllo glicometabolico e della pressione arteriosa sono efficaci nel ritardare l'insorgenza di RD.

La prevenzione secondaria mira alla diagnosi precoce della RD, così da prevenire la progressione agli stadi di RD avanzati. A tal fine vengono impiegati screening periodici affiancati sempre al controllo dei fattori di rischio. La prevenzione terziaria prevede l'utilizzo di strategie terapeutiche utili a prevenire la perdita della vista da RD proliferante e EMD (9-10).

L'approccio dell'oftalmologo alla RD è tradizionalmente incentrato sulla prevenzione terziaria, quindi a prevenire la cecità legata alla RD tramite l'utilizzo di laser retinico, iniezioni intravitreali di sostanze anti-VEGF o farmaci steroidei e, qualora necessaria, ricorso alla chirurgia. Questa strategia ha certamente portato alla riduzione della cecità legata a RD, ma esclusivamente in aree ad alto reddito, dove le suddette metodiche sono diffuse e praticabili. Tuttavia, il sempre crescente numero di soggetti diabetici fa sì che tale strategia non possa essere sostenibile né vincente in un futuro prossimo, anche in paesi economicamente avanzati. È necessario pertanto implementare strategie di prevenzione primaria e secondaria, in cui lo screening svolge un ruolo centrale nel permettere che il paziente venga intercettato in stadi precoci di RD, più efficacemente controllabili.

METODI DI SCREENING – COME E QUANDO?

Nel 2018, l'*International Council of Ophthalmology* (ICO) ha pubblicato le linee guida per lo screening, l'invio, il follow-up e il trattamento della RD. Esse indicano come lo screening debba necessariamente prevedere due componenti: un esame della vista e un esame della retina, entrambi adeguati a classificare la malattia in diversi stadi di gravità (Tab. 1) (11). L'obiettivo dello screening è quello di accertare la presenza di RD, classificarla e, a seconda dello stadio individuato, inviare il paziente all'attenzione di uno specialista oftalmologo che possa offrire esami diagnostici di secondo livello e trattamenti.

Tabella 1 ♦ **Classificazione Internazionale della retinopatia diabetica e dell'edema maculare diabetico (11)**

MALATTIA	SEGNI OSSERVABILI
Retinopatia diabetica	
Nn RD	Nessun segno
RD non proliferante lieve	Solo microaneurismi
RD non proliferante moderata	Microaneurismi e altri segni: emorragie retiniche, essudati duri, noduli cotonosi; non associato a segni di RD non proliferante severa
RD non proliferante severa	Qualsiasi fra i seguenti segni e nessun segno di retinopatia proliferativa: più di 20 emorragie intraretiniche in tutti e 4 i quadranti, beading venoso significativo in 2 o più quadranti, IRMA prominente in 1 o più quadranti
RD proliferante	1 o più dei seguenti segni: neovascolarizzazioni, emorragie vitreali/pre-retiniche
Edema maculare diabetico	
Non EDM	Non ispessimento retinico o essudati duri nella macula
EDM lieve	Ispessimento retinico o essudati duri nel polo posteriore ma distanti dal centro della macula
EDM moderato	Ispessimento retinico o essudati duri che si avvicinano al centro della macula, ma non coinvolgono il centro
EDM severo	Ispessimento retinico o essudati duri che coinvolgono il centro della macula

Le metodiche utilizzate possono variare a seconda della disponibilità di risorse ed essere svolte da differenti professionisti sanitari specificamente addestrati. L'esame del visus può comprendere la misurazione della refrazione quando possibile, l'utilizzo di ottotipi standard a distanza di 3 o 4 metri, tabelle per vicino e lontano e l'impiego del foro stenopeico qualora l'acuità visiva risulti ridotta. L'esame della retina, invece, può essere svolto tramite metodiche classiche come l'oftalmoscopia diretta e indiretta o l'utilizzo di biomicroscopia alla lampada a fessura, oppure tramite fotografie del fondo. L'utilizzo di OCT e Fluorangiografia retinica non è raccomandato nell'ambito dello screening della RD, bensì come esami di secondo livello offerti al paziente qualora inviato all'oftalmologo. L'OCT è l'esame più sensibile nella diagnosi di EDM, mentre la fluorangiografia retinica è la miglior metodica per la localizzazione di neovasi epiretinici, microaneurismi e aree di non perfusione retinica (12).

La tecnologia offre oggi una vasta gamma di strumenti idonei all'imaging retinico, che comprende i retinografi tradizionali che acquisiscono immagini dei 30° centrali della retina, i retinografi wide field, e i retinografi ultra-widefield (UWF), capaci di fotografare in un'unica immagine fino a 200° della retina (12). Alcuni strumenti, inoltre, permettono di fotografare la retina anche in assenza di midriasi farmacologica. Storicamente il gold standard per la valutazione della RD era considerata la fotografia dei sette campi centrali nell'*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (seven-field ETDRS) (13); tuttavia, tale metodo risulta oggi dispendioso in termini di tempo e di costi. Un numero inferiore di campi centrali ha dimostrato di garantire un livello di sensibilità non inferiore ai seven-field ETDRS per lo screening della RD (14-15). Un singolo campo UWF a 200° è una metodica eccellente per l'individuazione di lesioni retiniche periferiche; tuttavia, l'elevato costo di tali retinografi ne limita fortemente l'impiego (16).

La possibilità di stadiare la RD tramite fotografie del fondo ha recentemente aperto la strada all'impiego della telemedicina nello screening della RD. La telemedicina permette la raccolta delle immagini sul territorio da parte di diverse figure sanitarie e l'invio delle stesse a centri di riferimento per la lettura da parte dello specialista oftalmologo (20-22).

In Italia, le raccomandazioni riguardanti lo screening della RD sono state pubblicate nel 2015 dalla Società Italiana di Diabetologia (SID), la quale, in linea con le indicazioni internazionali, ha stabilito le seguenti tempistiche:

- i pazienti con diabete di tipo 1 dovrebbero effettuare una prima valutazione del fondo oculare in dilatazione, dopo 5 anni dalla diagnosi del diabete (o alla pubertà);
- i pazienti con diabete di tipo 2 dovrebbero effettuare una prima valutazione del fondo oculare in dilatazione, alla diagnosi di diabete.

La frequenza dei controlli deve essere:

- in assenza di retinopatia, almeno ogni 2 anni;
- in presenza di retinopatia non proliferante lieve ogni 12 mesi;
- in presenza di retinopatia non proliferante moderata, ogni 6-12 mesi;
- in presenza di retinopatia più avanzata, a giudizio dell'oculista.

La gravidanza è un fattore di rischio per lo sviluppo o progressione della RD. Le donne diabetiche che pianificano una gravidanza dovrebbero essere sottoposte a un esame del fondo oculare prima e durante la gravidanza, con un follow-up fino al parto.

PROBLEMATICHE E PROSPETTIVE

Un programma nazionale di screening per la RD nel mondo è stato istituito solamente nel Regno Unito (17), Irlanda (18), Danimarca, e Finlandia (19). Tuttora in Italia non esiste un programma nazionale né un registro nazionale di pazienti con RD. Inoltre, non ci sono dati nazionali sulla cecità legale causata da RD. Si possono annoverare solamente alcune iniziative in ambito regionale o locale.

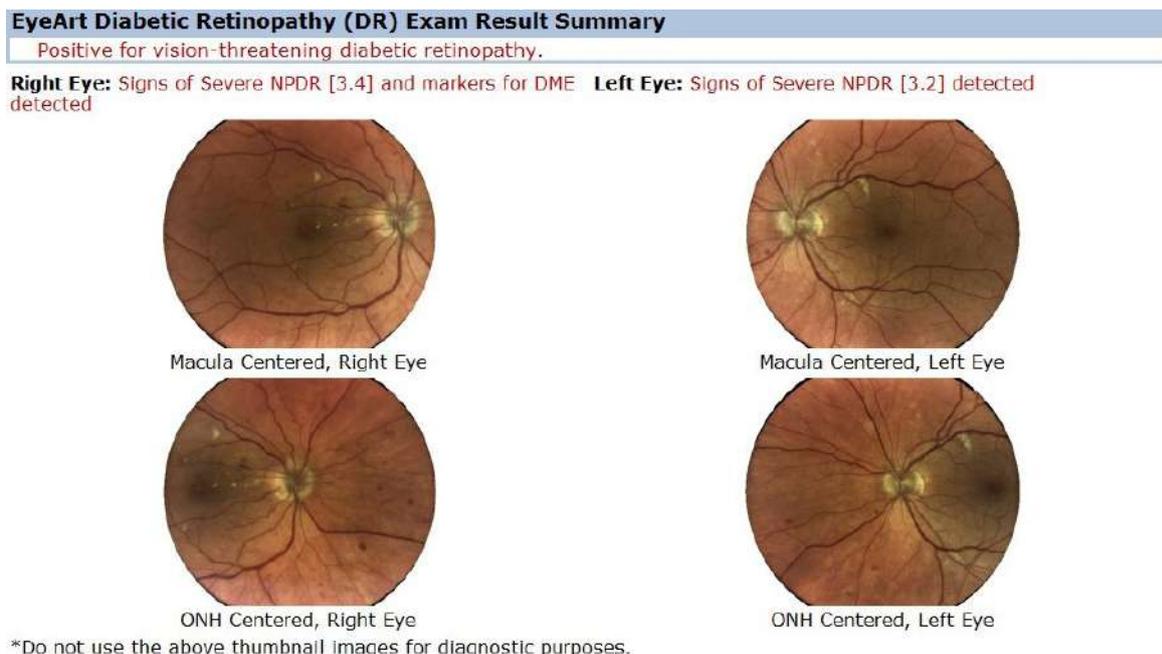
Nel Regno Unito, lo screening nazionale per la RD è stato introdotto nel 2003. Ai partecipanti è stato offerto uno screening annuale basato su una fotografia digitale del fondo a due campi in midriasi. Nel 2016, il tasso di partecipazione al programma era del 82,8% della popolazione diabetica inglese. Come rilevanza socioeconomica, nel Regno Unito la RD non è più la prima causa di cecità in età lavorativa (20-22).

Tuttavia, l'esperienza inglese ha evidenziato problematiche rilevanti: 1) un aumento non sostenibile della popolazione a rischio: durante il programma si è osservato un aumento della popolazione eleggibile del 5% annuo, che rende lo screening non sostenibile in ottica futura; 2) una inefficiente strategia di selezione dei pazienti: una larga parte dei soggetti sottoposti allo screening non mostrava segni di RD ed era a rischio molto basso di perdita della vista; 3) un effetto tetto dell'adesione globale al programma: non si è mai superato il tetto di 85% di adesione; 4) una scarsa adesione all'invio presso centri specialistici (17, 23).

Risolvere anche solo alcune di queste tematiche rappresenterebbe un grosso passo in avanti nella lotta al diabete e alle sue complicanze. Le strategie da implementare sono molteplici:

- Stimolare nel paziente la consapevolezza della malattia già nelle fasi precoci, trasmettendo l'importanza di uno stile di vita salutare e di un buon controllo dei fattori di rischio.
- Aumentare l'adesione ai programmi di screening, diffondendo capillarmente sul territorio la rete di servizi. In questo senso, l'utilizzo della telemedicina potrebbe contribuire in maniera significativa a raggiungere tale scopo, rimanendo entro i parametri di costo-efficacia necessari. Per esempio, è stato studiato l'impiego di fotografie retiniche eseguite con smartphone: tramite specifici adattatori, un telefono cellulare può raccogliere immagini che hanno mostrato avere una sensibilità e specificità molto promettenti confrontate con quelle della retinografia standard. Presenta certamente alcune limitazioni, fra cui una ridotta qualità delle immagini, che la rendono raccomandata solo in setting con basse risorse. In quest'ultimi potrebbe aiutare a raggiungere la grossa quota di popolazione che non ha accesso ai centri di screening (24-25).
- Ridurre il burden dell'interpretazione delle immagini. Un'applicazione tecnologica attualmente in uso in aree ad alto reddito è l'utilizzo di sistemi di intelligenza artificiale che analizzano automaticamente le fotografie retiniche e valutano la presenza e gravità di RD o EMD (Fig. 3). Sistemi automatici di intelligenza artificiale sono già stati approvati e resi disponibili in commercio, tuttavia il loro rapporto di costo-efficacia e, quindi, il loro impiego nell'ambito di un piano di screening è ancora oggetto di studio (26-29).

Figura 2 ♦ Esempio di analisi automatica di fotografie retiniche tramite il software di intelligenza artificiale EyeArt Automated DR Detection System



Notes

A positive result for vision-threatening diabetic retinopathy indicates a high risk for severe non-proliferative DR, proliferative DR, or markers for DME.

Recommended referral to an eye care professional for evaluation, per national guidelines and/or [ICO Guidelines for Diabetic Eye Care \(2017\)](#).

- Stratificare ulteriormente la popolazione eleggibile in base al rischio di perdita della vista, così da prioritizzare l'accesso ai centri di screening. In questo senso, è molto fervida la ricerca di biomarkers di imaging retinico o sistemici capaci di predire la progressione di RD. È recentemente emerso che elevati livelli sierici di Cistatina C avrebbero una correlazione diretta con il rischio di sviluppare stadi di RD con minaccia per la vista (30). L'aggiunta di tale proteina al panel di screening tradizionale aumentava la performance diagnostica dello screening.

CONCLUSIONI

La sensibilizzazione e l'educazione del paziente diabetico sono fondamentali nella prevenzione della cecità legata a RD. La prevalenza globale di RD continuerà a crescere nei prossimi anni e con essa, il carico di malattia e i costi ad esso correlati. In quest'ottica, implementare programmi di screening efficaci, poco costosi e, soprattutto, facilmente accessibili deve essere una priorità. L'adozione di imaging retinici sempre migliori, unita all'utilizzo della telemedicina e di sistemi di analisi automatica potrebbero portare un sensibile progresso nella prevenzione e nella cura dei pazienti diabetici.

BIBLIOGRAFIA

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 157: 107843, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>.
2. Lin KY, Hsih WH, Lin YB, Wen CY, Chang TJ. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Investig* 12(8): 1322-1325, 2020.

3. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 376(9735): 124-136, 2010. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673609621243>.
4. Wang W, Lo A. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci* 20; 19(6): 1816, 2018. <http://www.mdpi.com/1422-0067/19/6/1816>.
5. Bandello F, Battaglia Parodi M, Lanzetta P, Loewenstein A, Massin P, Menchini F, et al. Diabetic Macular Edema, pp. 102-138, 2017. <https://www.karger.com/Article/FullText/455277>.
6. Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology* 128(11): 1580-1591, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.04.027>.
7. Bourne RRA, Steinmetz JD, Saylan M, Mersha AM, Weldemariam AH, Wondmeneh TG, et al. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: The Right to Sight: An analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Heal* 9(2): e144-60, 2021.
8. Heintz E, Wirehn AB, Peebo BB, Rosenqvist U, Levin LÅ. Prevalence and healthcare costs of diabetic retinopathy: A population-based register study in Sweden. *Diabetologia* 53(10): 2147-2154, 210.
9. Wong TY, Sabanayagam C. Strategies to Tackle the Global Burden of Diabetic Retinopathy: From Epidemiology to Artificial Intelligence. *Ophthalmologica* 243(1): 9-20, 2020.
10. Crasto W, Patel V, Davies MJ, Khunti K. Prevention of Microvascular Complications of Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 50(3): 431-55, 2021. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889852921000396>.
11. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 110(9): 1677-1682, 2003.
12. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, Ruamviboonsuk P, Gupta N, Lansingh VC, et al. Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *Ophthalmology* 125(10): 1608-1622, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.04.007>
13. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Design and Baseline Patient Characteristics. *Ophthalmology* 98(5): 741-756, 1991. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642013380099>.
14. Vujosevic S, Benetti E, Massignan F, Pilotto E, Varano M, Cavarzeran F, et al. Screening for Diabetic Retinopathy: 1 and 3 Nonmydriatic 45-degree Digital Fundus Photographs vs 7 Standard Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Fields. *Am J Ophthalmol* 148(1): 111-118, 2009. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939409001536>.
15. Scanlon PH. Comparison of two reference standards in validating two field mydriatic digital photography as a method of screening for diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2003 Oct 1; 87(10): 1258-1263. <https://bjo.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjo.87.10.1258>.
16. Silva PS, Cavallerano JD, Sun JK, Soliman AZ, Aiello LM, Aiello LP. Peripheral Lesions Identified by Mydriatic Ultrawide Field Imaging: Distribution and Potential Impact on Diabetic Retinopathy Severity. *Ophthalmology* 120(12): 2587-2595, 2013. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642013004132>.
17. Scanlon PH. The English National Screening Programme for diabetic retinopathy 2003-2016. *Acta Diabetol* 54(6): 515-525, 2017.
18. Pandey R, Morgan MM, Murphy C, Kavanagh H, Acheson R, Cahill M, et al. Irish National Diabetic RetinaScreen Programme: report on five rounds of retinopathy screening and screen-positive referrals. (INDEAR study report no. 1). *Br J Ophthalmol* 106(3): 409-414, 2022. <https://bjo.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjophthalmol-2020-317508>.
19. Hristova E, Koseva D, Zlatarova Z, Dokova K. Diabetic retinopathy screening and registration in europe—narrative review. *Healthc* 9(6), 2021.
20. Sasso FC, Pafundi PC, Gelso A, Bono V, Costagliola C, Marfella R, et al. Telemedicine for screening diabetic retinopathy: The NO BLIND Italian multicenter study. *Diabetes Metab Res Rev* 35(3): 1-7, 2019.
21. Porta M, Boscia F, Lanzetta P, Mannucci E, Menchini U, Simonelli F. Systematic screening of Retinopathy in Diabetes (REaD project): An Italian implementation campaign. *Eur J Ophthalmol* 27(2): 179-184, 2017.

22. Vujosevic S, Pucci P, Casciano M, Daniele AR, Bini S, Berton M, et al. A decade-long telemedicine screening program for diabetic retinopathy in the north-east of Italy. *J Diabetes Complications* 31(8): 1348-1353, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.04.010>.
23. Vujosevic S, Aldington SJ, Silva P, Hernández C, Scanlon P, Peto T, et al. Screening for diabetic retinopathy: new perspectives and challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8(4): 337-347, 2020.
24. Yusuf AM, Lusoby RC, Mukisa J, Batte C, Nakanjako D, Juliet-Sengeri O. Validity of smartphone-based retinal photography (PEEK-retina) compared to the standard ophthalmic fundus camera in diagnosing diabetic retinopathy in Uganda: A cross-sectional study. *PLoS One* 17(9 September): 1-13, 2022. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0273633>.
25. Wintergerst MWM, Mishra DK, Hartmann L, Shah P, Konana VK, Sagar P, et al. Diabetic Retinopathy Screening Using Smartphone-Based Fundus Imaging in India. *Ophthalmology* 127(11): 1529-1538, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.05.025>.
26. Ipp E, Liljenquist D, Bode B, Shah VN, Silverstein S, Regillo CD, et al. Pivotal Evaluation of an Artificial Intelligence System for Autonomous Detection of Referrable and Vision-Threatening Diabetic Retinopathy. *JAMA Netw Open* 1-13, 2021.
27. Wintergerst MWM, Bejan V, Hartmann V, Schnorrenberg M, Bleckwenn M, Weckbecker K, et al. Telemedical Diabetic Retinopathy Screening in a Primary Care Setting: Quality of Retinal Photographs and Accuracy of Automated Image Analysis. *Ophthalmic Epidemiol* 29(3): 286-295, 2022. <https://doi.org/10.1080/09286586.2021.1939886>.
28. Mokhashi N, Grachevskaya J, Cheng L, Yu D, Lu X, Zhang Y, et al. A Comparison of Artificial Intelligence and Human Diabetic Retinal Image Interpretation in an Urban Health System. *J Diabetes Sci Technol* 16(4): 1003-1007, 2022.
29. Ting DSW, Cheung CYL, Lim G, Tan GSW, Quang ND, Gan A, et al. Development and validation of a deep learning system for diabetic retinopathy and related eye diseases using retinal images from multiethnic populations with diabetes. *JAMA* 318(22): 2211-2223, 2017.
30. Gurudas S, Frudd K, Maheshwari JJ, Revathy YR, Sivaprasad S, Ramanathan SM, et al. Multicenter Evaluation of Diagnostic Circulating Biomarkers to Detect Sight-Threatening Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2022 Jun 1; 140(6): 587. <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/2791892>.

a cura di Giuseppe Defeudis

Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma

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
◆ Atypical progeroid syndrome with familial partial lipodystrophy due to a missense c.1045 C > T (p.Arg349Trp) in heterozygous LMNA mutation and type 2 diabetes mellitus

Benedetta Russo^{1,2}, Ilaria Malandrucchio³, Marika Menduni^{1,2}, Andrea Mari⁴, Caterina Pelosini⁵, Francesco Brancati^{6,7}, Maria Rosaria D'Apice⁸, Fabiana Picconi¹, Simona Frontoni^{1,2}

¹Unità di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina-Gemelli Isola, Roma; ²Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata, Roma; ³UOSD Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Ospedale F. Spaziani, ASL Frosinone; ⁴Istituto di Neuroscienze, CNR, Padova; ⁵Laboratorio di Chimica e Endocrinologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa; ⁶Dipartimento di Medicina clinica, sanità pubblica, scienze della vita e dell'ambiente, Università degli Studi dell'Aquila, L'Aquila; ⁷IRCCS San Raffaele, Roma; ⁸Laboratorio di Genetica Medica, Policlinico Tor Vergata, Roma

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia23019>**ABSTRACT**

Familial partial lipodystrophy (FPLD) associated with LMNA gene mutations is a rare form of lipodystrophy disorder characterized by partial absence of subcutaneous adipose tissue and predisposition to develop metabolic complications related to insulin-resistance including type 2 diabetes mellitus (T2D). Recently, this peculiar phenotype has been associated to atypical progeroid syndrome (APS). We present a case of 31-year-old woman with progeria features, partial lipodystrophy, type 2 diabetes mellitus (T2D), hypertriglyceridemia and hepatic steatosis. The baseline insulin sensitivity and secretion assessment showed strong insulin-resistance with hyperglycemia and elevated insulin secretion. Genetic analysis revealed a missense heterozygous LMNA mutation c.1045 C > T (p. Arg349Trp) that established APS diagnosis with FPLD, so far studied and described in only 10 patients worldwide. The patient was initially treated with metformin, fenofibrate, omega-3 and low carb and low fat diet with optimal results on metabolic control related to glycemic and lipid profile; later, liraglutide

(Glucagon-Like Peptide-1 analog, GLP-1) therapy was added. During the 6 month follow-up the anthropometric parameters improved, in particular a significant improvement in body composition with redistribution of fat mass and a reduction of visceral fat and liver volume were observed. The improvements obtained were consolidated and maintained in the following years. However, with disease progression, focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) and peripheral neuropathy developed.

This case highlights the clinical and metabolic characteristics of this rare form of lipodystrophy and proposes an innovative therapeutic approach to manage the disease.

KEYWORDS

Familial Partial Lipodystrophy, Atypical Progeroid Syndrome, Type 2 Diabetes Mellitus, Hypertriglyceridemia, Liraglutide, Focal Segmental Glomerulosclerosis.

INTRODUZIONE

Le lipodistrofie sono un gruppo eterogeneo di disordini caratterizzati da perdita generalizzata o parziale del tessuto adiposo sottocutaneo e predisposizione a sviluppare complicanze metaboliche legate all'insulino-resistenza come il diabete mellito di tipo 2 (DMT2) (1-2).

La lipodistrofia parziale familiare (FPLD) è una forma rara di lipodistrofia caratterizzata dalla perdita selettiva del tessuto adiposo sottocutaneo localizzato tipicamente a livello degli arti superiori e inferiori, facendo apparire prominente la muscolatura, e perdita variabile a livello dell'addome anteriore e del torace. Tuttavia, il grasso sottocutaneo può accumularsi in altre regioni del corpo, come il viso, il collo e l'addome, in particolare nelle donne (1-3).

La maggior parte delle FPLD è associata a mutazioni del gene *LMNA* che si trova sul cromosoma 1q21-22. Il gene *LMNA* codifica per le lamine di tipo A e C, isoforme proteiche che contribuiscono al mantenimento della struttura e della funzione nucleare. La maggior parte delle mutazioni del gene *LMNA* sono presenti in eterozigosi e inducono ad una differenziazione difettosa degli adipociti con conseguente morte prematura (4). La forma più frequente di laminopatie associata a lipodistrofia parziale è la FPLD di tipo 2 o Dunnigan (FPLD2). Tuttavia, di recente sono state descritte mutazioni del gene *LMNA* associate a FPLD non Dunnigan che possono causare malattie cardiache o invecchiamento precoce e accelerato come la sindrome di progeria atipica (APS) (5-6). L'APS è un gruppo eterogeneo di malattie rare caratterizzate da perdita di grasso variabile (parziale o generalizzata), invecchiamento precoce e accelerato, alterazioni metaboliche e comorbidità che interessano ossa, muscoli scheletrici, nervi periferici e cuore (7).

Tra i pazienti con APS, quelli che presentano la mutazione missenso c.1045 C > T, p. (Arg349Trp) in eterozigosi del gene *LMNA* presentano un fenotipo molto particolare e ricorrente con caratteristiche cliniche di lipodistrofia parziale. I pazienti con questa mutazione hanno caratteristiche progeroidi che includono ingrigimento precoce dei capelli, naso a becco, ipoplasia mandibolare, voce acuta, bassa statura, labbra sottili, atrofia cutanea e alopecia. Inoltre, potrebbero avere micrognazia, acanthosis nigricans, scoliosi, miopatia e ipoacusia neurosensoriale. È stato riportato che alterazioni metaboliche tra cui DMT2,

ipertrigliceridemia e steatosi epatica sono altamente prevalenti in questi pazienti (6-7). Inoltre, questa malattia è ricorrentemente associata a cardiomiopatia e in rari casi a glomerulosclerosi focale segmentale (FSGS) (8).

In questo articolo, presentiamo un caso clinico di una paziente con APS e lipodistrofia parziale associata a mutazione missenso c.1045 C > T (p.R349W) in eterozigosi del gene *LMNA* e proponiamo un approccio terapeutico innovativo per la gestione di questa rara malattia. Finora, questa mutazione è stata studiata e descritta in soli 10 pazienti in tutto il mondo.

CASO CLINICO

Nel marzo 2018, una donna di 31 anni giunge presso il day hospital (DH) di Endocrinologia, Diabete e Metabolismo dell'Ospedale S. Giovanni Calibita Fatebenefratelli di Roma, inviata dal medico di medicina generale per sospetto morbo di Cushing. La paziente riferiva di essere affetta da ipertrigliceridemia, sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) e progressiva perdita dell'udito bilaterale precedentemente indagata senza individuare la causa. La paziente era in terapia con l'estroprogestinico a impianto sottocutaneo, tuttavia risultava in amenorrea primaria. Riferiva, inoltre, familiarità per patologie della tiroide (sorella con tiroidite di Hashimoto) e per DMT2 (nonni materni).

Decorso clinico. *Al primo accesso di DH la paziente pesava 56 kg, era alta 155 cm e presentava un indice di massa corporea (BMI) pari a 24.1 kg/m², una circonferenza vita (CV) di 80.5 cm e una pressione arteriosa di 110/60 mmHg. All'esame obiettivo (Fig. 1), si osservava la mancanza di tessuto adiposo sottocutaneo al livello degli arti inferiori e della regione glutea dove la muscolatura appariva prominente; mentre l'accumulo di grasso veniva osservato al livello dell'addome.*

La paziente presentava una faccia a forma triangolare simile a un uccello con un piccolo mento e un naso a becco, labbra sottili, micrognazia, capelli grigi, lieve acanthosis nigricans nella regione ascellare e inguinale e seno di dimensioni ridotte per assenza di tessuto adiposo. La paziente è stata sottoposta a curva da carico orale di glucosio 75 gr (Oral Glucose Tolerance Test, OGTT) che ha rivelato la presenza di DMT2 con una marcata iperinsulinemia (Tab. 1A). La risposta all'OGTT è stata studiata attraverso modelli matematici al fine di valutare la secrezione e sensibilità insulinica (9-10). A differenza della risposta di un paziente diabetico, la secrezione insulinica della paziente risultava marcatamente aumentata rispetto a una popolazione di

Figura 1 ◆ Paziente con sindrome progeroide atipica e lipodistrofia parziale familiare

soggetti non diabetici di riferimento (11). In particolare, la secrezione insulinica a digiuno (fasting insulin secretion), la secrezione insulinica totale dopo le prime 2 ore dell'OGTT (total insulin secretion over 2 h) e la secrezione precoce di insulina (rappresentata dal parametro indicato come rate sensitivity), erano 3-4 volte superiori rispetto ai valori di riferimento (Tab. 1B). La glucose sensitivity, cioè la pendenza del rapporto tra la secrezione insulinica e la concentrazione di glucosio, che appare marcatamente ridotta nei pazienti diabetici (12), risultava nella norma. Al contrario, la sensibilità insulinica, calcolata come indice 2h-OGIS (11), era fortemente ridotta, anche al di sotto dei valori osservati nei pazienti obesi (13-14) (Tab. 1B). Sono state inoltre seguite indagini di laboratorio:

- gli esami ematochimici riportavano valori elevati di trigliceridi (682 mg/dl, v.n. <150 mg/dl), aumentati livelli di transaminasi alanina amino transferasi (ALT o GPT) (78 U/L, v.n. <35 U/L), transaminasi aspartato amino transferasi (AST o GOT) (61 U/L, v.n. <35 U/L), gamma glutamil transferasi (gGT) (55 U/L, v.n. <38 U/L), creatina chinasi (CK) (183 U/L, v.n. <145 U/L) e aldolasi (9.5 U/L, v.n. <7.6 U/L), ridotti livelli di adiponectina (0.99 mg/ml, v.n. 4-19.4 mg/ml) e normali livelli di leptina. I livelli elevati di CK e aldolasi e la debolezza muscolare riferiti dalla paziente suggerivano una condizione di miopatia. L'emoglobina glicata A_{1c} (HbA_{1c}) rilevata evidenziava un buon controllo glicemico (6.7%). Gli esami ormonali relativi alla funzionalità della tiroide, dell'ipofisi, del surrene e dell'apparato riproduttivo non hanno riportato alterazioni.
- La raccolta delle urine ha mostrato proteinuria (92.90 mg/dl, v.n. <15 mg/dl) e microalbuminuria (59 mg/g, v.n. <30 mg/g) con una normale velocità di filtrazione glomerulare (eGFR). La paziente

presentava un'infezione delle vie urinarie, pertanto abbiamo deciso con il nefrologo di non iniziare la terapia con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e di rivalutare le condizioni della paziente dopo la risoluzione dell'infezione urinaria.

Durante i successivi accessi di DH sono stati eseguiti gli esami strumentali:

- l'ecografia addominale superiore ha riportato una condizione di steatosi epatica con epatomegalia, in linea con i livelli elevati di transaminasi; è stata inoltre evidenziata una singola formazione cistica di 5 cm di origine ovarica presente esternamente all'ovaio sinistro.
- La densitometria ossea a raggi X (DEXA) riportava una massa grassa totale pari al 28.4% del peso corporeo con una predominanza a livello del tronco, e una ridotta densità minerale ossea (Bone Mineral Density, BMD) al collo del femore (T-score -2.2, punteggio Z-score -2.1).
- I test neurologici non hanno mostrato segni e sintomi di neuropatia diabetica autonoma o periferica.
- Dall'elettrocardiogramma e dall'Holter cardiaco delle 24 ore non sono state riscontrate anomalie.
- Il fondo dell'occhio non ha riportato alterazioni.

Gli esiti clinici e di laboratorio descritti suggerivano una FPLD con caratteristiche progeroidi (6-7). Pertanto è stata effettuata l'analisi genetica mediante sequenziamento Sanger che ha evidenziato la presenza di una mutazione missenso c.1045 C > T, p. (Arg349Trp) in eterozigosi del gene LMNA che ci ha permesso di stabilire la diagnosi di APS con caratteristiche cliniche di lipodistrofia parziale. Inoltre, l'analisi genetica è stata eseguita anche per i genitori della paziente con esito negativo.

Tabella 1 ♦ **Curva da carico orale di glucosio 75 gr**

A. Livelli plasmatici di glucosio, insulina e c-peptide ai tempi 0, 30, 60, 120, 180 e 240 min

TEMPO (MIN)	0	30	60	120	180	240
Glucosio (mg/dl)	108	201	175	263	324	293
Insulina (mUI/mL)	76.3	207.2	259	576	565	754
C-Peptide (ng/ml)	9.7	16	16	27	27	29

B. Valutazione della secrezione e sensibilità insulinica

PARAMETRO	VALORE PAZIENTE	RIFERIMENTO ¹
Fasting insulin secretion (pmol min ⁻¹ m ⁻²)	476	106 (40)
Total insulin secretion over 2 h (nmol m ⁻²)	144	52 (18)
Rate sensitivity (pmol m ⁻² mmol ⁻¹ L)	3508	921 (699)
Glucose sensitivity (pmol min ⁻¹ m ⁻² mmol ⁻¹ L)	81	113 (55)
OGIS (mL min ⁻¹ m ⁻²)	171	381 (59)

¹ Valori medi (DS) in una coorte non diabetica di oltre 2100 soggetti (da Koivula 2019).

Tabella 2 ♦ **Controllo glicemico, parametri antropometrici, composizione corporea e distribuzione della massa grassa alla diagnosi e dopo 6 mesi di terapia con liraglutide**

TEMPO	BASALE	6 MESI
Emoglobina glicata A1c (HbA1c %)	6.7	5.2
Peso (kg)	56	52
BMI (kg/m ²)	23.3	21.6
Circonferenza vita (cm)	80.5	73.5
Massa grassa totale (kg)	15.7	12.1
Grasso tronco (kg)	8.0	5.7
Grasso tronco/grasso arti inferiori	1.3	1.0
% grasso tronco/% grasso gambe	3	2.5

La paziente è stata inizialmente trattata con metformina (850 mg 3 volte al giorno), fenofibrato (145 mg al giorno), omega-3 (1000 mg 3 volte al giorno) e dieta a basso contenuto di carboidrati e di grassi, con ottimi risultati sul compenso metabolico in termini di controllo glicemico (HbA1c da 6.7% a 5.6%) e profilo lipidico (trigliceridi da 682 mg/dl a 135 mg/dl) dopo 3 mesi dalla diagnosi. Inoltre i livelli di transaminasi, aldolasi e CK erano rientrati a target e la condizione di proteinuria e microalbuminuria risultava leggermente migliorata.

Successivamente, al fine di esplorare la possibilità di poter trarre beneficio dagli effetti extraglicemici dell'analogo del Glucagon-Like

Peptide-1 (GLP-1) è stata aggiunta la terapia con liraglutide (1.8 mg al giorno somministrati per via sottocutanea).

Dopo 6 mesi di terapia con liraglutide, la paziente presentava un compenso glicemico ottimale e i parametri antropometrici risultavano migliorati, in particolare è stato osservato un miglioramento significativo della composizione corporea con una ridistribuzione della massa grassa e una riduzione del grasso viscerale (Tab. 2). Inoltre è stata osservata una sensibile riduzione del volume epatico.

Le condizioni della paziente sono rimaste stabili per un anno. Dopo la risoluzione dell'infezione delle vie urinarie, si osservavano ancora

proteinuria e microalbuminuria, pertanto è stata aggiunta la terapia con ACE-inibitore. Nei due anni di follow-up successivi la paziente ha continuato a mostrare un controllo glicemico ottimale, tuttavia sono stati riscontrati valori di trigliceridi aumentati (263 mg/dl e 385 mg/dl), e a seguito dell'insorgenza di una marcata macroalbuminuria (rapporto microalbuminuria/creatininuria 2480 mg/g) e proteinuria (228.20 mg/dl) è stata eseguita una biopsia renale che ha evidenziato una condizione di FSGS, tuttavia il eGFR risultava nella norma. Inoltre, il fattore di crescita dei fibroblasti 23 (FGF-23), marker della funzionalità renale, è risultato normale rispetto ai valori di riferimento (45.7 ng/L, v.n. 23.2-95.4 ng/L). I test neurologici ripetuti hanno mostrato segni e sintomi correlati alla polineuropatia periferica sensitivo motoria: il valore della sensibilità vibratoria sul dorso dell'alluce destro era 20.5 (v.n. <11.6), il valore della sensibilità vibratoria sul dorso dell'alluce sinistro era 22 (v.n. <10.4); i riflessi achillei risultavano assenti; il DNI (Diabetic Neuropahty Index) era 5 (v.n. <2); l'MNSI (Michigan Neuropathy Screening) era 7 (v.n. <1); il DN4 (Douleur neuropathique) era 5 (v.n. <3).

Durante tutto il follow-up la paziente è stata regolarmente sottoposta a controlli cardiologici.

DISCUSSIONE

Sono state descritte le caratteristiche cliniche e il follow-up a breve e lungo termine di una paziente con APS e lipodistrofia parziale associata a mutazione missenso c.1045 C > T (p.R349W) in eterozigosi del gene *LMNA*, ed è stato illustrato un approccio terapeutico ottimale per la gestione della malattia.

La paziente mostrava caratteristiche progeroidi come l'ingrignimento precoce dei capelli, l'ipoplasia mandibolare e il naso a becco. Ulteriori caratteristiche includevano acanthosis nigricans, micrognazia, miopia, anomalie scheletriche e ipoacusia neurosensoriale le quali rappresentano le principali caratteristiche patologiche associate all'APS (6). Al contrario, la paziente non mostrava alcuna alterazione cardiovascolare frequentemente riportata in associazione a questa mutazione (7). La presenza di lipodistrofia parziale era caratterizzata dall'assenza di tessuto adiposo sottocutaneo, principalmente al livello degli arti inferiori, dall'accumulo di grasso al livello dell'addome e da ridotti livelli di adiponectina. In linea con queste caratteristiche, la paziente presentava alterazioni metaboliche che includevano il DMT2, l'ipertrigliceridemia e la steatosi epatica, presenti nel 75% dei pazienti con lipodistrofia parziale e

progeria (7). A differenza della classica fisiopatogenesi del DMT2 che prevede la coesistenza dell'insulino-resistenza e del deficit di secrezione insulinica all'esordio del DMT2, nel modello descritto si osservava una forte insulino-resistenza che ha determinato l'insorgenza del DMT2 nonostante sia rimasta preservata la funzione β -cellulare (15).

La lipodistrofia è una malattia che risulta ad oggi ancora difficile da gestire. La terapia con i fibrati, in particolare il fenofibrato permette di trattare la condizione di ipertrigliceridemia (16). Per quanto riguarda il DMT2, non esistono linee guida specifiche per i pazienti con lipodistrofia; tuttavia i dati presenti in letteratura riportano risultati moderati associati al trattamento con metformina in pazienti con lipodistrofia (17). È stato dimostrato che gli analoghi del GLP-1 aumentano la sensibilità insulinica al livello del muscolo, fegato e tessuto adiposo (18). Secondo alcuni studi, questi farmaci sembrerebbero influenzare in modo significativo la distribuzione del grasso; è stato dimostrato che un ciclo di trattamento con gli analoghi del GLP-1, anche se breve, si traduce in una significativa riduzione dei depositi di grasso viscerale nei pazienti con DMT2 (19). Nel caso descritto, la paziente è stata trattata con fenofibrato, metformina e liraglutide, e dopo un breve ciclo di trattamento sono stati osservati miglioramenti dei parametri metabolici e antropometrici, della composizione corporea con una redistribuzione della massa grassa e una riduzione del grasso viscerale e del volume epatico. I miglioramenti ottenuti sono stati consolidati e mantenuti negli anni successivi; tuttavia, la progressione della malattia ha portato, successivamente, al peggioramento del profilo lipidico e allo sviluppo della glomerulosclerosi focale segmentale (FSGS) e della neuropatia periferica.

Sebbene più organi siano interessati dalle mutazioni del gene *LMNA*, l'associazione con la malattia renale è molto rara nei pazienti con lipodistrofia parziale (8). Tuttavia è stato riportato che la mutazione del gene *LMNA* possa portare ad un'aumentata produzione del fattore di crescita *Transforming Growth Factor Beta 1* (TGF β 1) da parte dei podociti, promuovendo la glomerulosclerosi nei pazienti con lipodistrofia parziale (20). Nonostante il danno renale, la paziente aveva una normale filtrazione glomerulare e i livelli di FGF-23 risultavano nella norma.

Le condizioni dei nervi periferici osservate nei due anni di follow-up successivi non risulterebbero originare da

una neuropatia diabetica in quanto la paziente durante i tre anni ha sempre mantenuto un controllo glicemico ottimale. In letteratura, le alterazioni dei nervi periferici in pazienti con lipodistrofia vengono descritte come possibili comorbidità associate alla mutazione del gene LMNA (6). Inoltre, è stato riportato che livelli elevati di trigliceridi sono correlati alla progressione della neuropatia nei pazienti diabetici (21), pertanto il peggioramento del profilo lipidico può aver contribuito allo sviluppo della neuropatia periferica.

CONCLUSIONE

Al meglio delle nostre conoscenze, questa è la prima volta che viene descritto un modello di diabete *in vivo* caratterizzato solo da insulino-resistenza senza deficit di secrezione insulinica. Tale osservazione, effettuata su un modello così peculiare, apre interessanti riflessioni sul rapporto tra sensibilità e secrezione insulinica nell'insorgenza della patologia diabetica.

Il trattamento con liraglutide in associazione con metformina e fenofibrato ha mostrato un miglioramento significativo nella gestione della malattia del caso clinico descritto. Al meglio delle nostre conoscenze, i dati esistenti in letteratura riportano due casi di pazienti con lipodistrofia parziale che sono stati trattati con terapia con liraglutide al fine di ottenere un buon controllo glicemico (22). Nel nostro caso, l'uso di liraglutide non solo ha consentito un ulteriore miglioramento del controllo glicemico ma ha anche favorito la riduzione del grasso viscerale e del volume epatico. Proponiamo quindi il trattamento con liraglutide, in associazione con metformina e fenofibrato, come approccio terapeutico innovativo per gestire in maniera ottimale i pazienti con questa rara forma di lipodistrofia.

BIBLIOGRAFIA

1. Garg A. Lipodystrophies. *Am J Med* 108: 143-152, 2000.
2. Hussain I. Lipodystrophy Syndromes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 45: 783-797, 2016.
3. Peters JM, Barnes R, Bennett L, Bowcock AM, Garg A. Localization of the gene for familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety) to chromosome 1q2122. *Nat Genet* 18: 292-295, 1998.
4. Hegele RA, Cao H, Anderson CM, Hramiak IM. Heterogeneity of nuclear lamin A mutations in Dunnigan-type

- familial partial lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 3431-3435, 2000.
5. Eldin AJ, Akinci B, da Rocha AM, Meral R, Simsir IY, Adiyaman SC et al. Cardiac phenotype in familial partial lipodystrophy. *Clin Endocrinol* 94: 1043-1053, 2021.
6. Magno S, Ceccarini G, Pelosini C, Ferrari F, Prodham F, Gilio D, et al. Atypical Progeroid Syndrome and Partial Lipodystrophy Due to LMNA Gene p.R349W Mutation. *J Endocr Soc* 4: bvaa108, 2020.
7. Hussain I, Jin RR, Baum HBA, Greenfield JR, Devery S, Xing C, et al. Multisystem Progeroid Syndrome With Lipodystrophy, Cardiomyopathy, and Nephropathy Due to an LMNA p.R349W Variant *J Endocr Soc* 4: 10, 2020.
8. Thong KM, Xu Y, Cook J, Takou A, Wagner B, Kawar B, Ong AC. Cosegregation of focal segmental glomerulosclerosis in a family with familial partial lipodystrophy due to a mutation in LMNA. *Nephron Clin Pract* 124: 31-37, 2013.
9. Mari A, Pacini G, Murphy E, Ludvik B, Nolan JJ. A model-based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test. *Diab Care* 24: 539-548, 2021.
10. Mari A, Tura A, Gastaldelli A, Ferrannini E. Assessing insulin secretion by modeling in multiple-meal tests: role of potentiation. *Diabetes* 5: S221-S226, 2002.
11. Koivula RW, Forgie IM, Kurbasic A, Vinuela A, Heggie A. Discovery of biomarkers for glycaemic deterioration before and after the onset of type 2 diabetes: descriptive characteristics of the epidemiological studies within the IMI DIRECT Consortium. *Diabetologia* 62: 1601-1615, 2019.
12. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, DeFronzo RA. beta-Cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 493-500, 2005.
13. Mari A, Manco M, Guidone C, Nanni G, Castagneto M, Mingrone G, Ferrannini E. Restoration of normal glucose tolerance in severely obese patients after bilio-pancreatic diversion: role of insulin sensitivity and beta cell function. *Diabetologia* 49: 2136-2143, 2006.
14. Nannipieri M, Mari A, Anselmino M, Baldi S, Barsotti E, Guarino D, Camastra S, Bellini R, Berta RD, Ferrannini E. The role of beta-cell function and insulin sensitivity in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 96: E1372-1379, 2011.

15. Cersosimo E, Triplitt C, Mandarino LJ, DeFronzo RA, De Groot LJ, Chrousos G, et al. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endotext*, 2015.
16. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Tsiaousi E. The role of adiponectin in the pathogenesis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes. Obes Metab* 12: 365-383, 2010.
17. Polyzos SA, Mantzoros CS. Lipodystrophy: Time for a global registry and randomized clinical trials to assess efficacy, safety and cost-effectiveness of established and novel medications. *Metabolism* 72: A4-A10, 2012.
18. Jinnouchi H, Sugiyama S, Yoshida A, Hieshima K, Kurinami N, Suzuki T, Miyamoto F, Kajiwara K, Matsui K, Jinnouchi T. Liraglutide, a Glucagon-Like Peptide-1 Analog, Increased Insulin Sensitivity Assessed by Hyperinsulinemic-Euglycemic Clamp Examination in Patients with Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res* 2015: 706416, 2015.
19. Morano S, Romagnoli E, Filardi T, Nieddu L, Mandosi E, Fallarino M, Turinese I, Dagostino MP, Lenzi A, Carnevale V. Short-term effects of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists on fat distribution in patients with type 2 diabetes mellitus: an ultrasonography study. *Acta Diabetol* 52: 727-732, 2015.
20. Jacob KN, Garg A. Laminopathies: multisystem dystrophy syndromes. *Mol Genet Metab* 87: 289-302, 2006.
21. Wiggan TD, Sullivan KA, Pop-Busui R, Amato A, Sima AA, Feldman EL. Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. *Diabetes* 58: 1634-1640, 2009.
22. Oliveira J, Lau E, Carvalho D, & Freitas P. Glucagon-like peptide-1 analogues - an efficient therapeutic option for the severe insulin resistance of lipodystrophic syndromes: two case reports. *Journal of medical case reports* 11: 12, 2017.