

## Guarire dal diabete di tipo 2

Da anni sappiamo che il diabete si presenta in persone sovrappeso/obese, ma sino a poco tempo fa si pensava che il diabete mellito di tipo 2 fosse una malattia progressiva e irreversibile. Più recentemente la chirurgia bariatrica ci ha insegnato che il diabete può guarire in un elevata percentuale di casi, anche se al costo di varie complicazioni legate alla chirurgia. Ma negli ultimi 12 anni, una serie di studi hanno chiarito il meccanismo che causa la malattia e oggi sappiamo che il processo che causa il diabete può essere invertito perdendo circa 15 kg di peso e mantenendo il peso raggiunto.

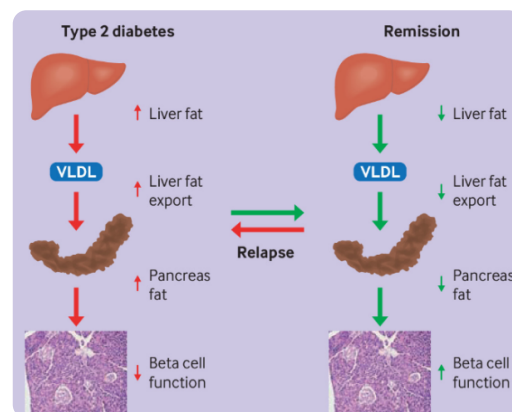
### Che cosa determina il diabete di tipo 2 e la possibile remissione (1)?

L'eccessiva introduzione di calorie determina accumulo di grasso nel fegato e provoca l'incremento dei trigliceridi prodotti e trasportati fuori dal fegato tramite le lipoproteine a bassissima densità (VLDL). Se il tessuto adiposo nel tessuto sottocutaneo non è in grado di accogliere l'eccesso di trigliceridi, il grasso in eccesso viene depositato in altri tessuti, tra cui il pancreas, riducendo la funzionalità delle cellule  $\beta$ .

La buona notizia è che il processo può essere invertito e la funzione delle cellule  $\beta$  può essere ripristinata riducendo il grasso epatico tramite la perdita di peso.

A questa conoscenza ha contribuito lo studio Counteract, che in pazienti con diabete diagnosticato nei 4 anni precedenti ha dimostrato l'accettabilità di una

dieta ipocalorica somministrata per un breve periodo di tempo. La dieta, che determinava la perdita di 15 kg in 8 settimane, era in grado di riportare il grasso epatico e pancreatico a livelli normali, ridurre la produzione di glucosio epatico e migliorare la funzione delle cellule  $\beta$ .



### La rivoluzione del trattamento del diabete nelle cure primarie anglosassoni (2-3).

Le conoscenze acquisite attraverso Counteract hanno fornito le basi per lo studio Direct (Diabetes Remission Clinical Trial). Si tratta di uno studio randomizzato e controllato in cui è stato valutato se la gestione intensiva del peso corporeo nell'ambito delle cure primarie è in grado di determinare la remissione del diabete di tipo 2. Lo studio ha confrontato due gruppi di pazienti, con diabete tipo 2 diagnosticato entro i precedenti 6 anni, di età compresa tra i 20 e i 65 anni, e BMI compreso tra 27 e 45.

Nei 149 pazienti del gruppo di controllo il diabete era gestito seguendo le linee guida correnti, mentre i 149 pazienti randomizzati al gruppo di intervento erano sottoposti ad un programma di gestione del peso che

comprendeva la sospensione di farmaci antidiabetici e antipertensivi, la sostituzione totale della dieta (dieta liquida 825-850 kcal/giorno per 3-5 mesi), la reintroduzione del cibo a gradini (2-8 settimane) e un supporto strutturato per il mantenimento a lungo termine della perdita di peso. Gli esiti valutati dai ricercatori sono stati la perdita di peso di 15 kg o più e la remissione del diabete, definita come emoglobina glicata inferiore al 6,5% (<48 mmol/mol) dopo almeno 2 mesi senza farmaci antidiabetici.

I risultati dello studio sono decisamente impressionanti: a 12 mesi, il peso corporeo medio è diminuito di 10 kg nel gruppo di intervento e 1 kg nel gruppo di controllo. Nel gruppo di intervento il 24% dei partecipanti (36/149) hanno perso 15 kg o più. A un anno di distanza, la remissione del diabete è stata raggiunta nel 46% (68/149) dei partecipanti del gruppo di intervento e nel 4% (6/149) dei partecipanti del gruppo di controllo.

La percentuale di remissione del diabete era proporzionale alla perdita di peso ed è avvenuta in:

- nessuno dei 76 partecipanti che hanno assunto peso
- 6/89 (7%) partecipanti con perdita di peso di 0-5 kg
- 19/56 (34%) partecipanti con perdita di 5 -10 kg
- 16/28 (57%) partecipanti con perdita di 10-15 kg
- 31/36 (86%) partecipanti che hanno perso 15 kg o più.

A questi risultati i ricercatori ne aggiungono altri anche nei pazienti che non raggiungono la remissione del diabete, tra questi: riduzione del peso corporeo di circa 8 kg, riduzione dei valori di emoglobina glicata utilizzando meno farmaci, riduzione della pressione arteriosa utilizzando meno farmaci, riduzione dei costi (farmaci/visite/eventi avversi gravi) e, ultimo ma non per importanza, migliore qualità di vita.

Due eventi avversi gravi (colica biliare e dolore addominale), che si sono verificati nello stesso partecipante, sono stati ritenuti potenzialmente correlati all'intervento. Nessun evento avverso grave ha causato l'abbandono della ricerca.

Lo studio Direct è stato recentemente replicato in Qatar (4) con risultati ancora più sorprendenti: a 12 mesi di distanza, la remissione del diabete è avvenuta nel 61% dei 70 partecipanti all'intervento che hanno raggiunto una perdita di peso media di 12 kg, mentre il gruppo di controllo, che ha perso in media 4 kg, ha raggiunto la remissione nel 12% dei casi.

Quali sono le implicazioni (5)?

Lo studio Direct ha confermato l'accettabilità dell'approccio e ha mostrato che a distanza di due anni, oltre un terzo (36%) dei partecipanti con diabete di tipo 2 che hanno preso parte al programma di gestione del peso, erogato negli studi medici di medicina generale, raggiungono una remissione del diabete.

In Italia, sullo spunto dei dati di Direct, l'ATS Milano in collaborazione con i Medici di Medicina Generale ha formalizzato un progetto che punta alla perdita di peso e alla regressione di alcune forme non complicate di diabete di tipo 2 attraverso un programma dietetico ed educativo (6). Il progetto è attivo ma ad oggi sono stati reclutati pochi pazienti.

Se si chiedesse a una persona, ma anche ad un medico, qual è la malattia che non vorrebbe tra un linfoma non Hodgkin e un diabete di tipo 2, immagino che la maggioranza sceglierebbe la prima malattia. Eppure la sopravvivenza a 10 anni delle due malattie è simile: il 60% nel caso del linfoma non Hodgkin e il 50% nel caso del diabete tipo 2.

Tuttavia, mentre nel primo caso la medicina prevede un trattamento complesso a base di chemioterapia per ottenere la remissione, nel secondo caso la ricerca si è focalizzata sul controllo della glicemia. Questo si riflette sui servizi offerti che si basano prevalentemente sulla prescrizione di farmaci antidiabetici, mentre gli interventi sugli stili di vita sono residuali.

Seguendo questo approccio, molti pazienti saranno destinati a sviluppare le complicazioni vascolari con un'aspettativa di vita che può essere sino a 6 anni inferiore rispetto a chi non ha il diabete. E' un dato importante, perché conoscendo la potenziale gravità della malattia, una persona con una nuova diagnosi di diabete potrebbe, essere ancora più motivata ad iniziare un percorso strutturato di perdita di peso.

Ma il costo del diabete va oltre a quello che deve pagare l'individuo e si riversa sul sistema sanitario nazionale. Avendo a disposizione un trattamento basato sulle prove e costo-efficace che si focalizza sui meccanismi reversibili della malattia piuttosto che sul trattamento dei sintomi e delle complicazioni, che cosa aspetta il nostro servizio sanitario a cogliere questa occasione per una malattia che interessa quasi il 6% della popolazione italiana (7)?

*La Redazione di Farmaco-logico!*

## Bibliografia

1. Taylor R et al. Nutritional basis of type 2 diabetes remission. *BMJ* 2021; 374 [www.bmj.com/content/bmj/374/bmj.n1449.full.pdf](http://www.bmj.com/content/bmj/374/bmj.n1449.full.pdf)
2. Lean MEJ et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): An open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018; 391:541-551 [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)33102-1/fulltext?elsca1=flpr](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)33102-1/fulltext?elsca1=flpr)
3. Sito web del Diabetes Remission Clinical Trial <https://www.directclinicaltrial.org.uk/>
4. Taheri S. et al. Effect of intensive lifestyle intervention on bodyweight and glycaemia in early type 2 diabetes (DIADeM-I): an open-label, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8(6):477-489. <http://unmfim.pbworks.com/w/file/fech/140470128/Effect%20of%20Intensive%20Lifestyle%20Intervention.pdf>
5. Presentazione 2020 di Mike Lean, uno degli autori di Direct: <https://youtu.be/vipH6b9B0Vs>
6. Progetto DIVINA (Diabete: Vincerlo con Nutrizione e Allenamento) [https://adpmi.org/p/progetto\\_divina\\_diabetici\\_tipo\\_2](https://adpmi.org/p/progetto_divina_diabetici_tipo_2)
7. Italian Diabetes Barometer Report