

L'ATTIVITÀ MOTORIA NEI SOGGETTI CON INTOLLERANZA AI CARBOIDRATI. LO STUDIO NAVIGATOR

P. L. Temporelli

**Divisione di Cardiologia Riabilitativa
Fondazione Salvatore Maugeri,
IRCCS Istituto Scientifico di Veruno.**

La pandemia di diabete di tipo 2 ha generato un gran numero di studi clinici volti a ridurne l'incidenza. Non a sorpresa, interventi sugli stili di vita - su tutti l'eccesso di cibo e la sedentarietà - hanno avuto un consistente effetto nel ridurre l'incidenza cumulativa del diabete ¹.

Raccomandazioni per ridurre il peso attraverso una maggiore attività fisica e la restrizione dietetica sono stati peraltro un pilastro della cura del diabete fin dall'antichità. In epoca moderna, la modifica dello stile di vita, inclusa una regolare attività fisica sottomassimale, è stata formalmente raccomandata come il cardine su cui tutte le terapie aggiuntive del diabete dovrebbero poggiare. Queste raccomandazioni si basano su studi clinici randomizzati e metanalisi che dimostrano chiaramente una ridotta incidenza di diabete mellito di tipo 2 nei pazienti con alterata tolleranza al glucosio ed un miglioramento di emoglobina A1c e altri fattori di rischio modificabili per malattia cardiovascolare in pazienti diabetici ^{2,3}.

Di conseguenza, i cambiamenti dello stile di vita costituiscono la pietra miliare di iniziative di prevenzione del diabete che sono state tradotte più o meno efficacemente nella pratica clinica. L'attività fisica, in particolare, riduce significativamente il rischio di sviluppare malattie croniche quali, oltre al diabete, obesità, cardiovasculopatie aterosclerotiche, osteoporosi, alcune neoplasie e depressione. Per tali ragioni, l'esercizio fisico si propone come mezzo preventivo e terapeutico fisiologico, economico ed efficace in numerose condizioni cliniche.

Anche alcuni farmaci, tra cui la metformina e il rosiglitazone, riducono l'incidenza di diabete, anche se il loro effetto sugli eventi cardiovascolari è incerto ¹. Il programma americano Diabetes Prevention ed il suo studio di outcome a lungo termine, che sono gli unici studi in grado di valutare l'efficacia comparativa in quanto hanno randomizzato a modifiche stile di vita, farmaco, e placebo, hanno dimostrato che l'intervento sullo stile di vita ha un effetto

sostanzialmente più potente di metformina quando ciascuno è stato confrontato con placebo (riduzione di incidenza di diabete con l'intervento sullo stile di vita del 58% a 3 anni ed il 34% dopo 10 anni rispetto a una riduzione con metformina del 31% a 3 anni e del 18% dopo 10 anni) ⁴.

Lo studio NAVIGATOR

Anche se una riduzione dell'incidenza del diabete è importante, il maggior impatto sulla salute pubblica degli studi di prevenzione sarà determinato dalla dimostrazione che la prevenzione del diabete - o un ritardo nello sviluppo della malattia - si tradurrà in una riduzione delle complicanze a lungo termine diabete-correlate che interessano occhio, rene e sistema nervoso e ridurrà lo sviluppo di malattia cardiovascolare che è la principale causa di morte nei pazienti con diabete di tipo 2. Sono pertanto altamente auspicati interventi sicuri, economici e sostenibili che, abbassando la glicemia, interrompono o ritardano la progressione verso il diabete e riducono le conseguenti malattie cardiovascolari.

Obiettivi e risultati

Nateglinide e Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research (NAVIGATOR) è uno studio internazionale che ha esaminato gli effetti del farmaco approvato per il diabete nateglinide, una sulfonilurea-simile relativamente debole e ad azione rapida, ed il bloccante del recettore dell'angiotensina valsartan sullo sviluppo di diabete e malattie cardiovascolari in una popolazione ad alto rischio.

Il razionale per lo studio di nateglinide è che la classe di farmaci ipoglicemizzanti meglitinide, di cui nateglinide fa parte, ha dimostrato di ridurre la glicemia postprandiale, un obiettivo importante del trattamento dal momento che l'aumento di glucosio postprandiale è la via più comune per lo sviluppo di diabete. Inoltre, l'iperglicemia postprandiale (o iperglicemia dopo un test di tolleranza di glucosio orale) ha dimostrato di essere più strettamente associata al rischio di malattie cardiovascolari rispetto ai livelli di glucosio a digiuno.

La logica alla base della scelta di valsartan per inibire l'asse renina-angiotensina è meno chiara. Analisi secondarie di studi clinici hanno suggerito che inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina (ACE) e Bloccanti del Recettore dell'Angiotensina (ARB) sono associati ad una ridotta incidenza di diabete; tuttavia, in questi studi lo sviluppo di diabete non è stato misurato in modo uniforme, e l'unico studio clinico che ha esaminato direttamente se l'inibizione è in grado di prevenire il diabete non è riuscito a dimostrare tale effetto o effetti benefici sulla resistenza all'insulina o sulla funzione delle cellule beta ^{5,6}.

I risultati dello studio NAVIGATOR sono ampiamente negativi ^{7,8}. Nessuno dei due farmaci (né la combinazione, tenendo presente che un quarto della coorte in studio ha assunto entrambi i farmaci) ha ridotto gli end-points co-primari: lo sviluppo di diabete; un end-point composito di morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, rivascolarizzazione arteriosa, o ospedalizzazione per angina instabile; e un end-point composito ma che escludeva angina instabile e rivascolarizzazione. L'unico risultato positivo era una riduzione debole, sep-

pur statisticamente significativa, di incidenza del diabete con valsartan (riduzione relativa del 14% e riduzione assoluta di 3.7 punti percentuali) rispetto al placebo, nel corso di un follow-up medio di 5 anni.

La prevenzione del diabete rimane una priorità di salute pubblica critica, ma alla luce dei risultati dello studio NAVIGATOR per il momento non ci resta che utilizzare interventi efficaci sullo stile di vita e, in persone selezionate, metformina per combattere l'epidemia.

Significativi passi in avanti

Studi osservazionali hanno costantemente dimostrato che più alti livelli di attività fisica o di fitness cardiorespiratorio sono associati ad un minor rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare anche in soggetti diabetici^{2,3,9,10}. Tuttavia, questa evidenza è stata condizionata da diversi fattori. L'attività fisica è stata solitamente valutata con questionari auto-somministrati, che sono noti per avere una modesta validità soprattutto per valutare i livelli di attività fisica abituale o totali. In alternativa, il fitness cardiorespiratorio, anche quando misurato oggettivamente, è influenzato da fattori al di fuori dell'attività fisica. Accanto alle limitazioni in merito alla misurazione, l'entità in cui cambiamenti nel livello di attività fisica possono migliorare il rischio di malattie cardiovascolari in soggetti con alterata tolleranza al glucosio e altri fattori di rischio cardiovascolare è poco conosciuta.

Il trial NAVIGATOR offriva un'occasione unica per indagare se il cambiamento nell'attività fisica motoria valutata oggettivamente è associato ad un minor rischio di un evento cardiovascolare indipendentemente dall'allocazione alla terapia randomizzata (nateglinide o valsartan), da altri fattori parte degli stili di vita, o dall'indice di massa corporea. Gli oltre 9.000 partecipanti sono stati seguiti in media per 6 anni e la loro attività motoria è stata valutata con pedometro in basale e a 12 mesi di distanza¹¹. I risultati di questa analisi dimostrano che l'attività motoria basale (Hazard Ratio [HR] per 2.000 passi al giorno 0.90, 95% CI 0.84-0.96) ed i cambiamenti nel corso di 1 anno (0.92, 0.86-0.99) sono inversamente associati al rischio di un evento cardiovascolare, costituito da un end-point cumulativo di morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale (tab. I).

Concordanze e discordanze con altri studi

Sebbene livelli più elevati di attività fisica (auto-riportati) e di fitness cardiorespiratorio siano stati associati ad una minore morbilità e mortalità, non vi è alcuna prova conclusiva sul loro diretto impatto su eventi cardiovascolari "hard". L'analisi sulla popolazione dello studio NAVIGATOR sembra riempire questa lacuna fornendo finalmente un forte sostegno per l'ipotesi che un sano stile di vita, fisicamente attivo, è utile nel ridurre l'impatto delle malattie cardiovascolari in soggetti ad alto rischio.

Questa conclusione, apparentemente positiva e incoraggiante, contrasta con i risultati relativamente negativi e deludenti di un altro trial recente, denominato "Look AHEAD" (Action for Health in Diabetes). Lo studio aveva randomizzato 5.145 pazienti in sovrappeso o obesi con diabete di tipo 2 (età media 59 anni) ad un intenso intervento sullo stile di vita mirato ad una perdita

Tabella 1 - Associazione tra attività deambulatoria quotidiana e sue variazioni nel corso di 1 anno ed eventi cardiovascolari (end-point composito di mortalità cardiovascolare, ictus, o infarto miocardico). Modificata da: Yates T et al., Lancet 2014; 383:1059-66.

	HR 95%	CI	p
Modello 1			
Attività basale (per incremento di 2000 passi al giorno) *	0.90	0.84-0.96	0.0014
Variazione attività dal basale a 12 mesi (per variazioni di 2000 passi al giorno) *	0.92	0.86-0.99	0.0271
Modello 2			
Attività basale (per incremento di 2000 passi al giorno) *	0.90	0.84-0.96	0.0017
Variazione attività dal basale a 12 mesi (per variazioni di 2000 passi al giorno) *	0.92	0.86-0.99	0.0321
Modello 3			
Attività basale (per incremento di 2000 passi al giorno) *	0.90	0.84-0.96	0.0021
Variazione attività dal basale a 12 mesi (per variazioni di 2000 passi al giorno) *	0.92	0.86-0.99	0.0349

*Modello 1: corretto per gruppo di trattamento randomizzato e le seguenti variabili basali: indice di massa corporea, età, regione (Nord America, Europa, Asia, America Latina, altro), sesso, stato fumatore, malattia coronarica (precedente infarto, angina, stress test positivo o rivascolarizzazione coronarica), malattia cerebrovascolare (ictus, attacco ischemico transitorio), alterazioni elettrocardiografiche significative/non significative, rapporto albumina/creatinina, malattie polmonari (embolia polmonare o trombosi venosa profonda), malattia vascolare periferica (claudicatio intermittens, by-pass periferico), insufficienza cardiaca congestizia, broncopneumopatia cronica ostruttiva, fibrillazione/flutter atriale parossistico, sodio, velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR), emoglobina, LDL-colesterolo e uso di farmaci antiipertensivi.

Modello 2: corretto per le variabili di cui sopra più variazione dell'indice di massa corporea dal basale a 12 mesi.

Modello 3: corretto per le variabili di cui sopra più variazione dell'indice di massa corporea, la comparsa di angina instabile tra il basale e 12 mesi e il cambiamento in eGFR tra il basale e 12 mesi.

di circa il 7% del peso corporeo o ad un approccio convenzionale¹². La strategia di intervento intensivo ha indotto una significativa differenza di perdita di peso del 7.9% a 1 anno rispetto all'approccio convenzionale (8.6% vs. 0.7%), una ridotta circonferenza vita, una ridotta pressione arteriosa sistolica e ridotti livelli di emoglobina glicata. Tuttavia, l'intervento ha avuto un effetto neutro sugli eventi cardiovascolari, un dato che è stato uniforme in tutti i sottogruppi. Di fatto, però, i due studi sono molto diversi: NAVIGATOR è uno studio osservazionale (per quanto riguarda l'attività fisica) che ha arruolato pazienti con alterata tolleranza al glucosio, mentre "Look AHEAD" è uno studio di intervento che aveva come obiettivo la perdita di peso nei soggetti con diabete di tipo 2.

Un punto di forza dello studio NAVIGATOR è la quantificazione dell'attività motoria. Infatti, un aspetto cardine per gli studi sul ruolo dell'attività fisica è la necessità di ottenerne misure oggettive per valutare la sua correlazione con i risultati e, in studi di intervento, per verificare se la strategia di promozione di uno stile di vita fisicamente attivo è realmente efficace. Da questo punto di vista, un contapassi rappresenta sicuramente un progresso sui questionari auto-risportati, anche se i dati erano auto-risportati ed il contapassi non

misura attività diverse dal passeggiare ed è considerato un metodo più per promuovere che per monitorare l'attività fisica. Inoltre, i passi dovrebbero essere registrati più volte durante il periodo di studio, poiché la misurazione solo in basale ed alla fine dello studio potrebbe non quantificare correttamente la quantità di attività fisica al momento dell'arruolamento e il trend di variazioni durante lo studio¹³.

Nonostante questi limiti lo studio NAVIGATOR aggiunge un'ulteriore prova convincente sui benefici dell'attività fisica sulla salute cardiovascolare. Fare esercizio fisico dovrebbe diventare per tutti una sana abitudine quotidiana. Per ottenere davvero questo risultato sono necessari sforzi congiunti da parte di pazienti, medici, società e governi per poter affrontare in modo efficace il problema dell'inattività fisica e del suo impatto sfavorevole sulla salute globale.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Crandall JP, Knowler WC, Kahn SF, et al.* The prevention of type 2 diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4:382-93
- 2) *Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al, and the 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* 2001; 344:1343-50
- 3) *Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al, and the Diabetes Prevention Program Research Group.* Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403
- 4) *Diabetes Prevention Program Research Group.* 10-Year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009; 374:1677-86. [Erratum, *Lancet* 2009;374:2054.]
- 5) *The DREAM Trial Investigators.* Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006; 355:1551-62
- 6) *Hanley AJ, Zinman B, Sheridan P, Yusuf S, Gerstein HC.* Effect of rosiglitazone and ramipril on β -cell function in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 2010; 33:608-13
- 7) *The NAVIGATOR Study Group.* Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010; 362:1463-76
- 8) *The NAVIGATOR Study Group.* Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010; 362:1477-90
- 9) *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* 2010; 170:1794-1803
- 10) *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* 2011; 305:1790-99
- 11) *Yates T, Haffner SM, Schulte PJ, et al.* Association between change in daily ambulatory activity and cardiovascular events in people with impaired glucose tolerance (NAVIGATOR trial): a cohort analysis. *Lancet* 2014; 383:1059-66
- 12) *The Look AHEAD Research Group.* Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369:145-54
- 13) *Pugliese G, Balducci S.* NAVIGATOR: physical activity for cardiovascular health? *Lancet* 2014; 383:1022-3