

P

IL PUNTO

Gestire il diabete mellito di tipo 2

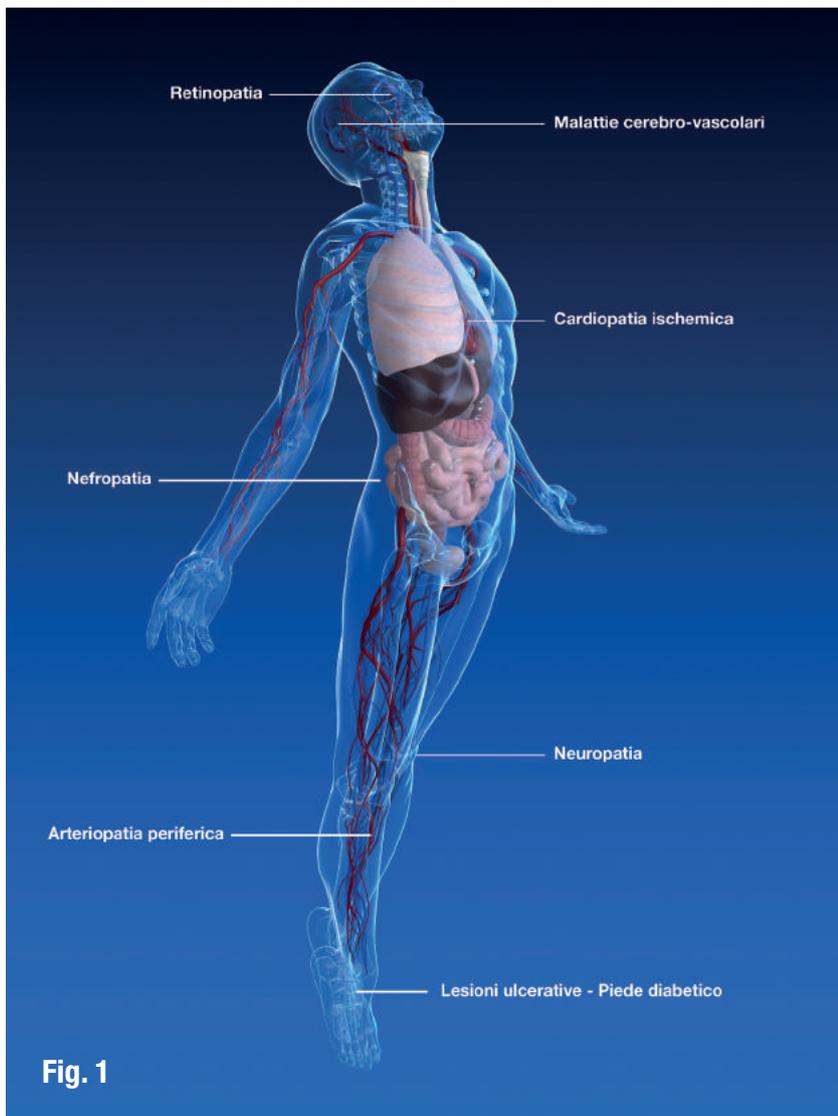
Arianna Moretti Specialista in Medicina Interna - Diabetologa - Consulente Gruppo Bios SpA

Il ruolo del diabetologo nella scelta dell'obiettivo glicemico personalizzato

Il diabete mellito tipo 2 è una malattia caratterizzata da diversi disordini metabolici che causano e mantengono una condizione di iperglicemia. Questa condizione danneggia in maniera irreversibile i piccoli e grandi vasi sanguigni accelerando i processi aterosclerotici e l'invecchiamento cellulare.

È noto che, al peggiorare dello scompenso glicemico si assiste ad un aumento del rischio delle complicanze microvascolari (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e macrovascolari tanto che quest'ultime rappresentano la principale causa di morte del paziente diabetico (Fig. 1). Ad oggi essere affetti da diabete tipo 2 in termini di rischio cardiovascolare equivale a una diagnosi di malattia coronarica: questo perché il 75% dei pazienti con diabete tipo 2 muore per malattie cardiovascolari.

Per anni il principale scopo della terapia del diabete tipo 2 è stato la stretta gestione dell'iperglicemia; questo perché un'importante studio (*UKPDS-United Kingdom Prospective Diabetes Study*) ^[1] dimostrò a fine anni '90 del XX secolo una stretta correlazione tra livelli glicemici e incidenza di complicanze micro e macrovascolari. Nella clinica questo risultato si tradusse nel concetto: più si intensificava la terapia, ottenendo bassi valori glicemici, e più si preveniva o si rallentava la progressione delle complicanze. Circa 10 anni fa importanti trial tra cui l'*ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)* misero parzialmente in discussione tali evidenze ^[2]: gli studi dimostrarono infatti che uno stretto controllo metabolico, se è vero che riduce l'incidenza/progressione delle complicanze croniche microvascolari nel paziente neo diagnosticato, non è però necessariamente conveniente in soggetti con lunga durata di malattia diabetica, severamente scompensati e/o con precedenti di malat-



tie cardiovascolari. Nello studio *ACCORD*, lo stretto controllo metabolico si associava a un aumento della mortalità cardiovascolare e quindi la riduzione dell'iperglicemia perseguita attraverso l'intensificazione della terapia poteva in alcuni casi far peggiorare la prognosi.

Una possibile spiegazione di quanto citato è che tutte le terapie hanno effetti collaterali. Primo fra tutti in ambito diabetologico è l'ipoglicemia e i suoi temibili effetti a livello cardiovascolare. Non è sorprendente che l'ipoglicemia, che determina una massiccia attivazione del sistema adrenergico, causi un peggioramento della prognosi della malattia ischemica. Inoltre è intuibile che gli effetti negativi dell'ipoglicemia sono maggiori nei pazienti più compromessi quali generalmente sono i diabetici con lunga durata di malattia. Nel 2015 illustri diabetologi internazionali ^[3]

decretarono la fine dell'obiettivo glicemico fisso e l'inizio di una terapia incentrata sul paziente.

Di fatto, oggi, il compito del diabetologo è quello di valutare il cosiddetto obiettivo glicemico personalizzato. Fatto salvo quindi il concetto che migliore è il compenso metabolico minore è l'incidenza di complicanze vascolari, l'obiettivo potrà essere più o meno rigoroso a seconda del malato che abbiamo davanti. A questo proposito vanno prese in considerazione diverse condizioni: il rischio legato a eventuali eventi ipoglicemici, la durata della malattia diabetica, l'aspettativa di vita, le altre comorbilità, la presenza o meno di altre complicanze vascolari ma anche fattori sociali come la capacità del paziente di capire la malattia e la terapia così come la presenza o meno di supporto sociale ed economico. Da questi parametri la vera evoluzione della terapia del

diabete tipo 2: si è passati da un semplice approccio basato sul raggiungimento del target glicemico a una "terapia individualizzata" basata sul singolo individuo e sulle sue necessità globali.

Obiettivi glicemici individuali e monitoraggio del compenso metabolico

Alla luce di quanto esposto è importante soffermarsi non tanto sulla cura dell'iperglicemia cronica ma sull'obiettivo terapeutico che va perseguito su un dato paziente. Prendendo come riferimento le linee guida nazionali della Società Italiana di Diabetologia ⁽⁴⁾ si evince che in primo luogo la valutazione del compenso glicemico deve prevedere il controllo periodico dell'emoglobina glicata. L'**emoglobina glicata** rappresenta circa il

| PRESENZA DI MALATTIE CRONICHE (COMORBILITÀ) E ASPETTATIVA DI VITA | | PRESENZA DI COMPLICANZE MACROVASCOLARI (PREGRESSO ICTUS CEREBRALE O INFARTO CARDIACO) | | |
|---|------------------------------|---|------------------------------|-------|
| | | OBIETTIVO GLICEMICO | | |
| | | ASSENTI | MODERATE | GRAVI |
| COMORBILITÀ ASSENTI CON ASPETTATIVA DI VITA > 10 ANNI | Hba1c < 7% 53 mmol/mol | Hba1c < 8% 53 mmol/mol | Hba1c 8-9% 53-64 mmol/mol | |
| COMORBILITÀ PRESENTI CON ASPETTATIVA DI VITA 5 - 10 ANNI | Hba1c < 8% 64 mmol/mol | Hba1c < 7% 53 mmol/mol | Hba1c 8-9% 53-64 mmol/mol | |
| COMORBILITÀ GRAVI CON ASPETTATIVA DI VITA > 10 ANNI | Hba1c 8-9% 53-64 mmol/mol | Hba1c 8-9% 53-64 mmol/mol | Hba1c 8-9% 53-64 mmol/mol | |

Tabella 1: Obiettivo glicemico in funzione della presenza delle complicanze micro e macroangiopatiche

2% dell'emoglobina presente nel globulo rosso ed è il risultato del processo, non enzimatico, del legame tra il glucosio e la molecola stessa. Tenuto conto che la vita media di un globulo rosso è 120 giorni, l'emoglobina glicata riflette i livelli medi di glicemia nelle ultime 8-12 settimane e viene utilizzata dal punto di vista clinico come stima del compenso metabolico degli ultimi 2-3 mesi.

Recentemente si è introdotto il nuovo sistema di riferimento *IFCC* per misurare direttamente e specificamente la porzione dell'emoglobina glicata; di conseguenza si usa una nuova unità di misura (mmol/mol) essendo la precedente (%) non allineata con il sistema internazionale delle unità di misura (SI). L'adozione del nuovo sistema di riferimento *IFCC* ha comportato sia un cambio di unità di misura sia nuovi intervalli di riferimento; di conseguenza non ci si deve stupire se molti laboratori esprimono ancora i valori di emoglobina glicata sia con la vecchia che con la nuova unità di misura.

Dal punto di vista clinico, come già accennato, per un soggetto diabetico di recente diagnosi, privo

di complicanze micro e macroangiopatiche il livello target di emoglobina glicata da raggiungere è inferiore al 7% (o 53 mmol/mol). Esattamente come già esposto, tale obiettivo sarà più o meno stringente a seconda delle caratteristiche fenotipiche della persona; nella fattispecie le linee guida nazionali propongono di valutare l'aspettativa di vita e la presenza di complicanze micro e macroangiopatiche. Per esempio in un'importante compromissione micro e macroangiopatica in presenza di un'aspettativa di vita <10 anni un obiettivo tra 8-9% può essere più che accettabile (Tabella 1).

Un altro parametro di valutazione del compenso glicemico è l'automonitoraggio domiciliare della glicemia. Tale pratica è indispensabile per i pazienti che praticano la terapia insulinica poiché permette sia di dosare la giusta quantità di farmaco sia di monitorizzare gli effetti dello stesso e di modificare la posologia ben prima dei 2-3 mesi necessari per la variazione dell'emoglobina glicata; non lo è per i pazienti che praticano terapia ipoglicemizzante orale. In questi ultimi serve soprattutto per il controllo delle

escursioni glicemiche post-prandiali e come presidio diagnostico di emergenza in caso di sintomi indicativi di ipoglicemia. Dal punto di vista pratico un diabetico per cui è stato scelto un obiettivo metabolico ottimale deve tendere con l'automonitoraggio a glicemia a digiuno e pre-prandiale comprese tra 70-130 mg/dl, e 2 ore dopo l'inizio del pasto <160 mg/dl. Ovviamente questi obiettivi saranno oggetto di personalizzazione in funzione dello stato globale del soggetto.

Dalla scelta dell'obiettivo glicemico alla personalizzazione della terapia farmacologica

Come spesso avviene in medicina, la personalizzazione della terapia è stata resa possibile perché negli ultimi anni, in ambito diabetologico, si è assistito a una vera e propria esplosione della ricerca farmacologica: l'uscita in commercio, infatti, nell'ultima decade, di diverse molecole con diversi target fisiopatologici, ha aperto la strada a nuovi obiettivi terapeutici e ha permesso di riprendere in mano anche concetti fisiopatologici fino a questo momento forse un po' trascurati.

Se fino a qualche anno fa trattare l'iperglicemia significava lavorare sul cosiddetto "TRIUMVIRATO", costituito dall'iperproduzione epatica di glucosio, dalla ridotta secrezione insulinica e dal ridotto assorbimento periferico del glucosio (soprattutto muscolare), oggi si può agire su un vero e proprio "OTTETTO"^[5] dove ai tre protagonisti già citati si sono sommati la disfunzione delle cellule intestinali con il deficit dell'effetto incretini-co, il ridotto assorbimento renale di glucosio, l'aumentata produzione pancreatica di glucagone, l'alterazione del senso della fame a livello cerebrale e l'aumentata lipolisi da parte del tessuto adiposo viscerale (Fig. 2).

Ad oggi quindi abbiamo un'ampia gamma di farmaci, ognuno con le sue caratteristiche, i suoi pro e i suoi contro: questo permette al diabetologo la personalizzazione della terapia che fino a qualche anno fa era di fatto impensabile.

Le classi di farmaci e le relative molecole sulle quali oggi possiamo fare affidamento sono le seguenti:

- 1. Biguanidi: metformina;**
- 2. Sulfoniluree: glibenclamide, gliclazide, glimepiri-**

de, repaglinide;

- 3. Glitazoni: pioglitazone;**

- 4. Inibitori DPP4: sitagliptin, vildagliptin, linagliptin, saxagliptin, alogliptin;**

- 5. GLP1 agonisti: exenatide, liraglutide, lixisenatide, dulaglutide, albiglutide**

- 6. Inibitori SGLT2: empaglifozin, dapaglifozin, canaglifozin**

- 7. Insulina basale: glargine, detemir, degludec, glargine 300, abasaglar**

- 8. Insulina Rapida: lispro, aspart, glulisina.**

Di fronte a questa ampissima scelta rimane la questione di come orientarsi: tenuto conto che è compito del diabetologo valutare la più consona strategia terapeutica, di certo si può affermare che il farmaco di prima scelta rimane sicuramente la metformina. Sappiamo tuttavia che il diabete è una malattia progressiva e che il decadimento pancreatico con il conseguente deficit di produzione insulinica evolvono nel tempo. Questo ha come conseguenza che la terapia della malattia diabetica sia continuamente in evoluzione avendo come obiettivo di curare il disordine metabolico in decadimento. È consuetudine che nell'ambito della storia naturale a un certo punto la monoterapia non sia più sufficiente e che sia necessario aggiungere un secondo farmaco. Numerosi trial clinici randomizzati dimostrano che, in aggiunta a metformina, tutti i farmaci ora in commercio sono in grado di ridurre significativamente l'emoglobina glicata.

Il farmaco da aggiungere a metformina deve essere quindi selezionato in accordo con i possibili rischi e benefici (certi e dimostrati) che lo stesso può indurre.

Senza entrare negli specifici dettagli si può affermare che nei pazienti obesi si devono preferire, ove possibile, farmaci che non determinino aumento di peso, tipo agonisti del recettore di GLP1, inibitori di DPP4, inibitori di SGLT2 e acarbosio.

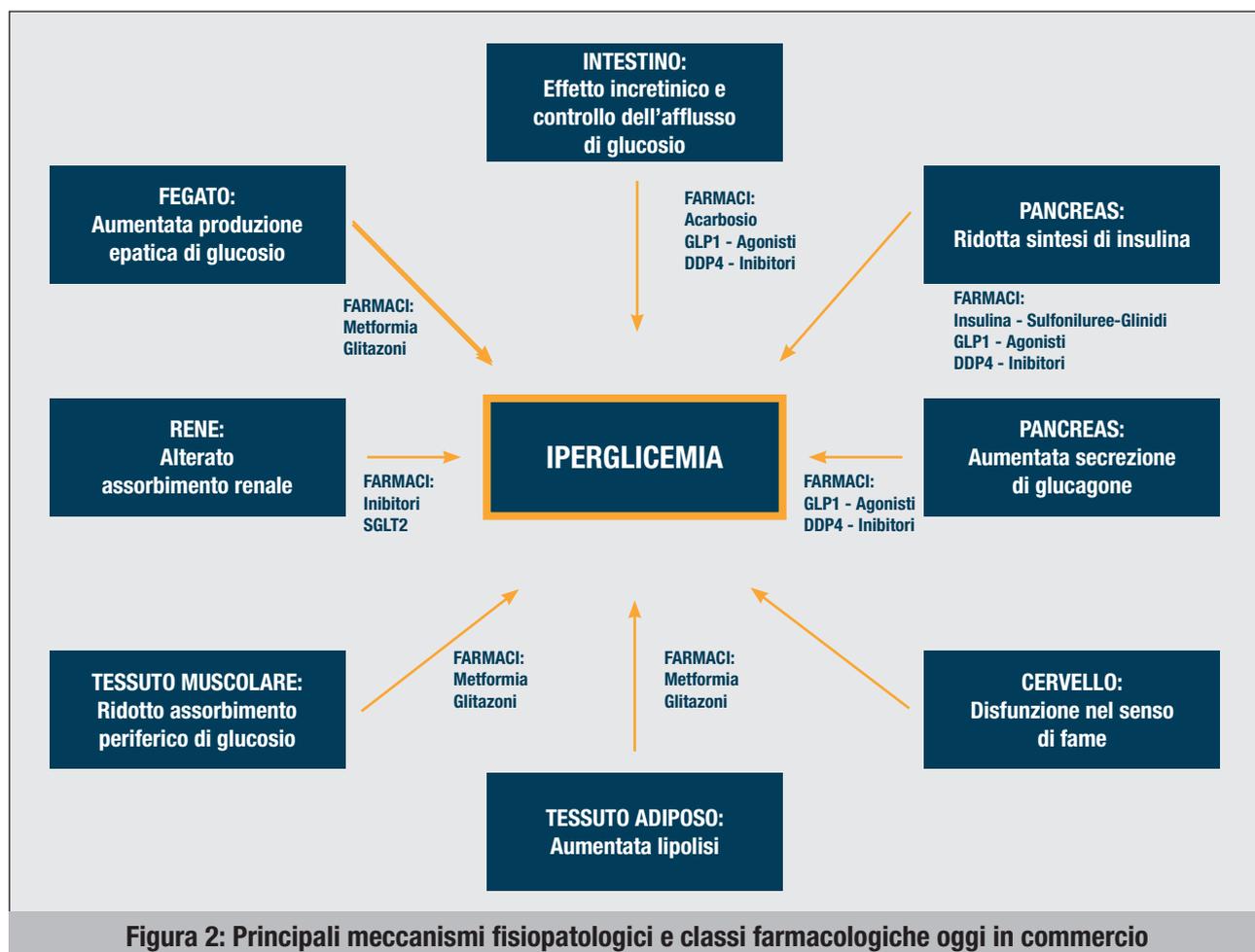
In quei pazienti che, per età avanzata, fragilità, comorbilità, attività lavorative particolari (es. uso di macchinari o guida protratta di veicoli), sono a rischio di subire o causare conseguenze gravi per una ipoglicemia, è obbligatorio entro i limiti del possibile, non utilizzare i farmaci che provocano ipoglicemia, tipo sulfoniluree,

glinidi e insulina. Per quanto sopra esposto comunque le ipoglicemie devono essere quanto più possibile evitate, e quindi bisogna sempre dare precedenza a farmaci a basso rischio. Nei pazienti con pregressi e importanti eventi cardiovascolari (infarto, scompenso cardiaco) non sufficientemente controllati con la metformina, o con intolleranza o controindicazioni alla metformina, gli inibitori SGLT2 dovrebbero essere considerati farmaci di prima scelta perché hanno dimostrato di migliorare la sopravvivenza di questo tipo di pazienti. Ne consegue che quando il controllo della glicemia non è più soddisfacente è necessario iniziare la terapia insulinica mono- o multiniettiva al fine di mantenere SEMPRE l'obiettivo glicemico prefissato per quel paziente.

Conclusioni

Il diabete mellito tipo 2 è una malattia la cui incidenza impatta notevolmente sulla salute pubblica nazionale. Grazie ai progressi terapeutici, negli ambulatori si trovano sempre più anziani “fragili” che diventano diabetici e anziani diabetici che sviluppano comorbidità, manifestando fragilità prima non presenti.

Gestire un soggetto con diabete vuol dire, oggi, valutarlo nel suo insieme, prefissare un obiettivo terapeutico efficace e sicuro al tempo stesso. Emerge quindi l'importanza di una periodica valutazione specialistica, la quale, alla luce delle continue innovazioni farmacologiche, riuscirà a “cucire” su misura la terapia più adatta al soggetto e alle sue caratteristiche.



BIBLIOGRAFIA

- 1 UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837.
- 2 ACCORD writing group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *NEJM* 2008; 358:2545.
- 3 S. E. Inzucchi, R.M. Bergenstat, J.B. Buse. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach. *Diabetes Care* 2015;38:140-149.
- 4 Standard Italiani per la cura del diabete mellito SID-AMD 2016 <http://www.standarditaliani.it>.
- 5 A.A. Tahrani, C.J. Bailer, S. Del Prato. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *Lancet* 2011 378:182-197