

TRATTAMENTO DEL PAZIENTE CON PRE-DIABETE: PRO E CONTRO

P. Brunetti

**Dipartimento di Medicina Interna,
Università degli Studi di Perugia.**

La diffusione del diabete a livello globale, con il suo carico di complicanze croniche, cardiovascolari, renali, oculari e neurologiche, rappresenta una seria minaccia per la salute pubblica ed un peso economico non indifferente per il sistema sanitario di ogni Paese. Dal 1980 ad oggi la prevalenza del diabete nel mondo è aumentata di ben 10 volte fino al valore attuale di 285 milioni e si calcola che, se l'incremento prosegue con questo ritmo, nel 2030 vi saranno 438 milioni di diabetici ed un numero ancora maggiore di soggetti con pre-diabete, cosicché circa un miliardo di soggetti saranno portatori di una forma più o meno grave di disordine del metabolismo del glucosio. Da qui l'urgente necessità di un intervento che ponga un argine alla diffusione epidemica del diabete prevenendone l'insorgenza a partire dalle sue fasi più precoci e cioè dal pre-diabete.

Definizione ed epidemiologia del pre-diabete

La definizione attuale di diabete è quella stabilita nel 1997 dal "Comitato di Esperti sulla Diagnosi e Classificazione del Diabete Mellito" ¹, accettata l'anno successivo anche dalla WHO ². Si definisce diabete ogni condizione caratterizzata da valori di glicemia misurata a digiuno nel plasma venoso ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/L) o da valori di glicemia, 2 ore dopo un carico di glucosio di 75 g, ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) (tab. I). La scelta di questi valori si fonda sull'osservazione derivata da alcuni studi epidemiologici, secondo i quali è proprio in concomitanza con questi valori che si instaurano, nel corso del tempo, le complicanze croniche della malattia e, in particolare, la retinopatia diabetica ³.

Allo stesso "Comitato di Esperti" si deve la definizione di due stati intermedi di abnorme regolazione del glucosio, la IFG (Impaired Fasting Glucose)

Tabella I - Classificazione degli stati di tolleranza al glucosio⁹.

Stato	Glicemia a digiuno mg/dL	Glicemia 2 ore dopo OGTT ¹ mg/dL
IFG ²	100-125	<200
IFG isolata	100-125	<140
IGT ³	<126	140-199
IGT isolata	<100	140-199
IFG/IGT combinate	100-125	140-199
NGT ⁴	<100	<140

1. OGTT: Oral Glucose Tolerance Test (75 g); 2. IFG: Impaired Fasting Glucose; 3. IGT: Impaired Glucose Tolerance; 4. Normal Glucose Tolerance.

e la IGT (Impaired Glucose Tolerance). La IFG è stata inizialmente definita da valori glicemici compresi fra 110 e 125 mg/dL (6.1-6.9 mmol/L), mentre alla IGT competono valori di glicemia due ore dopo carico di glucosio compresi fra 140 e 199 mg/dL (7.8-11.1 mmol/L). Un'ulteriore revisione compiuta dallo stesso "Comitato" nel 2003 ha abbassato ulteriormente il limite inferiore della IFG a 100 mg/dL (5.6 mmol/L) per far coincidere il rischio di sviluppare il diabete della popolazione con IFG e IGT⁴ (tab. I).

Nel 2010, un nuovo criterio è venuto ad aggiungersi a quelli fondati sulla valutazione della glicemia. Secondo l'American Diabetes Association, anche un valore di emoglobina glicata (HbA1c) $\geq 6.5\%$ è indicativo di una condizione di diabete^{5,6}, in accordo con l'osservazione secondo cui la prevalenza della retinopatia aumenta in concomitanza di valori di HbA1c compresi fra 6 e 7% ed in parallelo con i valori di glicemia definiti per la IFG e la IGT. Anche seguendo questo criterio diagnostico si configura una condizione intermedia fra diabete e normalità (pre-diabete) corrispondente a valori di HbA1c compresi fra 5.7 e 6.4%⁶.

L'impiego della HbA1c nella diagnosi di diabete e pre-diabete, pur presentando alcuni vantaggi rispetto al dosaggio della HbA1c, quali una maggiore riproducibilità di reperti e l'indipendenza dalla condizione di digiuno, ha tuttavia alcune limitazioni dovute alla possibile presenza di emoglobinopatie, anemie emolitiche, cirrosi epatica, insufficienza renale, carenza di ferro, perdita acuta o cronica di sangue o di una predisposizione genetica ad una maggiore glicazione proteica, condizioni tutte che possono falsare il dosaggio della HbA1c⁷. In effetti, con l'adozione di questo criterio è stata rilevata una minore prevalenza di diabete e di pre-diabete rispetto a quella derivata dal dosaggio della glicemia⁸.

Il pre-diabete, comunque inteso, più che un'entità clinica autonoma, deve essere considerato come uno stadio convenzionale che si colloca lungo un continuum che contrassegna la storia naturale del diabete e che, pertanto, costituisce un fattore di rischio che lascia presagire la futura comparsa della malattia conclamata e delle complicanze microvascolari e cardiovascolari che ne caratterizzano il decorso.

Dalla "International Diabetes Federation" (IDF) desumiamo le dimensioni del fenomeno pre-diabete. Si calcola che, a livello mondiale, vi siano circa

344 milioni di soggetti con IGT, e che nel 2030 questa cifra salirà a 472 milioni con una prevalenza, nella popolazione di età compresa fra 20 e 79 anni, destinata a variare dal 7.9 all'8.4%¹⁶. Non si hanno dati altrettanto precisi per quanto riguarda la diffusione della IFG di più recente definizione.

Evoluzione del pre-diabete

La transizione dal pre-diabete al diabete può impiegare diversi anni ma può essere anche assai rapida^{9,10}. Quel che è certo è che all'incirca il 70% dei pre-diabetici svilupperà il diabete in un tempo più o meno lungo. La restante quota rimarrà immodificata o vedrà il ritorno ad una condizione di normotolleranza glucidica. L'incidenza di diabete è più alta nei soggetti con intolleranza combinata al glucosio (CGI) rispetto a quelli con IFG o IGT isolata⁹. Il rischio di sviluppare il diabete dei soggetti con IFG o IGT isolata è del 5-10% ogni anno contro lo 0.7% dei soggetti normoglicemici all'inizio dell'osservazione¹¹.

In realtà, la glicemia rappresenta un fattore di rischio continuo anche nell'ambito dei valori di normalità della glicemia e della HbA1c. Livelli di glicemia a digiuno compresi fra 90 e 94 mg/dL (5.0-5.2 mmol/L) comportano un rischio di evolvere verso il diabete di circa il 50% maggiore rispetto a valori inferiori a 85 mg/dL (4.7 mmol/L)⁸.

Sia l'IFG che l'IGT, quest'ultima in modo più evidente, rappresentano un fattore di rischio per la comparsa di complicanze cardiovascolari che possono precedere la comparsa del diabete¹². Anche per quanto riguarda le complicanze cardiovascolari, il rischio è continuo all'interno dell'area considerata normale di glicemia a digiuno¹³ e di emoglobina glicata¹⁴. Il pre-diabete può associarsi anche allo sviluppo di microangiopatia. Depongono in questo senso i dati desunti dal Diabetes Prevention Program (DPP) secondo cui il 7.9% dei soggetti con IGT presentava segni evidenti di retinopatia¹⁵.

La diagnosi di pre-diabete presuppone la valutazione della glicemia a digiuno e/o dopo carico di glucosio. Ciò presuppone uno screening della popolazione a rischio definita sulla base di uno dei seguenti parametri:

- familiari di primo grado affetti da diabete;
- sovrappeso, obesità e sindrome metabolica;
- presenza di malattie cardiovascolari, ipertensione arteriosa o dislipidemia (aumento dei trigliceridi e riduzione del colesterolo HDL);
- storia di diabete gestazionale o parto di neonati di peso >4 Kg;
- sindrome dell'ovaio policistico.

La sindrome metabolica, come definita dai criteri del "National Cholesterol Education Program" (NCEP)¹⁷, può essere definita di per sé una condizione di pre-diabete. Dall'accumulo di tessuto adiposo viscerale deriva infatti una serie di segnali metabolici responsabili della comparsa di una condizione di resistenza insulinica, sia a livello epatico che periferico, e di una riduzione della funzione β -cellulare.

Fisiopatologia del pre-diabete

Sebbene IFG e l'IGT rappresentino entrambi uno stato intermedio fra la

normale tolleranza al glucosio e il diabete, il più delle volte non sono contemporaneamente presenti nello stesso individuo. Un'intolleranza combinata al glucosio (CGI), comprensiva cioè di IFG e di IGT, è infatti presente solo nel 15-20% di tutti i soggetti. Il 30-45% dei soggetti con IFG hanno anche IGT mentre il 20-25% dei soggetti con IGT hanno anche IFG¹⁸. Ciò si deve al fatto che IFG ed IGT, per quanto entrambi precursori del diabete, riconoscono due differenti meccanismi fisiopatologici.

Sia l'IFG che l'IGT sono due condizioni di insulino-resistenza ma, mentre nella IFG vi è una resistenza insulinica epatica ma una normale sensibilità insulinica a livello muscolare, nella IGT avviene il fenomeno contrario. Nei soggetti con intolleranza al glucosio combinata la resistenza insulinica è presente sia a livello epatico che muscolare, configurandosi così una condizione di maggiore gravità. Le due condizioni divergono anche per quel che concerne il deficit di secrezione insulinica. Nella IFG vi è una riduzione della fase precoce della risposta insulinica mentre la fase tardiva di risposta insulinica al carico di glucosio è meglio conservata rispetto ai soggetti con IGT. In questi ultimi vi è, invece, una maggiore compromissione della secrezione insulinica, che interessa sia la fase precoce che quella tardiva. Queste diverse caratteristiche metaboliche aiutano a comprendere il diverso profilo glicemico del carico di glucosio osservato nelle due condizioni. Nella IFG il deficit precoce della secrezione insulinica, insieme alla predominante resistenza epatica, determina un incremento della glicemia superiore a quello osservato nei normotolleranti durante i primi 60 minuti dell'OGTT, con successivo ritorno alla normalità dopo 120 minuti, in virtù della conservazione di una normale sensibilità insulinica muscolare e della risposta insulinica tardiva. Nei soggetti con IGT, invece, a causa della resistenza insulinica muscolare e della deficitaria risposta insulinica tardiva, la glicemia aumenta dopo 60 minuti e rimane elevata dopo 120 minuti. I soggetti con intolleranza al glucosio combinata mostrano, come è logico attendersi, valori di glicemia più elevati ad ogni tempo dell'OGTT¹⁹.

Dalla comprensione dei meccanismi fisiopatologici che sono alla base della IFG e della IGT possono derivare le scelte più idonee per contrastare in modo efficace l'evoluzione verso il diabete conclamato e le sue complicanze micro e macroangiopatiche.

Studi clinici di prevenzione del diabete di tipo 2 fondati sulle modificazioni dello stile di vita

Diabete, pre-diabete, obesità e sindrome metabolica riconoscono come elementi causali, insieme a fattori genetici, un eccesso di introduzione calorica ed un difetto di attività fisica. È perciò implicito che le modificazioni dello stile di vita debbano rappresentare lo strumento primario di prevenzione e di cura di tutte le forme di abnorme regolazione del metabolismo del glucosio. Una serie di studi ha dimostrato la possibilità di prevenire la progressione dal pre-diabete al diabete e di ridurre il rischio di complicanze micro e macrovascolari intervenendo sullo stile di vita (tab. II) o con la somministrazione di farmaci (tab. III).

Lo studio di Malmö è stato uno dei primi a dimostrare come soggetti normotolleranti al glucosio o affetti da IGT vedessero ridurre, in maniera significativa, l'incidenza di diabete, dopo un follow-up di 6 anni, con un intervento

Tabella II - Studi sulla prevenzione del diabete di tipo 2 mediante modificazioni dello stile di vita.

Studio	No. di soggetti ¹	Durata (anni)	Incidenza del diabete nel gruppo di controllo (%/anno)	Riduzione relativa del rischio (%)
Malmö ²⁰	217	5	5.6	63
Da Qing ²²	577	6	15.7	41
DPS ²⁴	522	3.2	7.8	58
DPP ²⁵	2161	2.8	11.0	58
Studio Giapponese ²⁸	458	3.0	2.3	67
IDPP-1 ²⁷	269	2.5	18.3	29

1. Soggetti randomizzati a placebo o trattamento attivo.

Tabella III - Studi sulla prevenzione del diabete di tipo 2 mediante l'uso di farmaci.

Studio	No. di soggetti ¹	Criteri di selezione	Durata (anni)	Farmaco (dose/die)	Incidenza cumulativa diabete nei controlli	Riduzione relativa rischio (%)
DPP ²⁵	2161	IGT	2.8	Metformina 850 mgx2	11.0	31.0
IDPP-1 ²⁷	269	IGT	3.0	Metformina 250 mgx2	55.0	26.4
STOP-NIDDM ³¹	1429	IGT	3.3	Acarbose 100 mgx2	42.0	35.8
TRIPOD ²⁵	266	GDM	2.5	Troglitazone 400 mg	12.1	55.0
Dream ³⁶	5269	IFG/IGT	3.0	Rosiglitazone 8 mg	26.0	60.0
CANOE ³⁷	207	IGT	3.0	Rosiglitazone 2 mg+ Metformina 550 mgx2	39.0	66.0

1. Soggetti randomizzati a placebo o trattamento attivo.

sullo stile di vita, consistente nella correzione della dieta e nell'introduzione di una quota di esercizio fisico, rispetto ad un gruppo non randomizzato sottoposto ad un trattamento standard²⁰. Ancora più importante l'osservazione secondo cui, a distanza di 12 anni, i soggetti con IGT sottoposti in precedenza all'intervento attivo presentavano un tasso di mortalità decisamente inferiore a quello dei soggetti di controllo²¹.

La conferma dell'efficacia delle modificazioni dello stile di vita viene da una serie di studi clinici controllati e randomizzati che si sono succeduti nel tempo (tab. II). Nello studio cinese Da Qing, 577 soggetti con IGT sono stati suddivisi, con una randomizzazione a cluster, in quattro gruppi per i quali era previsto: 1) un trattamento esclusivamente nutrizionale, 2) la sola intensificazione dell'attività fisica, 3) una combinazione di dieta e movimento e 4) nessun intervento. Sia con la dieta che con l'esercizio fisico si è avuta una significativa riduzione della conversione a diabete che non è risultata maggiore quando si sono sommati i due interventi²². Una successiva valutazione, eseguita a distanza di 20 anni, nel 2006, ha dimostrato come i soggetti sottoposti ad intervento avevano ancora un'incidenza di diabete più bassa del 43%²³.

Sia lo studio finlandese Diabetes Prevention Study (DPS)²⁴ che lo studio Americano Diabetes Prevention Program (DPP)²⁵ hanno seguito un approccio caratterizzato da interventi strutturati individuali di natura nutrizionale, moto-

ria e comportamentale. Le dimensioni dei due studi erano assai diverse, con l'arruolamento di 522 soggetti con IGT nel DPS e di 3.234 soggetti con IGT nel DPP. Il protocollo prevedeva una riduzione del peso del 5% (DPS) o del 7% (DPP), una correzione della dieta sia per quel che concerne la riduzione dell'apporto calorico che il contenuto di grassi totali (<30% dell'apporto energetico totale con <5% di grassi saturi) ed un aumento dell'apporto di fibre (≥ 15 g/die), ed una attività fisica moderata di almeno 30 minuti al giorno (DPS) o di 150 minuti o più la settimana (DPP). In entrambi gli studi, si è ottenuta una riduzione dell'incidenza di diabete del 58%, dopo un follow-up rispettivamente di 3 (DPS) e di 2.8 anni (DPP), ma è anche da rimarcare come nessuno dei soggetti che aveva realizzato integralmente le modificazioni dello stile di vita abbia sviluppato il diabete ²⁴.

Nel DPP era anche previsto un gruppo trattato con metformina ed uno trattato con troglitazone. La metformina è risultata meno efficace dell'intervento sullo stile di vita, con una riduzione dell'incidenza del diabete del 31%, e pressoché inefficace nei soggetti al di sopra dei 60 anni di età e in quelli non obesi con BMI <30, mentre ha dimostrato una efficacia pari alla modificazione dello stile di vita nei soggetti più giovani, di età compresa fra i 24 e 44 anni e con BMI ≥ 35 . Da rilevare anche che la riduzione del rischio ottenuta con la metformina scende dal 31% al 25% dopo 11 giorni in media di wash-out del farmaco, a testimonianza della interferenza esercitata sui risultati dall'effetto ipoglicemizzante del farmaco. Il trattamento con troglitazone, per quanto efficace, ha dovuto essere interrotto dopo un anno per la tossicità epatica del farmaco. I risultati ottenuti nel DPP con le modificazioni dello stile di vita e con la metformina sono stati attribuiti per intero alla riduzione del peso corporeo ²⁶.

La forte prevalenza di diabete nei Paesi Asiatici accentua la necessità, in questa area, di interventi di prevenzione. Il DPP indiano (DPP-I) ²⁷ ha arruolato 571 soggetti con IGT randomizzandoli in quattro gruppi destinati: 1) ad un trattamento standard, 2) ad un intervento sullo stile di vita, 3) ad un trattamento con piccole dosi di metformina (250 mg due volte al giorno) e 4) al trattamento combinato con il farmaco e con l'intervento sullo stile di vita. Nei tre gruppi di intervento si è ottenuta una riduzione dell'incidenza di diabete, dopo un follow-up di 30 mesi di circa il 29%. L'aggiunta di metformina allo stile di vita non ha portato alcun beneficio aggiuntivo. La peculiarità dello studio consiste nel fatto che i soggetti arruolati erano normopeso (BMI = 25.8 Kg/m²) ed in questo simili ai partecipanti allo studio Da Qing.

Risultati ancora più evidenti sono stati ottenuti nello studio giapponese ²⁸, con una riduzione dell'incidenza di diabete del 67.4%. Lo studio si caratterizzava per l'ambizioso obiettivo di ridurre il BMI al di sotto di 22 Kg/m² (tab. II).

Una caratteristica comune a tutti gli interventi mirati alla modificazione dello stile di vita è la persistenza dell'effetto benefico a distanza dal termine dell'intervento attivo. Nello studio Da Qing, i soggetti che sono stati seguiti per 6 anni nella fase attiva, sono stati rivalutati dopo un ulteriore periodo di osservazione di 14 anni. Raccogliendo in un unico pool tutti i soggetti appartenenti ai tre gruppi di intervento, si è dimostrato che l'incidenza di diabete era ancora inferiore del 43% a quella del gruppo di controllo ²³.

Anche lo studio finlandese DPS, dopo il periodo di intervento di 4 anni, ha previsto un successivo follow-up di 3 anni al termine del quale il gruppo

che aveva ricevuto il trattamento attivo manteneva una riduzione del rischio di sviluppare il diabete del 43%. Durante il periodo di semplice osservazione di 3 anni, la riduzione del rischio nel gruppo precedentemente sottoposto ad intervento era del 36% rispetto al gruppo di controllo ²⁹.

Risultati analoghi sono stati rilevati nel DPP, nello studio osservazionale della durata media di 5.7 anni, che ha fatto seguito ai 2.8 anni della fase attiva ³⁰. Sia ai pazienti trattati con placebo che a quelli sottoposti all'intervento sullo stile di vita è stato fornito un pacchetto di indicazioni comuni all'intero gruppo. Al termine del periodo di osservazione, l'incidenza di diabete è risultata ancora inferiore del 37% rispetto al gruppo di controllo nella fase di randomizzazione. I soggetti precedentemente in trattamento con metformina hanno continuato l'assunzione del farmaco alla dose di 850 mg due volte al giorno riscontrando, al termine, una riduzione del rischio di diabete del 18%.

Studi clinici di prevenzione del diabete di tipo 2 fondati sull'uso di farmaci

Diversi studi hanno previsto l'impiego di farmaci per prevenire la progressione del pre-diabete (IGT) verso il diabete (tab. III). Insieme ai già citati DPP e DPP-I è da citare lo studio condotto con l'acarbose (Study to Prevent Non-Insulin-Dependent-Diabetes o STOP-NIDDM) ³¹, nel quale 1.429 soggetti con IGT sono stati randomizzati ad una terapia con acarbose o placebo per 3.3 anni in media. Lo studio ha dimostrato una riduzione del rischio relativo di sviluppare il diabete ed eventi cardiovascolari rispettivamente del 35.8% e del 49%. Tuttavia, circa un terzo dei soggetti arruolati ha dovuto interrompere lo studio per gli effetti collaterali a carico dell'apparato gastroenterico.

I glitazoni sono stati utilizzati in diversi studi clinici per la loro dimostrata capacità di abbattere la resistenza insulinica. Il troglitazone, prima del suo ritiro dal commercio, è stato impiegato in donne con diabete gestazionale, nello studio TRIPOD (TRoglitazone In Prevention Of Diabetes) ³², ottenendo, dopo un follow-up di 30 mesi, una riduzione del rischio di sviluppare diabete del 55%. La sostituzione del troglitazone con il pioglitazone in uno studio aperto (Pioglitazone In Prevention Of Diabetes o PIPOD) ³³ ha ottenuto, dopo 3 anni, un risultato anche superiore al precedente, e per di più durevole nel tempo anche dopo la sospensione del farmaco. Nel DPP, l'impiego, peraltro limitato nel tempo, del troglitazone, aveva ottenuto una riduzione del rischio del 75% ³⁴.

La dimostrazione più efficace della capacità del pioglitazone di prevenire il diabete viene dallo studio ACT NOW (Actos now for the prevention of diabetes) ³⁵, che ha randomizzato 600 soggetti con IGT a pioglitazone (45 mg/die) o placebo per un follow-up medio 2.4 anni. Il farmaco ha ottenuto una riduzione del rischio di sviluppare diabete del 72%; inoltre il 48% dei soggetti trattati è ritornato alla normotolleranza, contro il 28% dei pazienti trattati con placebo. Dallo studio si desume che per prevenire un caso di diabete è necessario trattare per un anno 18 soggetti. Nei soggetti trattati con pioglitazone si è osservata una riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica, dell'emoglobina glicata, delle transaminasi del siero e dello spessore medio-intimale della carotide (CIMT) ed un incremento del colesterolo HDL. Tra gli effetti collaterali segnalati nel gruppo trattato con pioglitazone, vi è la comparsa di edemi ed un aumento del peso. Non viene riportato un eccesso di eventi cardiovascolari.

Lo studio DREAM, uno dei maggiori studi finora eseguiti, con l'arruolamento di oltre 5.000 soggetti con IGT, IFG o entrambe le condizioni, ha indagato l'efficacia del rosiglitazone per la prevenzione del diabete di tipo 2. Lo studio ha dimostrato una riduzione del 62% dell'incidenza di diabete ed il ritorno alla normoglicemia nel 50% dei casi ³⁶. L'efficacia del rosiglitazone è risultata superiore nei soggetti con valore più elevato di BMI. Gli effetti collaterali del rosiglitazone e, in particolare, il rischio di eventi cardiovascolari, ne hanno, tuttavia, condizionato il ritiro dal commercio.

Nello studio canadese (CANadian Normoglycemia Outcomes Evaluation o CANOE) ³⁷ 200 soggetti con IGT sono stati randomizzati ad una combinazione di metformina (500 mg due volte al giorno) e rosiglitazone (2 mg al giorno) o a placebo per la durata di 3.9 anni. La combinazione dei due farmaci a basse dosi è risultata assai efficace (riduzione del rischio del 66%) e ben tollerata.

A differenza di quanto avviene con lo stile di vita, la sospensione del trattamento con metformina, come con acarbose, comporta una rapida attenuazione fino alla scomparsa dell'effetto benefico. Inoltre, entrambi i farmaci sono caratterizzati dalla possibile insorgenza di effetti collaterali gastro-intestinali. Il pioglitazone, l'unico dei tiazolidinedioni tuttora disponibile, ha un effetto che perdura anche dopo la sospensione del trattamento, come dimostrano i risultati dello studio PIPOD ³³. Ciò si deve verosimilmente al meccanismo d'azione del farmaco, che prevede un effetto sull'espressione di vari geni collegati con il metabolismo lipidico e glucidico. Tuttavia, anche se per il pioglitazone non è stata provata una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari, permane l'effetto di un accrescimento ponderale, strettamente connesso con il meccanismo d'azione del farmaco, ed il rischio di ritenzione idrico-salina che, in rari casi, può condurre ad insufficienza cardiaca.

Mancano al momento studi clinici sull'efficacia della nuova classe di farmaci ad effetto incretinico (inibitori della DPP-IV e analoghi del GLP-1) che, per il loro meccanismo d'azione, potrebbero rappresentare dei validi strumenti per la prevenzione del diabete di tipo 2. In particolare, gli analoghi del GLP-1 (exenatide e liraglutide), accanto all'azione trofica e di stimolo esercitata sulle cellule β -insulari, inducono una sensibile riduzione del peso corporeo per l'effetto saziante ottenuto sia modulando il senso di appetito a livello centrale che inducendo un ritardo dello svuotamento gastrico. Tuttavia, l'impiego degli analoghi del GLP-1 non è attualmente previsto per l'obesità non associata a diabete ed inoltre, anche per questa classe di farmaci, è stato avanzato il sospetto di possibili effetti collaterali (pancreatite).

Considerazioni di natura economica

Una strategia per la prevenzione del diabete di tipo 2 deve presentare un conveniente rapporto costo-efficacia. Ciò è stato dimostrato sia per le modificazioni dello stile di vita che per la metformina.

Secondo l'accurata analisi economica del DPP, si devono trattare 7 soggetti per ottenere la prevenzione di un caso di diabete mediante modificazioni dello stile di vita mentre se ne devono trattare 14 se ricorriamo alla metformina ³⁸. Il costo per ogni caso di diabete prevenuto, riferito all'anno 2000, è di 15.870 \$ per quanto concerne le spese strettamente sanitarie (31.660 il costo attribui-

to alla metformina) e di 24.426 \$ per quanto concerne il costo sociale (assenza dal lavoro ecc.). È stato tuttavia rilevato che, qualora l'intervento sullo stile di vita fosse realizzato su gruppi di 10 soggetti anziché in sessioni individuali, si potrebbe realizzare un risparmio superiore al 50%. È verosimile che un rapporto costo-efficacia soddisfacente possa essere dimostrato anche per il pioglitazone, quando nel 2012 diventerà un farmaco generico. Lo stesso non può dirsi per i farmaci ad azione incretinica di più recente introduzione.

Conclusioni

L'efficacia ampiamente dimostrata delle modificazioni dello stile di vita, la persistenza nel tempo degli effetti benefici dell'intervento e l'assenza di effetti collaterali indesiderati che, in varia misura, caratterizzano l'impiego delle classi di farmaci finora impiegate, portano alla conclusione che la strategia di prevenzione del diabete di tipo 2, oggi estremamente necessaria per la diffusione epidemica della malattia, debba essere orientata primariamente verso lo stile di vita, piuttosto che verso l'impiego di farmaci, anche se ciò presuppone lo sviluppo di competenze e di servizi finalizzati al cambiamento comportamentale, la reperibilità delle relative risorse ed il superamento delle barriere che si frappongono all'esecuzione dell'attività fisica.

In effetti, l'American Diabetes Association, dopo aver raccolto i risultati di una Consensus conference convocata nel 2006 ⁹, raccomanda le modificazioni dello stile di vita come approccio primario al pre-diabete, riservando l'aggiunta di metformina ai soggetti di età <60 anni o con BMI ≥ 35 Kg/m². Inoltre, poiché i soggetti con storia familiare di diabete o con ipertensione arteriosa, basso colesterolo HDL, elevati trigliceridi od una HbA1c >6% hanno una maggiore probabilità di sviluppare un diabete franco, la presenza di uno o più di questi fattori di rischio può giustificare il ricorso alla metformina ⁹.

L'American Diabetes Association limita l'indicazione farmacologica all'uso della metformina. Tuttavia, i risultati dello studio ACT NOW, resi noti nel Marzo 2011, hanno dimostrato, in accordo con i risultati di studi precedenti, che il pioglitazone ha un'efficacia doppia rispetto a quella della metformina. Un approccio farmacologico corretto potrebbe tener conto delle condizioni fisiopatologiche di base della IFG e della IGT. I soggetti con IFG, nei quali predomina una resistenza insulinica a livello epatico, sono verosimilmente più sensibili alla metformina, che riduce la resistenza insulinica, mentre i soggetti con IGT, caratterizzati da una prevalente resistenza insulinica a livello muscolare e da una maggiore compromissione della secrezione insulinica, potrebbero rispondere meglio ai PPAR γ agonisti eventualmente associati ad un secretago della classe degli analoghi del GLP-1 ³⁹.

Nella scelta terapeutica non si può comunque prescindere da un'accurata valutazione dei singoli casi e, in particolare, dalla tendenza del disordine glicemico ad un rapido peggioramento, dalla compliance del soggetto nei confronti delle modificazioni dello stile di vita, dalla presenza di fattori di rischio aggiuntivi rispetto alla stessa iperglicemia e, infine, dalla presenza o meno di possibili complicanze micro e macroangiopatiche che possono precedere la diagnosi di un diabete manifesto.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183-97
- 2) *Alberti KG, Zimmet PZ*. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus; provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15(7):539-53
- 3) *Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM et al*. Elevated risk of Cardiovascular Disease Prior to Clinical Diagnosis of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:1129-34
- 4) *The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:3160-7
- 5) *The International Expert Committee*. International Expert Committee Report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1327-34
- 6) *American Diabetes Association*. Standards of medical care in diabetes, 2010. *Diabetes Care* 2010; 33(Suppl 1): S11-61
- 7) *Bloomgarden Z*. A1C: recommendations, debates and questions. *Diabetes Care* 2009; 32:141-7
- 8) *Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD et al*. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes Care* 2010; 33: 562-8
- 9) *Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA et al*. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2007; 30:753-9
- 10) *Ferrannini E, Nannipieri M, Williams K et al*. Mode of onset of type 2 diabetes from normal of impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2004; 53:160-5
- 11) *Aroda VR, Ratner R*. Approach to the patient with pre-diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3259-65
- 12) *Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y et al*. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. *Diabetes Care* 1999; 22:233-40
- 13) *Hoogwerf BJ, Spreche DL, Pearce GL et al*. Blood glucose concentrations >125 mg/dl and coronary heart disease risk. *Am J Cardiol* 2002; 89:556-9
- 14) *Selvin E, Steffes MW, Zhu H et al*. Glycated hemoglobin, diabetes and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010; 362:800-11
- 15) *Diabetes Prevention Program Research Group*. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabet Med* 2007; 24:137-44
- 16) *Diabetes atlas*. 4th edition. Brussels (Belgium): International Diabetes Federation; 2009. Available at: <http://www.diabetesatlas.org>.
- 17) *Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III)*. *JAMA* 2001; 285:2486
- 18) *Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti*. KGMM: Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med* 2002; 19:708-23
- 19) *Abdul-ghani*. A Contributions of β -Cell Dysfunction and Insulin Resistance to the Pathogenesis of Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose. *Diabetes Care* 2006; 29:1130-39
- 20) *Eriksson KF, Lindgard F*. Prevention of type 2 non-insulin-dependent diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia* 1991; 34:891-8
- 21) *Eriksson KF, Lindgarde*. No excess 12-year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmö Preventive Trial with diet and exer-

- cise. *Diabetologia* 1998; 41:1010-6
- 22) *Pan X, Li G, Hu Y 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* 1997; 20:537-44
 - 23) *Li G, Zhang P, Wang J et al.* The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008; 37:1783-9
 - 24) *Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al.* Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343-50
 - 25) *Knowler WC, Barrett-Conner E, Fowler SE et al.* Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403
 - 26) *Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL et al.* Effect of weight loss with life style intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:2102-7
 - 27) *Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S et al.* The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006; 49:289-97
 - 28) *Kosaka K, Noda M, Kuzuya T.* Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 67:152-62
 - 29) *Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M et al.* Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: the follow-up results of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006; 368:1673-9
 - 30) *Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF et al.* 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009; 374:1677-86
 - 31) *Chiasson J, Homis R, Hanefeld M et al.* Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002; 359:2072-77
 - 32) *Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK et al.* Preservation of pancreatic beta cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* 2002; 51:2769-803
 - 33) *Xiang AH, Peters RK, Kjos SL et al.* Effect of pioglitazone on pancreatic beta-cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes. *Diabetes* 2006; 55:517-22
 - 34) *Knowler WC, Hamman RF, Edelstein SL et al.* Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes* 2005; 54:1150-6
 - 35) *DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC et al.* Pioglitazone for Diabetes Prevention in Impaired Glucose Tolerance. *N Engl J Med* 2011; 364:1104-15
 - 36) *Gerstein HC, Yusuf S, Holman RR et al.* Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 368:1096-105
 - 37) *Zinman B, Harris SB, Neuman J et al.* Low-dose combination therapy with rosiglitazone and metformin to prevent type 2 diabetes mellitus (CANOE trial): a double-blind randomized controlled study. *Lancet* 2010; 376:103-11
 - 38) *The Diabetes Prevention Program Research Group.* Within-trial cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for the primary prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:2518-23
 - 39) *DeFronzo RA and Abdul-Ghani MA.* Preservation of β -Cell Function: The Key to Diabetes Prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:2354-66