

# Prevenzione e remissione del diabete: sogno o realtà?

Le patologie cardio-nefro-metaboliche sono le principali responsabili della perdita di qualità e aspettativa di vita. Intervenire precocemente sui fattori di rischio con modifiche dello stile di vita è imperativo come anche conoscere e usare quei farmaci che non solo si propongono come armi per il trattamento del diabete e delle sue complicanze ma che potrebbero, se impiegati precocemente e a lungo termine, permettere la remissione della malattia

**Olga Eugenia Disoteo** - *SC Diabetologia - ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda*

**T**anto nell'ambulatorio diabetologico quanto in quello del medico di famiglia una tipologia di paziente di frequente osservazione è il paziente ad altissimo rischio cardiovascolare, che necessita di un approccio a 360°. Si tratta di pazienti che le linee guida Esc identificano bene, in base al riscontro di una serie di caratteristiche: una diagnosi di diabete di tipo 1 o di tipo 2, con presenza di altri fattori maggiori di rischio cardiovascolare tra cui ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità, fumo, una durata particolarmente lunga del diabete.

Quest'ultimo aspetto è particolarmente importante in caso di diabete di tipo 1, dove la durata della malattia è ben identificabile ai fini della definizione del livello di rischio. La data di esordio della malattia fornisce infatti elementi utili a dire se si è di fronte a un soggetto da trattare intensamente sin dall'inizio o se è possibile, facendo riferimento per esempio alla dislipidemia, posporre un approccio terapeutico (fermo restando che, in presenza di gravi dislipidemie o di dislipidemie familiari, l'approccio deve essere subito intenso).

In caso di paziente con diabete di tipo 2, quello presente con maggiore frequenza nella nostra popolazione, la prima misura per prevenire le compli-

canze cardio nefro vascolari è indubbiamente puntare a una gestione ottimale della malattia con target di emoglobina glicata inferiore a 7%, come raccomandato dalle linee guida, target che, in assenza di particolari controindicazioni, come necessità assoluta di impiego di terapie ad alto rischio di ipoglicemia, scende a valori inferiori a 6.5% (48 mmol/mol), utilizzando contestualmente trattamenti volti a raggiungere obiettivi specifici di pressione arteriosa e dislipidemia.

## ► Su quali farmaci far cadere la scelta?

I farmaci di scelta per il trattamento dell'ipertensione arteriosa nel paziente con diabete sono i principi attivi sull'asse della renina-angiotensina (Ace-inibitori e sartani) mentre per il controllo della dislipidemia i principali riferimenti terapeutici sono le statine, in associazione o meno con ezetimibe. Gli obiettivi da raggiungere sono per la pressione arteriosa 130/80 mmHg e per il C-Ldl valori inferiori almeno a 70 mg/dL, e meno di 55 mg/dL nei pazienti con pregresso evento, danno d'organo o fattori di rischio aggiuntivi. Di fatto l'obiettivo di C-Ldl < 55 mg/dL è un obiettivo che dovrebbe essere ricercato nella maggior parte dei pazienti diabetici di tipo 2.

Un occhio di riguardo va posto al problema del peso, spingendo il paziente a una dieta sana, a un calo ponderale, a una regolare attività fisica e a prestare attenzione a quei fattori di rischio aggiuntivi correlati ad eccessi nello stile di vita (alcol, fumo). L'alterazione dell'uricemia è un altro fattore che, unitamente alla distribuzione del grasso corporeo (obesità viscerale) va tenuta sotto controllo.

## ► Rischi e complicanze del paziente diabetico

La necessità di raggiungere questi obiettivi deriva dal fatto che i pazienti con diabete di tipo 2 hanno un alto rischio di morte cardiovascolare (cardiopatía ischemica in primis ma anche scompenso cardiaco) e di nefropatia diabetica, sia la forma classica inizialmente caratterizzate da microalbuminuria e poi da proteinuria, ma anche la forma ischemica, che ormai sappiamo essere fortemente presente nei nostri pazienti con diabete.

Un altro aspetto sul quale il clinico deve focalizzare l'attenzione è la steatosi epatica, condizione talvolta trascurata ma che è forse tra i primi meccanismi di insorgenza del diabete (proprio per le caratteristiche di alterazione del metabolismo che indu-

ce) oltre che rappresentare l'antecamera di una possibile evolutività verso cirrosi e epatocarcinoma.

Per quanto riguarda l'armamentario terapeutico per migliorare l'outcome del paziente con diabete di tipo 2 gli inibitori dell'SGLT2 e gli analoghi del GLP-1 ormai sono una realtà consolidata. Gli analoghi del GLP1 inducono un controllo glicemico ma sono attivi anche sul fronte della dislipidemia, migliorando il profilo lipidico, dell'ipertensione arteriosa e, dato non trascurabile, dell'obesità (dove i vantaggi sono un calo ponderale assoluto e un riequilibrio tra massa grassa e massa magra del paziente). Proprio per quest'ultima azione si propongono come un'arma valida per il trattamento del paziente obeso non diabetico.

A loro volta gli inibitori della SGLT2 confermano una valida efficacia antidiabetica, unita a influenze positive sui valori pressori e di prevenzione dello scompenso cardiaco.

Nel trattamento del paziente con alto rischio gli analoghi del GLP1 hanno dimostrato di poter ridurre l'evoluzione dell'aterosclerosi, con conseguente riduzione della mortalità cardiovascolare, utilizzabili in prevenzione secondaria e primaria.

Gli inibitori dell'SGLT2 dispongono di dati ancora più rilevanti perché dagli studi, primo fra tutti l'EMPA-REG OUTCOME, e a seguire il DECLARE-TIMI 58, è emersa una rapidissima apertura della forbice a favore della sopravvivenza dei pazienti, della riduzione della mortalità cardiovascolare e dello scompenso cardiaco.

Va sottolineato che gli inibitori dell'SGLT2 hanno trovato spazio nel trattamento dello scompenso cardiaco anche in soggetti non diabetici; dapaglifozin inoltre è stato approvato nell'Unione Europea (EU) per il trattamento della malattia renale cronica in pazienti adulti indipendentemente dalla presenza di diabete di tipo 2.

Questo ampio ventaglio di opzioni terapeutiche consente quindi un trattamento a 360° del paziente diabetico, ma offre anche a cardiologi e nefrologi trattamenti efficaci anche in pazienti senza diabete. E con la nota 100 si allargano le opportunità di trattamento assicurate dalla possibilità che hanno i medici di Medicina Generale di iniziare la terapia e proseguire la prescrizione di analoghi del GLP1, inibitori dell'SGLT2 e di inibitori del DPP4, altra classe di farmaci utili per il controllo della glicemia senza indurre pericolose ipoglicemie. La nota 100 consente a un maggior numero di pazienti diabetici di accedere a farmaci che non solo trattano il diabete, ma migliorano aspettativa e qualità di vita.

È doveroso un cenno sulle caratteristiche di questi farmaci, o meglio sulle loro modalità di somministrazione, prevalentemente per via iniettiva gli analoghi del GLP1 e per via orale gli inibitori dell'SGLT2, farmaci dunque "facili" da assumere.

### ► Prevenzione e remissione

Sono due aspetti di fondamentale importanza. Per quanto riguarda la prevenzione ci si può rifare a quanto detto sopra in relazione a quei trattamenti che, concepiti per la gestione del diabete, hanno trovato spazio anche nel trattamento dell'obesità. Quale prevenzione migliore ci può essere del trattare l'obesità per ridurre l'emergenza del diabete? Sicuramente si tratta di un'ottima strategia.

Un po' più complicato il caso di quei pazienti che vanno incontro a diabete di tipo 2, ma che non sono obesi. Ora come ora resta importantissimo un corretto approccio allo stile di vita attraverso la lifestyle medicine, che affronta a 360° lo stile di vita, quindi non solo alimentazione, esercizio fisico e niente abusi, ma anche gestione dello stress, dormire le ore giuste, avere una vita sociale appagante, perché pa-

re che il diabete corredi fortemente anche con queste situazioni di disagio.

Per quanto riguarda la remissione farmacologica del diabete si tratta di un obiettivo realizzabile, a patto di trattare precocemente, fin dalla diagnosi, e a fondo il diabete, in particolare con l'aggiunta di analoghi del GLP1 e inibitori dell'SGLT2 alla metformina, senza attendere che il paziente raggiunga valori elevati di emoglobina glicata ma già quando il parametro sia  $\geq 48$  mmol/mol: trattare intensivamente il paziente consente la normalizzazione della glicemia e probabilmente anche un ripristino nel tempo della normalità.

### ► Chirurgia bariatrica

Si tratta di un approccio che viene per lo più riservato a persone con obesità di grado elevato; è dimostrato che intervenire precocemente riducendo significativamente l'obesità può ridurre o ritardare significativamente l'insorgenza del diabete. Per quanto riguarda la remissione del diabete dopo chirurgia bariatrica nel paziente obeso diabetico, esistono numerosi dati della letteratura che la confermano. Un dato positivo controbilanciato però dal rischio di un fenomeno detto "regain": il recupero ponderale possibile dopo qualsiasi procedura di chirurgia bariatrica probabilmente causato da un riassetto biologico dell'organismo e dalla ripresa di abitudini. Una intensificazione degli interventi comportamentali sullo stile di vita (nutrizione e attività fisica) e l'aggiunta di terapie autorizzate per il trattamento dell'obesità può avere un ruolo nella prevenzione del recupero ponderale.



Attraverso il presente QR-Code è possibile ascoltare con tablet/smartphone il commento di Olga Eugenia Disoteco