

GESTIONE DELL'IPERGLICEMIA NEGLI ADULTI CON DM2

Coordinatori
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi
Editor
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

È stata recentemente pubblicata la *Consensus 2022* dell'*American Diabetes Association* (ADA) e dell'*European Association for the Study of Diabetes* (EASD) sulla gestione dell'iperglicemia negli adulti con diabete di tipo 2 (DM2), il cui ultimo aggiornamento risaliva al 2019.

Le due **principali novità** del documento sono:

- il ruolo centrale nel **controllo del peso corporeo**, come parte cruciale nell'approccio olistico alla gestione del DM2 e alla prevenzione delle complicanze d'organo ad esso associate;
- la **personalizzazione delle strategie e degli obiettivi terapeutici**, con un approccio centrato sulla persona, che tenga conto delle caratteristiche cliniche individuali, dell'età, delle comorbidità, del rischio di complicanze e di effetti collaterali della terapia (in particolare ipoglicemia e aumento di peso), inoltre del **contesto socio-economico e culturale** in cui il paziente si inserisce, e delle sue **preferenze**, allo scopo di aumentarne il coinvolgimento nella cura di sé e migliorarne l'aderenza terapeutica.

L'**obiettivo** della cura è la prevenzione delle complicanze e l'ottimizzazione della qualità di vita (QoL), che deve essere ottenuto incoraggiando il paziente alla collaborazione, favorendone la consapevolezza della malattia e l'auto-stima, ricorrendo se necessario al sostegno sociale e familiare.

L'**auto-gestione della malattia** riveste un ruolo chiave nella scelta e nell'implementazione della terapia. Viene raccomandato l'accesso a programmi di educazione e supporto (*DSMES, Diabetes Self-Management Education and Support*).

Grazie alle azioni di protezione cardio-vascolare (CV) e renale, per lo più indipendenti dall'effetto ipoglicemizzante, gli agonisti del recettore del *glucagon-like peptide 1* (GLP-1 RA) e gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT-2 in) sono potenti alleati nella riduzione della progressione della malattia diabetica e delle sue complicanze. Tuttavia, anche quando il quadro clinico complessivo e le evidenze scientifiche degli studi clinici suggerirebbero la scelta preferenziale di un determinato farmaco, per favorire l'aderenza al trattamento va prioritariamente considerata la **preferenza individuale**, relativamente alle vie di somministrazione, ai potenziali effetti collaterali, al timore delle ipoglicemie.

SINTESI DELLE INDICAZIONI SU TERAPIA E FOLLOW-UP

MONITORAGGIO GLICEMICO

L'**HbA1c** è ancora considerato il parametro principale per la valutazione del compenso glicemico, tenendo conto però delle condizioni interferenti o confondenti: anemia, emoglobinopatie, insufficienza renale cronica terminale (specie in corso di terapia con eritropoietina), gravidanza, appartenenza a certe etnie.

L'**auto-monitoraggio glicemico capillare** è utile per l'auto-gestione e l'adeguamento della terapia in corso di trattamento insulinico, ma nei pazienti che non seguono terapia insulinica non fornisce benefici clinici aggiuntivi e aumenta i costi; in alcuni pazienti può tuttavia dare informazioni relative all'impatto dello stile di vita e della terapia sul controllo glicemico.

Il **monitoraggio glicemico continuo** (CGM) *real-time* o su scansione intermittente può essere utile e dare maggiori informazioni nei pazienti con DM2 in terapia insulinica: va quindi considerato, utilizzando metriche standardizzate per l'interpretazione dei dati.

TERAPIA MEDICA NUTRIZIONALE (MNT)

Viene enfatizzata la **promozione di un corretto stile di vita**, attraverso una MNT personalizzata, che favorisca abitudini alimentari sane, sostenibili e perseguibili, e un'adeguata attività fisica, eventualmente con un **supporto psicologico** per il controllo del peso corporeo e dell'abuso di tabacco o altre sostanze, se necessario.

La **riduzione del peso è un obiettivo prioritario**: una perdita di peso $\geq 10-15\%$ può favorire la remissione del DM2, intesa come normalizzazione dei livelli glicemici per almeno 3 mesi in assenza di terapia farmacologica, oltre che ridurre il rischio cardio-metabolico e migliorare la QoL.



Sandra Di Marco (sandra.dimarco365@gmail.com) & **Commissione Diabete**

Olga Disoteo (coordinatore) (olgaeugenia.disoteo.amediabete@gmail.com)

Silvia Acquati, Davide Brancato, Carmela Coccaro, Giuseppe Favacchio, Alessandra Fusco, Silvia Galasso,

Barbara Guazzini, Valentina Izzo, Elisabetta Marchesi, Paola Morpurgo, Isabella Ramunni,

Francesco Tassone, Valentina Todisco

La **dieta mediterranea** ha dimostrato i maggiori benefici sulla riduzione del peso corporeo e dell'HbA1C, oltre che sulla salute CV, ritardando il ricorso alla terapia farmacologica del diabete.

Per ottenere il calo ponderale desiderato e migliorare il controllo glicemico, al corretto stile di vita può essere associata una **terapia farmacologica anti-obesità**.

Il *trial* STEP 2 (*Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity 2*) ha dimostrato che la **semaglutide** alla dose di 2.4 mg/settimana riduce l'HbA1c a livelli < 48 mmol/mol in più di 2/3 dei partecipanti (sovrappeso/obesi diabetici), con una perdita di peso tuttavia inferiore (9.6%) a quella osservata nel *trial* STEP 1 in adulti sovrappeso/obesi non diabetici (in media 14.9% vs 2.4% del *placebo*). La sospensione della terapia con semaglutide può associarsi a recupero ponderale, a conferma della natura cronica dell'obesità e della necessità di un trattamento cronico.

La **tirzepatide**, nuovo polipeptide a doppia azione (agonista GIP e GLP-1), non ancora approvato dalle autorità regolatorie per la terapia dell'obesità, alla dose di 5, 10 e 15 mg/settimana, ha dimostrato di ridurre il peso corporeo in soggetti sovrappeso/obesi del 15%, 19.5% e 20.9%, rispettivamente, a 72 settimane rispetto al 3.1% con *placebo*. La tirzepatide è stata approvata in associazione a dieta e attività fisica per la terapia del DM2 nel maggio 2022 dalla FDA e ha ricevuto parere positivo dall'Unione Europea.

CHIRURGIA METABOLICA

Dovrebbe essere presa in considerazione negli adulti con DM2 e BMI ≥ 40 kg/m² (≥ 37.5 kg/m² nelle persone di origine asiatica) o BMI 35.0-39.9 kg/m² (32.5–37.4 kg/m² nelle persone di origine asiatica) che non ottengono perdita di peso duratura e miglioramento delle comorbidità (inclusa l'iperglicemia) con approcci non chirurgici.

Nei soggetti con DM2 con BMI 25-30 kg/m² la chirurgia metabolica raggiunge percentuali di remissione del DM2 fino al 43%, superiori rispetto alla terapia medica tradizionale e che variano secondo il tipo di approccio chirurgico e la durata del diabete (maggiori per durata di 5-8 anni). In ogni caso si ottiene un miglioramento del controllo glicemico che supera la terapia medica tradizionale.

ATTIVITÀ FISICA e SONNO

L'attività fisica regolare migliora il controllo glicemico e la *performance* cardio-respiratoria. Gli adulti con DM2 dovrebbero essere incoraggiati a ridurre il tempo trascorso in modo sedentario e a svolgere regolarmente attività aerobica (> 150 min/settimana di intensità da moderata ad alta). Questa va integrata con esercizi finalizzati ad aumentare resistenza, flessibilità ed equilibrio (2-3 allenamenti settimanali), specie nei pazienti anziani o con mobilità ridotta o scarsa funzionalità, tenendo conto che il diabete si associa a più precoce deterioramento della funzionalità fisica.

Il sonno ha un impatto significativo sul controllo glicemico e sul peso corporeo, influenzando la sensibilità insulinica e l'apporto energetico: il *deficit* di sonno si associa a maggior introito calorico e aumento di peso e parallelamente a maggiori livelli di HbA1c.

TERAPIA MEDICA IPOGLICEMIZZANTE

SGLT-2 in

Agiscono per via orale, aumentando l'escrezione urinaria di glucosio, hanno efficacia ipoglicemizzante medio-alta, che dipende dal filtrato glomerulare stimato (eGFR), ma soprattutto conferiscono protezione CV e renale, ampiamente dimostrata da studi di esito cardio-renale.

Nei pazienti con scompenso cardiaco (HF) e/o nefropatia cronica (CKD) ed eGFR ≥ 20 mL/min si raccomanda l'utilizzo di un SGLT-2 in di provato beneficio nel ridurre eventi compositi CV maggiori (MACE) e HF e nel migliorare gli esiti renali, indipendentemente dall'uso di metformina e dai livelli basali di HbA1c.

In caso di intolleranza o controindicazioni agli SGLT-2 in, dovrebbe essere considerato un GLP-1 RA di provato beneficio nella riduzione dei MACE, che andrebbe continuato fino all'insufficienza renale terminale.

Recenti dati dimostrano la sicurezza degli SGLT-2 in: le infezioni micotiche genitali di solito risultano moderate e trattabili, la cheto-acidosi diabetica ha bassa incidenza; i benefici superano i rischi anche quando si considerano altri possibili effetti collaterali, quali disidratazione, ipotensione ortostatica, amputazioni e fratture, anche in presenza di arteriopatia periferica.

GLP-1 RA

Agiscono stimolando la secrezione insulinica in modo glucosio-dipendente, sopprimono la secrezione di glucagone, riducono l'appetito e rallentano lo svuotamento gastrico. Sono disponibili per somministrazione sottocutanea, con l'eccezione della recente disponibilità di semaglutide orale. Oltre all'efficacia ipoglicemizzante, hanno dimostrato di ridurre i MACE negli adulti con DM2 e malattia CV accertata (dulaglutide, liraglutide e semaglutide sc) o con molteplici fattori di rischio CV (dulaglutide).

Nei diabetici con patologie CV accertate o con molteplici fattori di rischio CV (età ≥ 55 anni più ≥ 2 fattori di rischio, quali obesità, ipertensione, fumo, dislipidemia o albuminuria), **dovrebbe essere utilizzato un GLP-1 RA efficace nel ridurre gli eventi CV maggiori o un SGLT-2 in efficace nel ridurre gli eventi CV maggiori e l'HF e nel migliorare gli esiti renali**, in ogni caso **indipendentemente dall'uso di metformina e dai livelli basali di HbA1c**.

Grazie agli effetti di rallentamento dello svuotamento gastrico e di riduzione dell'appetito e del peso corporeo, sono stati approvati per la terapia cronica del sovrappeso/obesità (liraglutide 3 mg/die e semaglutide 2.4 mg/settimana sc). Nello studio AWARD-11 la dulaglutide alla dose di 3 mg e 4.5 mg/settimana ha dimostrato maggiore effetto sulla riduzione dell'HbA1c e sulla perdita di peso rispetto alla dose di 1.5 mg/settimana.

La titolazione dei GLP-1 RA è in grado di prevenire o mitigare i più comuni effetti collaterali gastro-intestinali (nausea, vomito, diarrea). I dati degli studi di esito CV (CVOT) non indicano aumento del rischio di pancreatite, cancro del pancreas e carcinoma midollare della tiroide (MTC), anche se i GLP-1 RA sono controindicati nelle persone a rischio di MTC, o con familiarità per MTC o per MEN-2, vista l'insorgenza di MTC negli studi pre-clinici sui roditori. Va invece considerato l'aumentato rischio di malattie della colecisti e delle vie biliari e il possibile peggioramento di una pre-esistente retinopatia nei pazienti scompensati, per il rapido declino dell'HbA1c.

Tirzepatide

Il doppio agonista GIP e GLP-1 nel *trial* clinico di fase 3 ha dimostrato la superiorità sul controllo glicemico rispetto a *placebo*, semaglutide 1 mg/settimana, insulina degludec e insulina glargine. La riduzione dell'HbA1c alla posologia di 5, 10 e 15 mg/settimana è stata rispettivamente di 21, 21 e 23 mmol/mol (1.91%, 1.93% e 2.11%), con riduzione media del peso corporeo di 7-9.5 kg e benefici aggiuntivi sulla riduzione del grasso viscerale, sotto-cutaneo ed epatico, ma aumentata probabilità di effetti collaterali gastro-intestinali, in particolare nausea. Ci sono già dati a breve termine dagli RCT sul non incremento dei MACE da parte di tirzepatide vs il comparatore, ma è in corso lo studio SURPASS-CVOT, che fornirà dati nel lungo termine sul profilo CV del farmaco.

Metformina

Ha basso costo e buon profilo di efficacia e sicurezza (con minimo rischio ipoglicemico); non va usata con eGFR < 30 mL/min e dovrebbe essere ridotta quando l'eGFR è < 45 mL/min. Può indurre riduzione dei livelli di vitamina B₁₂, che va quindi controllata ed eventualmente supplementata, specie in presenza di anemia e neuropatia.

Inibitori della dipeptil peptidasi 4 (DPP-4 in)

Sono farmaci con modesto effetto ipoglicemizzante, ben tollerati e sicuri, sia per il minimo rischio ipoglicemico, sia per la sicurezza CV dimostrata nei CVOT (sitagliptin, linagliptin, saxagliptin, alogliptin). Sono stati dimostrati aumentato rischio di HF con saxagliptin e riduzione della progressione dell'albuminuria con linagliptin (studio CARMELINA).

Per tutta la classe dei DPP-4 in sono state descritte reazioni di ipersensibilità e artralgie.

L'associazione di DPP-4 in e insulina basale è un'opzione valida e sicura in termini di controllo glicemico e rischio ipoglicemico e può costituire un'alternativa al regime insulinico *basal-bolus* negli anziani ospedalizzati.

Sulfaniluree

Sono farmaci a basso costo, ad elevata efficacia, ma con effetto non duraturo, gravati da alto rischio ipoglicemico e modesto aumento del peso corporeo. Revisioni sistematiche hanno escluso l'aumento della mortalità per tutte le cause rispetto ad altri trattamenti attivi. Lo studio TOSCA.IT (*Thiazolidinediones or Sulfonylureas and Cardiovascular Accidents Intervention Trial*) di confronto tra linagliptin e glimepiride in una popolazione ad alto rischio CV ha escluso l'aumento di incidenza dei MACE.

Tiazolidinedioni

Sono insulino-sensibilizzanti, caratterizzati da elevata efficacia ipoglicemizzante, con effetto duraturo e preservazione della funzione β -cellulare pancreatica. Con l'uso di pioglitazone sono stati pubblicati dati di protezione CV in soggetti con DM2 e malattia CV (studio PROACTIVE) e riduzione del rischio di *ictus* e infarto miocardico in soggetti insulino-resistenti non diabetici (studio IRIS). Sono stati osservati effetti benefici del pioglitazone anche nella steatosi epatica non alcolica (NAFLD) e nella steato-epatite non alcolica (NASH).

I benefici del farmaco vanno comunque bilanciati con i potenziali rischi, rappresentati da ritenzione di liquidi, HF, aumento di peso, fratture ossee, che possono essere mitigati dall'associazione con SGLT-2 in o GLP-1 RA, che promuovono la perdita di peso e l'escrezione di sodio.

Inibitori dell'alfa glucosidasi

Sono ipoglicemizzanti orali, che migliorano il controllo glicemico riducendo l'escursione glicemica post-prandiale e possono essere utili in caso di ipoglicemia reattiva o elevato consumo di carboidrati.

Insulina

La terapia insulinica nelle sue numerose formulazioni ha elevata efficacia nel controllo glicemico, ma a causa del rischio ipoglicemico deve essere accompagnata da accurata educazione terapeutica e regolare monitoraggio glicemico per facilitarne l'auto-gestione. L'approvazione di insuline biosimilari contribuisce alla riduzione dei costi, favorendo l'accessibilità alla terapia, fattori che vanno sempre considerati per evitare l'interruzione del trattamento.

Le insuline basali a lunga durata d'azione degludec e glargine (anche in formulazioni concentrate) hanno basso rischio di ipoglicemia e sono quindi da preferire all'insulina NPH. Per entrambe è stata dimostrata la sicurezza CV in CVOT dedicati.

Le insuline pre-miscelate hanno basso costo ma minore flessibilità nel trattamento.

Quando si rende necessaria l'intensificazione della terapia insulinica per il peggioramento del controllo glicemico, nonostante la titolazione dell'insulina basale per correggere l'iperglicemia a digiuno (cioè per dosi > 0.5 U/kg), per ridurre il picco glicemico post-prandiale deve essere aggiunta insulina ai pasti, raccomandando il monitoraggio glicemico con un adeguato supporto educativo (DSMES). Sono disponibili a questo scopo insuline ad azione breve o rapida.

Sono oggi disponibili **smart pen e pompe insuliniche** per l'infusione sc continua: le evidenze nel DM2 sono scarse per le prime e di modesto miglioramento del compenso glicemico e riduzione del rischio ipoglicemico per le seconde. Si suggerisce di considerarne l'uso nei soggetti con DM2 in terapia insulinica intensiva con propensione per la tecnologia.

Analogamente, nel DM2 in terapia insulinica intensiva va considerato il **CGM**, *real-time* o intermittente, per il miglior controllo glicemico, la minor variabilità glicemica e la riduzione dello *stress* legato alla gestione della terapia. Sono ancora poche le evidenze sull'uso del CGM nel DM2 non in terapia insulinica come strumento motivazionale (monitoraggio dell'introito calorico e della terapia, qualità del sonno). Non vi sono invece evidenze convincenti sull'uso dei sistemi ibridi (*hybrid closed loop*) nel DM2.

Combinazioni insulina + GLP-1 RA

Sono oggi disponibili due combinazioni pre-costituite di analoghi dell'insulina basale con GLP-1 RA: insulina degludec + liraglutide (IDegLira) e insulina glargine U100 + lixisenatide (iGlarLixi). È dimostrato che nei soggetti con DM2 in controllo glicemico inadeguato con insulina basale o GLP-1 RA, queste combinazioni pre-costituite permettono di raggiungere un miglior controllo glicemico con basso rischio ipoglicemico, minor incremento di peso e meno effetti collaterali gastro-intestinali rispetto alla terapia con solo GLP-1 RA, consentendo peraltro di ritardare l'intensificazione della terapia insulinica o anche di de-intensificarla quando possibile.

Confronto sull'efficacia dei farmaci ipoglicemizzanti

Da una metanalisi di 453 studi sui farmaci ipoglicemizzanti, la riduzione dell'HbA1c è risultata maggiore con insulina e GLP-1 RA, la riduzione del peso corporeo con semaglutide sc, seguita da altri GLP-1 RA e dagli SGLT-2 in e la riduzione della PA con gli SGLT-2 in e i GLP-1 RA. Tirzepatide è più efficace di semaglutide 1 mg/settimana sul controllo glicemico e sulla riduzione del peso corporeo.

Terapia combinata

Grazie all'avvento dei nuovi farmaci ipoglicemizzanti e ai loro effetti pleiotropici, l'approccio tradizionale alla terapia ipoglicemizzante, tipicamente scalare, dovrebbe lasciare il posto a un approccio di combinazione precoce della terapia, visti i numerosi benefici: effetto ipoglicemizzante più duraturo, minore inerzia terapeutica, controllo di molteplici fattori di rischio cardio-metabolico, aderenza terapeutica e costo dei farmaci.

APPROCCIO PERSONALIZZATO AL TRATTAMENTO: SCELTA DEL FARMACO IN RELAZIONE ALLE COMORBILITÀ

Dal 2019, data dell'ultimo aggiornamento della *Consensus ADA-EASD* sulla terapia del DM2, ad oggi sono stati completati e pubblicati numerosi studi di esito CV, renale e su HF, in particolare con SGLT-2 in, oltre a metanalisi di confronto su sottogruppi di popolazione (ad esempio con malattia CV, CKD, storia di HF, età diverse, pregressa terapia con metformina): le raccomandazioni dell'attuale *Consensus ADA-EASD* raccolgono le relative evidenze. Studio **VERTIS CV** (*Evaluation of Ertugliflozin Efficacy and Safety CVOT*): nei pazienti con DM2 e malattia CV ertugliflozin si è dimostrato superiore a *placebo* sull'ospedalizzazione per HF, e simile su MACE ed esiti secondari. Studio **CREDESCENCE** (*The Canagliflozin and Renal End points in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation*): nel DM2 con eGFR 30-90 mL/min e albuminuria (300-5000 mg/g creatinina) canagliflozin (proseguito fino alla dialisi o al trapianto) ha ridotto in modo significativo l'*outcome* composito primario di progressione verso la dialisi, eGFR < 15 mL/min, raddoppio della creatinemia o morte per cause CV o renali. Studio **DAPA-CKD** (*Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease*): in soggetti con (68%) e senza DM2 con eGFR 25-75 mL/min e albuminuria (200-5000 mg/g creatinina) dapagliflozin ha dimostrato un chiaro beneficio sull'esito composito renale, sugli esiti individuali rene-specifici, sulla morte CV e sull'ospedalizzazione per HF, sia nella popolazione complessiva che nel sottogruppo degli affetti da DM2. Studio **SCORED** (*The Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk*): in pazienti con CKD e altri fattori di rischio CV, sotagliflozin (duplice inibitore di SGLT-1 e SGLT-2, non ancora approvato per la terapia del DM2) ha ridotto l'*endpoint* composito di mortalità CV, ricovero o visite urgenti per HF rispetto al *placebo*, senza effetti sull'*endpoint* composito renale.

Studio **EMPEROR-Reduced** (*Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction*): empagliflozin ha ridotto l'*endpoint* composito di mortalità CV o ricovero per HF in soggetti con HF e ridotta frazione di eiezione (FE), indipendentemente dalla presenza di DM2 (50% dei partecipanti). Lo stesso effetto, anche in assenza di DM2, è stato evidenziato anche con FE preservata (> 40%), nello studio **EMPEROR-Preserved** (*Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction*).

Studio **SOLOIST-WHF** (*Sotagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Post Worsening Heart Failure*): in soggetti con DM2 e HF in peggioramento, sotagliflozin ha ridotto il numero totale di morti CV, ricoveri o visite urgenti per HF, indipendentemente dalla FE.

Stanno emergendo potenziali benefici sugli esiti CV e renali del trattamento combinato con SGLT-2 in e GLP-1RA. Studio **EXSCEL** (*Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering*): in un'analisi *post-hoc* la combinazione di exenatide settimanale con SGLT-2 in (sommministrato in aperto) ha ridotto la mortalità per tutte le cause e attenuato il declino dell'eGFR rispetto al trattamento con sola exenatide.

Riguardo al **confronto tra le due classi SGLT-2 in e GLP-1 RA**, è emerso dalle metanalisi che:

- non vi sono differenze di mortalità e altri esiti CV;
- gli SGLT-2 in sono risultati superiori nel ridurre i ricoveri per HF e l'esito composito renale;
- i GLP-1 RA sono più efficaci nel ridurre il rischio di *ictus*.

Anche se non vi sono CVOT focalizzati su **soggetti con DM2 a basso rischio CV**, analizzando i risultati di alcune metanalisi si può dedurre che nessuna classe farmacologica conferisce benefici CV in questa popolazione.

Analisi di sottogruppi hanno esplorato il ruolo dell'uso di metformina *background* come potenziale modificatore del beneficio CV di questi farmaci: per gli SGLT-2 in non si sono osservate differenze su MACE, morte CV, ricovero per HF ed esiti renali maggiori in relazione all'uso di metformina; lo stesso vale per i GLP-1 RA relativamente agli effetti su MACE e mortalità. **Da ciò deriva l'indicazione all'uso di questi farmaci indipendentemente dall'uso concomitante di metformina.**

ALTRE CARATTERISTICHE CLINICHE NELLA SCELTA DEI FARMACI IPOGLICEMIZZANTI

Anziani

Una considerazione di importanza crescente nella scelta della terapia ipoglicemizzante è la **fragilità fisica** del paziente. Oggi possiamo affermare che in linea generale **la scelta dei farmaci utili a migliorare gli esiti CV e renali non dovrebbe differire per i pazienti anziani (> 65 anni)**, tenendo comunque in considerazione la tollerabilità e la sicurezza dei farmaci, in termini di rischio di ipoglicemia o di ipotensione arteriosa e la possibilità di modificare il trattamento e l'obiettivo glicemico in corso di malattia.

Giovani

Parallelamente al crescere dell'obesità, si assiste all'aumento delle alterazioni della tolleranza glucidica fino al DM2 negli adolescenti e giovani adulti: negli USA si stima che in 1 su 5 adolescenti e in 1 su 4 giovani adulti siano oggi presenti alterata tolleranza glucidica e/o alterata glicemia a digiuno, che progrediranno in futuro verso DM2 e relative complicanze.

Alcune etnie sono particolarmente colpite da questo fenomeno: più di metà dei casi interessa ispanici, neri non ispanici, originari delle isole del Pacifico e amerindi. Ciò che più preoccupa è la rapida progressione verso il diabete e le sue complicanze acute e croniche in età peraltro giovane (si stima il 25% di infarto, *ictus* e amputazioni degli arti tra 18 e 44 anni) e la minor risposta ai trattamenti. **Nei diabetici < 40 anni andrebbe considerata una terapia combinata precoce** rispetto alla sola metformina iniziale, anche se non si conoscono gli effetti di questo approccio, vista l'inclusione molto limitata di queste fasce di età negli studi clinici.

Appartenenza etnica

Dati derivanti dalla metanalisi di sei studi di esito CV e renale hanno evidenziato una maggiore quota di eventi CV e altre complicanze in partecipanti di etnia non bianca (tuttavia rappresentati per non più del 21% della popolazione arruolata). La riduzione del rischio di morte CV e di ricovero per HF risultava tuttavia significativa con SGLT-2 in rispetto al *placebo* sia nei bianchi che nelle altre etnie. Per essere rappresentativi dell'intera popolazione affetta da DM2, sarebbe opportuno che gli studi in corso e futuri reclutassero anche popolazioni sotto-rappresentate, per meglio conoscerne la risposta al trattamento.

Differenze di sesso

Il rischio CV nella popolazione generale è più basso nelle donne rispetto agli uomini di pari età, ma questo rapporto si inverte con lo sviluppo di DM2. Ciononostante, nei recenti CVOT relativi al DM2 le donne sono sotto-rappresentate (28.5-35.8% dei partecipanti agli studi). Andrebbero, quindi, arruolate in maggior numero per conoscere meglio i determinanti del rischio CV nel sesso femminile.

Nella gestione delle donne in età fertile è importante considerare la possibilità di un **counseling sulla contraccezione**, per evitare l'esposizione a farmaci che possono influire negativamente sulla salute fetale.

Obesità e comorbidità correlate, NAFLD E NASH

La perdita di peso costituisce l'obiettivo primario nei diabetici sovrappeso/obesi, specie in presenza di comorbidità, come NAFLD e NASH, che aumentano peraltro il rischio CV, e soprattutto nei soggetti a più alto rischio di progressione verso la fibrosi epatica, considerando, oltre alle modifiche dello stile di vita, anche l'approccio farmacologico e/o chirurgico.

Pioglitazone, GLP-1 RA e chirurgia metabolica hanno mostrato benefici sulla NASH; pioglitazone e chirurgia metabolica possono anche ridurre la fibrosi epatica. Pertanto, nei diabetici a rischio medio-alto di fibrosi epatica andrebbero suggeriti pioglitazone e/o GLP-1 RA con evidenze di beneficio.

Ci sono dati che evidenziano riduzione della *sleep apnea* ostruttiva con gli SGLT-2 in, ma non è chiaro se questo effetto sia mediato dal calo ponderale.

APPROCCIO INTEGRATO E MULTI-DISCIPLINARE E INDIVIDUALIZZAZIONE DELLA CURA

La gestione del paziente diabetico dovrebbe coinvolgere un *team* multi-disciplinare (dai medici di medicina generale agli specialisti, diabetologo, endocrinologo, cardiologo, nefrologo, neurologo, farmacista ed altri, agli infermieri e dietisti) per un approccio olistico e centrato sulla persona, all'interno di un centro di cura e

avvalendosi della tecnologia per semplificare gli scambi informativi, il supporto e il monitoraggio del paziente. Vi sono evidenze crescenti dell'impatto positivo della telemedicina nel raggiungimento degli obiettivi terapeutici nei pazienti con DM2.

Il **principio dell'equità della gestione dei malati** deve essere al centro del sistema, per eliminare le barriere sociali e culturali e garantire la migliore cura per ciascun paziente. A questo scopo, ogni soggetto deve essere valutato nel proprio contesto sociale, tenendo conto degli elementi di rischio e delle preferenze individuali.

APPROCCIO PRO-ATTIVO: VINCERE L'INERZIA TERAPEUTICA

Per raggiungere gli obiettivi glicemici individuali, sono necessari la revisione periodica della terapia e degli obiettivi, il rinforzo educativo e l'intensificazione della terapia medica (se necessario), attraverso la combinazione di farmaci ad azione complementare.

Nei soggetti con DM2 trattati con farmaci associati a rischio ipoglicemico è raccomandato un obiettivo di HbA1c tra 49 e 58 mmol/mol (6.6-7.5%), che può essere più elevato nei soggetti fragili (con età avanzata e/o con aspettativa di vita limitata). Nel DM2 trattato con farmaci senza significativo rischio ipoglicemico è raccomandato un obiettivo di HbA1c < 53 mmol/mol (< 7%) ed è suggerito un obiettivo < 48 mmol/mol (< 6.5%). Nei giovani (< 40 anni) con livelli di HbA1c al primo riscontro di DM2 > 16.3 mmol/mol (> 1.5%) rispetto all'obiettivo stabilito alla diagnosi (per esempio ≥ 70 mmol/mol, > 8.5%) è indicata da subito la terapia combinata per ottenere livelli di HbA1c < 53 mmol/mol (< 7%) e prevenire le complicanze.

Nel processo di potenziamento farmacologico va sempre tenuto conto del disagio che esso comporta, del rischio di eventi avversi, delle possibili interazioni farmacologiche e soprattutto del fatto che la complessità del trattamento può ridurre l'aderenza terapeutica.

Le combinazioni farmacologiche a dose fissa (pre-costituite), precedentemente analizzate, costituiscono una forma di intensificazione della terapia, che migliora la *compliance* e l'approccio multi-fattoriale.

La terapia insulinica è da preferire in corso di scompenso glicemico (HbA1c > 86 mmol/mol, > 10%), specie se associata a calo ponderale, chetosi o chetonuria e in ambito ospedaliero, in corso di malattie acute o quando si sospetti DM1. Quando si introduce la terapia insulinica andrebbero sospese le sulfaniluree, che aumentano il rischio ipoglicemico.

In alcuni casi (ad esempio negli anziani) andrà invece de-intensificata la terapia ipoglicemizzante, per la comparsa di effetti collaterali e/o per il maggior rischio ipoglicemico.

COMMENTO FINALE PERSONALE

L'ultima *Consensus ADA/EASD 2022* è orientata verso una sempre maggiore individualizzazione nella gestione del DM2, con la personalizzazione delle strategie e degli obiettivi terapeutici in un approccio centrato sulla persona. Viene sempre più riconosciuta la necessità di programmi di educazione e supporto anche psicologico all'auto-gestione della malattia, con il coinvolgimento della persona con diabete nella cura di sé, per migliorare la consapevolezza e l'aderenza terapeutica e ridurre il carico enorme del diabete sulla persona e sulla società.

È auspicabile che gli apparati politici, amministrativi e sanitari che si occupano di organizzare i percorsi di cura procedano nella stessa direzione indicata dalle linee guida, tenendo conto del principio di equità della cura, della crescita esponenziale del DM2 nelle aree del mondo a basso reddito, che con i fenomeni migratori stanno popolando i Paesi più sviluppati, rappresentando quelle popolazioni emergenti dove la malattia diabetica è anche più severa e rapidamente evolutiva. Ma è necessario che tengano anche conto della necessità di potenziare i sistemi assistenziali, in termini di personale medico e paramedico e di figure di supporto psicologico, oltre che di spazi adeguati, senza i quali non potrà mai concretizzarsi alcun auspicio di riduzione della crescita della malattia diabetica e degli esiti che ne complicano il decorso.

BIBLIOGRAFIA

1. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* [2022, 65: 1925-66](#) e *Diabetes Care* [2022, 45: 2753-86](#).