

## GLI EFFETTI CARDIOVASCOLARI DELL' INTERVENTO INTENSIVO SULLO STILE DI VITA NEL DIABETE 2. IL GRUPPO DI RICERCA LOOK AHEAD

Responsabile Editoriale  
Vincenzo Toscano

Recentemente sono stati pubblicati sul NEJM i risultati degli effetti a lungo termine su mortalità e morbilità cardiovascolare di un intervento sullo stile di vita in pazienti con diabete tipo 2 (1). Questo studio, randomizzato, multicentrico, ha coinvolto più di 5000 soggetti in sovrappeso o obesi, assegnati a ricevere un intervento intensivo sullo stile di vita (focalizzato su calo ponderale mediante riduzione dell'introito calorico, 1200-1800 kcal/die e uso di sostituti del pasto, e incremento dell'attività fisica, >175'/settimana, **gruppo di intervento**) oppure una educazione generica sul diabete (**gruppo di controllo**). L'**endpoint primario**, di tipo composito, comprendeva la morte per cause cardiovascolari, l'infarto non-fatale, l'ictus non-fatale e l'ospedalizzazione per angina in un *follow-up* massimo di 13.5 anni. I tre **endpoint secondari**, anch'essi compositi, comprendevano una combinazione diversa di mortalità ed eventi cardiovascolari. Lo studio è stato interrotto precocemente a 9.6 anni, a seguito dei risultati di un'analisi *ad interim*, secondo la quale un eventuale prolungamento dello studio non avrebbe consentito di ottenere risultati differenti da quanto osservato fino a quel momento.

La conclusione principale dello studio è che **l'intervento intensivo sullo stile di vita ha un effetto sostanzialmente neutro sia sulla mortalità che sulla morbilità cardiovascolare**. Tuttavia **sia il peso corporeo che l'emoglobina glicata** (che raggiungono il massimo beneficio nel gruppo intensivo nel primo anno) **rimangono significativamente diversi fino alla fine dello studio**.

Il *trial* LOOK AHEAD è stato il primo studio che ha valutato l'effetto a lungo termine della modifica dello stile di vita sulla mortalità e sugli eventi cardiovascolari. Lo studio mostra alcune analogie con quanto osservato nei grandi studi con un trattamento intensivo volto a ottimizzare il compenso glicemico (UKPDS, DCCT). Gli stessi autori e altri autorevoli ricercatori hanno individuato alcune **possibili spiegazioni** a questi risultati nei criteri di selezione della popolazione, nella metodologia dello studio come nella scelta degli *endpoint*.

### Popolazione in studio

- Sono stati inclusi anche pazienti con storia di patologia cardiovascolare (CVD, circa il 14%). Un'analisi dei sottogruppi dimostra che l'*outcome* primario è meno frequente, anche se non significativamente, nel gruppo d'intervento tra i pazienti senza storia di patologia cardiovascolare, mentre è più frequente, anche se non significativamente, tra quelli con storia di CVD. Tutto ciò può avere contribuito a ridurre le differenze tra il gruppo di intervento e il gruppo di controllo.
- I soggetti inclusi erano obesi di II grado. Recenti lavori (2) suggeriscono che tra i pazienti con patologia coronarica confermata, i pazienti affetti da obesità moderata abbiano una mortalità sovrapponibile a quelli normopeso. Tale paradosso può aver contribuito a un minor numero di eventi fatali per causa cardiovascolare osservati rispetto a quelli attesi, indebolendo il potere dello studio.

### Metodi

- La riduzione di peso osservata a fine intervento, seppur significativa, è risultata comunque modesta (- 2.5% vs controllo, che in altri termini potremmo dire di circa 2.5-3.0 kg) e verosimilmente non sufficiente nel determinare una riduzione di eventi cardiovascolari nel gruppo di intervento. La perdita di peso nel gruppo di intervento si è concentrata nel primo anno di studio, mentre negli anni a seguire i pazienti hanno progressivamente recuperato i chili persi. Tale risultato può essere dovuto a un programma di intervento che prevedeva una frequenza decrescente dei contatti nel corso degli anni e quindi una possibile perdita di efficacia nel tempo (perdita di peso non mantenuta nel tempo).
- Il gruppo di intervento ha mostrato una riduzione dell'uso di farmaci cardioprotettivi (anti-ipertensivi, statine), probabilmente perché l'intervento stesso ha migliorato i fattori di rischio cardiovascolare. Ciò può essere andato a favore del gruppo di controllo, che faceva verosimilmente già largo uso di terapie farmacologiche, essendo una popolazione affetta da obesità moderata.

### Endpoint

- Un autorevole commento (3) sottolinea la possibilità che gli interventi sullo stile di vita possano avere un effetto reale, ma modesto, sugli eventi cardiovascolari, allo stesso modo di quello della riduzione del glucosio, che richiede più di 10 anni per diventare apparente. Alternativamente, lo stesso autore suggerisce l'utilizzo di *outcome* "surrogati" degli eventi cardiovascolari (come la progressione della retinopatia diabetica), ma che possano dare una risposta più rapida sull'efficacia dell'intervento.
- La scelta di includere l'ospedalizzazione per angina *pectoris* nell'*endpoint* primario può aver influito sui risultati, poiché l'incidenza di questo evento è risultata sovrapponibile tra i due gruppi, al contrario degli altri costituenti dell'*endpoint* primario composito presi singolarmente, la cui incidenza, seppur non significativa, era favorevole al gruppo d'intervento.

La modifica dello stile di vita, particolarmente l'attività fisica moderata, rappresenta uno dei pilastri (4) della cura per la persona con diabete. Queste raccomandazioni (livello della prova I, forza della raccomandazione A) sono basate principalmente su studi osservazionali e su studi randomizzati di breve durata, che hanno dimostrato una riduzione di alcuni dei fattori di rischio cardiovascolari. Il *trial* LOOK AHEAD è il primo che valuta l'effetto a lungo termine della modifica dello stile di vita sulla mortalità e sugli eventi cardiovascolari.

In **conclusione**, si può affermare che questo studio ha dimostrato che, seppur senza un chiaro beneficio cardiovascolare, le modifiche dello stile di vita riducono il peso e gli altri fattori di rischio cardiovascolare, la necessità e il costo dei farmaci, senza aumentare la probabilità di eventi avversi (es. fratture ossee). È possibile che a un *follow-up* prolungato i pazienti sottoposti al trattamento intensivo conservino la "memoria metabolica" di quanto fatto, mostrandone i benefici anche sulla mortalità cardiovascolare, come osservato nel *follow-up* a lungo termine (5) degli studi di intervento sul compenso glicemico (UKPDS). È evidente che studi futuri dovranno utilizzare diverse e nuove strategie per mantenere negli anni l'iniziale e importante effetto benefico di un intervento intensivo sui fattori di rischio cardiovascolare.

### Bibliografia

1. The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* [2013, 369: 145-54](#).
2. Azimi A, Charlot MG, Torp-Pedersen C, et al. Moderate overweight is beneficial and severe obesity detrimental for patients with documented atherosclerotic heart disease. *Heart* [2013, 99: 655-60](#).
3. Gerstein HC. Do lifestyle changes reduce serious outcomes in diabetes? *N Engl J Med* [2013, 369: 189-90](#).
4. Associazione Medici Diabetologi - Società Italiana di Diabetologia. [Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010](#). Infomedica – Formazione & Informazione Medica, Torino: pagg 41-42.
5. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes *N Engl J Med* [2008, 359: 1577-89](#).