

## L'IMPLEMENTO DELLA PREVENZIONE DEL DIABETE E DELLE SUE COMPLICANZE

**Susanna Morano (\*)**

Il diabete tipo 2 è una delle malattie croniche con aumento d'incidenza più significativo nell'ultimo ventennio, con livelli di diffusione di proporzioni epidemiche. Il numero di italiani affetti secondo i dati Istat riportati nel rapporto "diabete 2000-2016", risulta essere di tre milioni e 200 mila, ovvero il 5,3% dell'intera popolazione (1).

I fattori di rischio sono la familiarità per DT2, condizioni di prediabete (Impaired Glucose Tolerance [IGT], e/o Impaired Fasting Glucose [IFG]), l'età avanzata, il sovrappeso, l'obesità, l'inattività fisica, il pregresso diabete gestazionale (GDM), l'abitudine tabagica, l'ipertensione, la dislipidemia aterogena, l'appartenenza ad alcune etnie (afro americani, indiani americani, ispanici latini, asiatici americani).

L'attuale epidemia di diabete tipo 2 nei Paesi sviluppati è strettamente connessa a variazioni dello stile di vita e al conseguente incremento numerico dei soggetti affetti da obesità. L'eccessivo accumulo di tessuto adiposo, soprattutto a livello addomino-viscerale, è strettamente correlato alla presenza di insulino-resistenza. Se questa alterazione fisiopatologica si manifesta in soggetti geneticamente predisposti alla disfunzione  $\beta$ -cellulare, si realizzano condizioni di alterazione della regolazione della glicemia (IGT e/o IFG), che possono a loro volta evolvere nel diabete clinicamente manifesto.

L'importanza di un precoce riconoscimento e trattamento è supportata dall'evidenza che il diabete tipo 2 clinicamente manifesto è preceduto da una lunga fase asintomatica durante la quale si instaura il danno a carico dei tessuti bersaglio con conseguente comparsa delle complicanze già al momento della diagnosi.

L'identificazione delle categorie ad elevato rischio di malattia, su cui effettuare uno screening mirato, permette di riconoscere precocemente soggetti affetti da IGT ed IFG nei quali interventi sullo stile di vita precoci possono consentire di prevenire/ritardare lo sviluppo della malattia conclamata. Il compenso glicemico ottimale sin dalle prime fasi di malattia e la correzione dei fattori di rischio cardiovascolari associati sono efficaci nel ridurre l'incidenza e la progressione delle complicanze (2).

La prevenzione primaria del diabete tipo 2 si può realizzare attraverso interventi che limitino l'accumulo di grasso corporeo, che migliorino la sensibilità insulinica nei soggetti obesi e che preservino la massa e la funzione delle  $\beta$ -cellule, nonostante l'aumentata richiesta funzionale imposta dall'insulino-resistenza. Interventi volti al miglioramento dello stile di vita che includano attività fisica aerobica moderata della durata di almeno 20-30 minuti al giorno o 150 min. a settimana ed il calo ponderale del 5-10 % riducono del 60% l'incidenza del diabete. Per

Per quanto riguarda l'adozione di corrette abitudini alimentari è nota l'importanza della qualità oltre che della quantità di determinati nutrienti; gli acidi grassi saturi aumentano il rischio di diabete mentre la parziale sostituzione con grassi insaturi poli o monoinsaturi lo riducono. Il

*(\*) Ha collaborato allo studio Maria Cristina Gentile*

consumo regolare di pesce, ricco in acidi grassi polinsaturi n-3, e l'adozione della dieta mediterranea

dieta mediterranea ricca di acidi grassi monoinsaturi e fibre sono in grado di prevenire l'insorgenza del diabete.

Ad oggi nessun farmaco è specificatamente approvato per l'uso nel prediabete e/o nella prevenzione del diabete tipo 2. L'utilizzo di Metformina è da considerare off label nei soggetti con disglucemia a rischio molto elevato di sviluppare DT2 (pregresso GDM, obesità severa, rapida progressione dell'iperglicemia) tenendo conto del rischio di deficit di vitamina B12 cui può esporre. La terapia farmacologica può essere considerata un'importante alternativa terapeutica quando l'intervento sullo stile di vita sia fallito o non sia sufficientemente efficace o applicabile (2). Tra gli interventi di prevenzione primaria del diabete rientra anche la raccomandazione alla sospensione del fumo, fattore di rischio maggiormente incidente nei forti fumatori.

L'impatto sfavorevole del diabete è legato soprattutto allo sviluppo delle sue complicanze.

**Le complicanze a lungo termine**, quelle croniche, possono iniziare a svilupparsi anni prima che il diabete si manifesti e sono principalmente correlate ad un insufficiente controllo della glicemia (iperglicemia cronica).

Tra le complicanze macrovascolari (dei grossi vasi arteriosi) le malattie cardio e cerebrovascolari sono la principale causa di mortalità e morbilità nei soggetti diabetici.

Il diabete tipo 2 è considerato un equivalente CV, anche se tale equivalenza è modulata dall'età, dal sesso (> nella donna), dalla durata di malattia e dalla contemporanea presenza di altri fattori di rischio CV.

Nella prevenzione e rallentamento dello sviluppo delle complicanze cardiovascolari è fondamentale il controllo sistematico e la riduzione degli altri fattori di rischio modificabili spesso coesistenti come l'ipertensione, la dislipidemia, l'obesità, l'abitudine tabagica e la presenza di albuminuria che si sovrappongono come fattori di rischio cardiovascolari indipendenti.

L'ottimizzazione del compenso glicemico è uno degli obiettivi principali da raggiungere per la riduzione del rischio CV. Anche la scelta del farmaco ipoglicemizzante può influire sulla riduzione del rischio cardiovascolare nel paziente diabetico. Studi clinici come il LEADER per la Liraglutide, EMPA-REG per Empaglifozin e SUSTAIN -6 per la Semaglutide hanno dimostrato come l'utilizzo dei citati agonisti del GLP1 e SGLT2 inibitori abbiano un'azione diretta sulla riduzione di mortalità CV, per tutte le cause e sull'insorgenza di nuovi eventi CV nei pazienti in prevenzione secondaria (3-4).

I pazienti affetti da diabete tipo 2 si caratterizzano per alterazioni del profilo lipidico che vanno a costituire la cosiddetta "**dislipidemia diabetica aterogena**" (riduzione dell'HDL, aumento delle LDL, ipertrigliceridemia, LDL più piccole e dense) che va a contribuire all'aumentato rischio CV. Secondo le ultime linee guida dell'European Society of Cardiology (ESC) del 2019 il trattamento ipolipemizzante nel paziente diabetico deve condurre al raggiungimento di valori LDL tanto più bassi quanto maggiore è il rischio CV calcolato. Nei pazienti diabetici con rischio CV moderato dovrebbe essere raggiunto un valore di LDL <100

mg/dl, che diventa < a 70 mg/dl e a 55 mg/dl rispettivamente nelle condizioni di rischio CV alto e molto alto. Le statine sono indicate come terapia ipolipemizzante di prima scelta in quanto hanno dimostrato attraverso la loro azione sul colesterolo LDL di poter ridurre la mortalità totale, cardiovascolare e l'insorgenza di nuovi eventi cardiovascolari sia quando utilizzate in prevenzione primaria che secondaria. Qualora il target di LDL non possa essere raggiunto in monoterapia, è suggerita la combinazione con Ezetimibe che comporta un'ulteriore riduzione di livelli di LDL e un miglioramento degli outcomes CV. Una nuova arma nella terapia ipolipemizzante è rappresentata dagli inibitori del PCSK9, anticorpi monoclonali che attraverso la loro azione sul recettore delle LDL favoriscono la clearance dell'LDL circolante; possono essere utilizzati nei pazienti diabetici ad elevato rischio CV in caso di mancato raggiungimento dei target terapeutici nonostante la somministrazione di statina al dosaggio massimo tollerato in combinazione ad Ezetimibe o nei pazienti intolleranti a statina (5).

Tra le comorbidità spesso presenti nel paziente diabetico rientra l'**ipertensione arteriosa**, fattore di rischio maggiore per lo sviluppo di patologia CV e complicanze microvascolari. Il regolare monitoraggio dei valori pressori e l'eventuale correzione attraverso l'intervento sullo stile di vita e, in caso di insuccesso, con l'ausilio di una terapia farmacologica adeguata, rappresenta una priorità per raggiungere la riduzione del rischio CV nel paziente diabetico. La riduzione dell'introito salino a <6 g/die e l'adozione di una dieta ricca in vegetali, frutta e povera di grassi hanno dimostrato in associazione ad attività fisica regolare prevalentemente aerobica di migliorare il controllo pressorio.

Quando i valori pressori risultano essere stabilmente >140/90 mmHg, nonostante l'adozione di un corretto stile di vita, è necessario instaurare una terapia farmacologica. Il raggiungimento di valori ottimali di PA può ridurre il rischio di complicanze micro e macrovascolari. Tra i farmaci di prima scelta rientrano gli ACE inibitori o i sartani (ARB) in caso di intolleranza ai primi, particolarmente indicati in caso di microalbuminuria, proteinuria e ipertrofia del ventricolo sinistro. Qualora il target pressorio non riesca ad essere raggiunto con la monoterapia è suggerita la politerapia aggiungendo all'ACEi (o ARB) un Calcio antagonista o un diuretico. Anche l'utilizzo di GLP1a e SGLT2i (ha dimostrato di poter ridurre i valori pressori, effetto probabilmente favorito dalla riduzione del peso corporeo (studio LEADER) (3,6). Per quanto riguarda gli SGLT2i si suppone che riducano la pressione arteriosa mediante dei meccanismi aggiuntivi quali l'effetto diuretico osmotico, natriuretico e la riduzione delle resistenze arteriolari (7).

Tra le complicanze **microvascolari** (dei piccoli vasi arteriosi) rientra la **nefropatia** presente nel 20-40% dei pazienti diabetici.

La presenza di microalbuminuria e la riduzione del filtrato glomerulare oltre ad essere marcatori per sviluppo di nefropatia lo sono anche per aumentato rischio di patologia cardiovascolare essendo considerati fattori di rischio indipendenti e concausali. Il primo intervento fondamentale è l'ottimizzazione del compenso glicemico, in grado di ritardare la comparsa di microalbuminuria e la progressione a macroalbuminuria. I pazienti con micro-macro albuminuria devono essere trattati con ACEi o ARB al massimo dosaggio tollerato, a prescindere dai valori di pressione arteriosa, per ritardare la progressione verso l'insufficienza renale.

Nel paziente affetto da diabete tipo 2 l'utilizzo dei suddetti farmaci ha dimostrato di ridurre il rischio di progressione da normo a microalbuminuria e da micro a macroalbuminuria fino alla nefropatia conclamata.

Recenti studi hanno dimostrato anche l'effetto nefroprotettivo di alcuni nuovi farmaci ipoglicemizzanti: due GLP1-RA (Liraglutide e Semaglutide) e tre SGLT2i (Empagliflozin, Canagliflozin e Dapagliflozin) (3,8-11). E' ormai opinione condivisa considerare al momento della scelta del farmaco ipoglicemizzante più appropriato per il nostro paziente, anche proprietà aggiuntive che sono state dimostrate a livello di protezione cardiovascolare e renale.

Anche l'abolizione del fumo, la normalizzazione del profilo lipidico e dei valori pressori riducono sinergicamente il rischio di progressione a nefropatia conclamata.

Per quanto riguarda la **retinopatia diabetica**, principale causa di cecità nei paesi industrializzati, e la **polineuropatia diabetica** (DPN), la complicanza neurologica più comune del diabete tipo 2, lo scarso controllo glicemico è il principale fattore di rischio modificabile su cui è possibile intervenire tempestivamente per ritardarne la comparsa o la progressione (12).

In conclusione il diabete tipo 2 e lo sviluppo delle sue complicanze possono essere prevenuti principalmente con modifiche dello stile di vita.

Una corretta alimentazione, una regolare attività fisica, il calo ponderale e l'abolizione del fumo possono avere risvolti molto favorevoli oltre che sulla prevenzione del diabete anche sul controllo delle principali comorbidità come ipertensione e dislipidemia, che essendo anche fattori di rischio indipendenti, concorrono ad accrescere nel paziente diabetico il rischio CV, principale causa di morbilità e mortalità. Quando le modifiche dello stile di vita da sole non sono sufficienti, l'introduzione del trattamento farmacologico favorisce l'ottimizzazione dei valori glicemici, lipidici e pressori allo scopo di ridurre la comparsa e la progressione delle complicanze associate alla malattia.

## Bibliografia:

1. Dati ISTAT <https://www.istat.it/it/archivio/202600>
2. SID-AMD Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018
3. Marso SP et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311-322
4. Clifford J Bailey et al Cardiovascular protection in type 2 diabetes: Insights from recent outcome trials *Diabetes Obes Metab.* 2019 Jan;21(1):3-14. doi: 10.1111/dom.13492
5. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD *European Heart Journal* (2020) 41, 255323 ESC GUIDELINES doi:10.1093/eurheartj/ehz486
6. Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, Kengne AP. Effect of sodium-glucose cotransport-2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 43 randomized control trials with 22 528 patients. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e00407
7. James W Reed Impact of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on blood pressure *Vasc Health Risk Manag.* 2016 Oct 27;12:393-405. doi: 10.2147/VHRM.S111991
8. Marso SP et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular out-comes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-1844
9. Wanner C et al EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-334
10. Neal B et al CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-657
11. Wiviott SD et al DECLARET/IMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-357
12. Spallone V et al. *Neuropatia e assistenza al diabetico.* Bononia University Press, Bologna 2016, p.233-253