
La rivoluzione scientifica e culturale delle nuove linee guida del diabete

R. Giordano

Le nuove e più recenti linee guida (LG) della patologia diabetica sia internazionali che nazionali hanno creato proprio una rivoluzione copernicana, con un diverso approccio alla patologia ed alle sue complicanze rispetto anche al passato recente. Il diabete mellito di tipo 2 (DM2) è una delle emergenze sanitarie in più rapida crescita del 21° secolo e una delle malattie croniche con il più alto impatto socio-economico sui sistemi sanitari mondiali. Anche da noi in Italia le percentuali del DM2 variano da circa il 5 al 10 % della popolazione con una grande differenza tra regioni del nord e del sud e con una uguale notevole differenza nelle grandi città tra il centro e la periferia. Ma il DM2 è anche la principale causa di malattia renale cronica, ed è associato ad un significativo aumento del rischio cardiovascolare e della complessità clinica e assistenziale. La presenza di una costellazione di malattie cardiache, metaboliche e renali, in un paziente complesso con DM2, costituisce la Sindrome Metabolica Cardiorenale. La gestione di questi pazienti dovrebbe prevedere un cambio di paradigma da una strategia reattiva a un approccio proattivo secondo il *Chronic Care Model*. Questo è alla base delle nuove LG che sono state redatte dalle varie società scientifiche mondiali riguardo al diabete.

Tale premessa è fondamentale per iniziare a trattare ed a descrivere i vari algoritmi terapeutici come ci vengono proposti dalle ultime LG, e che portano anche a capire il perché sia stata creata la nota 100

allargando il campo dei sanitari che possono prescrivere i nuovi farmaci antidiabetici.

Qual è la terapia “migliore” per la persona con DM2? Questa domanda risuona costantemente nella mente di chi si dedica alla gestione delle persone con diabete, e che affronta, ogni giorno, la realtà dei nostri ambulatori con troppe richieste di accesso, con risorse troppo scarse, con amministrazioni che, pur impegnandosi, non riescono a far fronte alle necessità. È un interrogativo che include e comprende i nostri “desideri insoddisfatti”: strategie di intervento che permettano di mantenere stabile nel tempo l’HbA1c, di preservare la funzione beta-cellulare, di agire con efficacia senza incrementare il peso corporeo, di prevenire le complicanze, di modulare il profilo di rischio cardiovascolare. La stagione esaltante e piena di innovazioni che abbiamo la fortuna di vivere riguardo al diabete è stata caratterizzata negli ultimi 15 anni dalla immissione sul mercato di moltissime nuove classi di farmaci, sostenute da solide evidenze scientifiche derivanti da trial di intervento e di *outcome* cardiovascolare e da studi in *real world*. Tuttavia, gli aggiornamenti progressivi delle LG, mai così rapidi e numerosi, hanno forse generato delle sensazioni anche errate, oltre ad uno spiazzamento che sta ritardando la reale rivoluzione terapeutica. Per esempio si può segnalare l’errata convinzione che la terapia insulinica sia “passata di moda”, e che nella faretra di opzioni terapeutiche a disposizione del diabetologo del XXI secolo stia diventando sempre meno utile. Invece vorrei

condividere intanto la convinzione che, nonostante i suoi 100 anni di vita (ricordo che ho scritto un romanzo *“Ultima fermata l’isola che c’è”* che racconta l’esaltante epopea della scoperta dell’insulina), la terapia insulinica è ancora giovane, e rappresenta una risorsa importante per il trattamento anche della persona con DM2 in ogni fase della malattia. Una tragica conferma del ruolo centrale della terapia insulinica nel paziente instabile è arrivata nelle corsie dei centri COVID di tutto il mondo, in cui l’insulina ha rappresentato la prima scelta per la gestione efficace dell’iperglicemia. Ma prima e oltre le necessità dei pazienti ospedalizzati, la terapia insulinica si rivela oggi ancor più efficace e sicura grazie ai progressi tecnologici e biotecnologici che hanno messo a disposizione del diabetologo insuline con cinetiche di assorbimento sempre più vicine alla fisiologia della secrezione beta-cellulare, insieme a strumenti sempre più sofisticati e pratici per la somministrazione del farmaco ed il monitoraggio della glicemia. Tutto ciò consente un impiego versatile e adattabile, con la possibilità di intensificare, de-intensificare o interrompere la terapia seguendo l’evoluzione del quadro clinico. La disponibilità di nuovi analoghi consente inoltre il raggiungimento dei target con rischio molto ridotto di ipoglicemia, e l’associazione con altri antidiabetici permette di calibrare e personalizzare il trattamento secondo le esigenze del paziente. In particolare, la combinazione dell’insulina con i farmaci della classe degli agonisti del recettore del GLP-1 rappresenta l’opzione più moderna ed efficace nel panorama della terapia iniettiva del DM2, offrendo la massima potenza ipoglicemizzante, una notevole riduzione degli effetti collaterali, e la possibilità di modificare la storia naturale della malattia grazie alla documentata protezione cardio-renale.

I diversi punti della mia relazione affronteranno tutte queste tematiche, con l’auspicio che, a 100 anni dalla sua scoperta, anche l’insulina possa rappresentare

un’ulteriore opportunità per una diabetologia moderna, attenta all’ottimizzazione dei risultati, ma anche alla personalizzazione della terapia e al miglioramento della qualità di vita del paziente diabetico, per il presente e per il futuro. Ma veniamo al tema principale di questa mia trattazione e quindi alle ultime LG. Nel novembre del 2022 L’*American Diabetes Association* (ADA) e la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) hanno presentato una nuova versione del documento di consenso sulla gestione dell’iperglicemia e non solo nelle persone con DM2 (l’ultimo aggiornamento ADA- EASD risaliva al 2019). Anche se nel frattempo erano uscite altre LG, prime tra tutte le LG italiane AMD/SID che anticipavano ampiamente la rivoluzione terapeutica in atto. Il documento di consensus, pubblicato contemporaneamente sulle riviste *Diabetologia* e *Diabetes Care*, enfatizza l’importanza della gestione del peso come parte integrante del trattamento, focalizzandosi sulla rilevanza di un approccio olistico e personalizzato, considerando le caratteristiche cliniche e socioeconomiche della singola persona. Particolare attenzione è stata posta alle strategie di intervento utili per il conseguimento di un buon controllo metabolico: la riduzione del rischio cardiorenale, la prevenzione delle complicanze e il miglioramento della qualità di vita. Come in altri rapporti di consenso congiunto ADA/EASD, viene prestata molta attenzione al coinvolgimento della persona nella cura del diabete.

Vediamo di analizzare brevemente i punti più importanti. Gli obiettivi della cura del diabete sono principalmente prevenire le complicanze e ottimizzare la qualità di vita, non soltanto controllare e gestire i valori glicemici. Nell’ambito della gestione del DM2 la priorità dovrebbe essere l’individualizzazione dell’assistenza, coinvolgendo la persona con diabete in tutti i processi decisionali. Monitorare e affrontare le disuguaglianze nell’erogazione della cura e valutare i determinanti sociali della salute. La

comunicazione tra la persona con diabete e i membri del team sanitario riveste un ruolo centrale dell'assistenza integrata. A tutte le persone con DM2 dovrebbe essere offerto l'accesso ai programmi di educazione e supporto all'autogestione del diabete (*Diabetes Self-Management Education and Support, DSMES*), che riveste un ruolo chiave nella cura, al pari dei farmaci. Una sezione del consensus è dedicata al raggiungimento e al mantenimento degli obiettivi di controllo glicemico e di gestione del peso, incentrata sull'efficacia dei farmaci che inducono calo ponderale (compresa la metformina sulla quale sono ultimamente sorti degli equivoci) e sui benefici dello stile di vita. Vengono forniti aggiornamenti sulle terapie ipoglicemizzanti, tra cui le raccomandazioni sui nuovi GLP-1 RA per via orale, sulle dosi più elevate di dulaglutide e semaglutide, sulla associazione GIP/GLP-1 RA (tirzepatide), e sulla combinazione GLP-1 RA e insulina. Quindi tantissime opzioni e novità che si basano sulla "protezione d'organo". Nelle persone con patologie cardiovascolari accertate, si indica di utilizzare come farmaco di prima scelta non la metformina ma un GLP-1 RA efficace nel ridurre gli eventi cardiovascolari maggiori o un SGLT2i efficace nel ridurre eventi cardiovascolari maggiori e scompenso cardiaco e nel migliorare la funzione renale. Negli individui senza una patologia cardiovascolare accertata ma con molteplici fattori di rischio cardiovascolare (età ≥ 55 anni, obesità, ipertensione, fumo, dislipidemia o albuminuria), utilizzare un GLP-1 RA efficace nel ridurre gli eventi cardiovascolari maggiori o un SGLT2i efficace nel ridurre eventi cardiovascolari maggiori e scompenso cardiaco e nel migliorare gli esiti renali. Nelle persone con scompenso cardiaco, malattia renale cronica, patologia cardiovascolare accertata o fattori di rischio cardiovascolare multipli, la decisione di utilizzare un GLP-1 RA o un SGLT2i dovrebbe essere indipendente dall'uso di metformina e dai livelli basali di HbA1C. Nello scompenso cardiaco si raccomanda l'utilizzo di un SGLT2i

in grado di migliorare gli esiti legati allo scompenso e agli *outcome* renali. Nell'insufficienza renale cronica e un GFR ≥ 20 ml/min per $1,73 \text{ m}^2$, dovrebbe essere iniziato un SGLT2i efficace nel ridurre eventi cardiovascolari maggiori e nel migliorare gli esiti renali, proseguendo il trattamento con SGLT2i fino alla dialisi o al trapianto renale. Se tale trattamento non fosse tollerato o controindicato, prendere in considerazione un GLP-1 RA efficace nel ridurre gli eventi cardiovascolari maggiori. La scelta dei farmaci utili a migliorare gli esiti cardiovascolari e renali non dovrebbe differire per gli anziani. Nelle persone con età < 40 anni si dovrebbe prendere in considerazione una terapia di combinazione precoce. Per il posizionamento dell'insulina considerare prima l'utilizzo di un GLP-1 RA, poi iniziare con l'insulina basale e intensificare in modo tempestivo titolando fino all'obiettivo concordato e nel frattempo continuare i farmaci di protezione d'organo e la metformina.

La nuova Consensus ADA/EASD 2022 ha trattato molti temi sull'assistenza centrata sulla persona, compreso il linguaggio, il processo decisionale condiviso, l'accesso all'educazione e al supporto sull'autogestione del diabete, l'inerzia terapeutica, considerando l'ambito assistenziale e le risorse disponibili, per conseguire un trattamento più efficace e proattivo fin dall'inizio, incluso l'uso precoce della terapia combinata. Gli aspetti fondamentali della cura del diabete includono la promozione di comportamenti sani attraverso la terapia nutrizionale medica, l'attività fisica e il supporto psicologico, nonché la gestione del peso. Ovviamente diventa importante il rapporto di comunicazione e l'uso del linguaggio tra il paziente ed il team diabetologico. Può essere molto utile utilizzare delle tecniche per migliorare la comunicazione degli operatori come la *Theatrical Based Medicine* (TBM) molto utilizzata in diabetologia. I benefici dimostrati per le persone ad alto rischio con

malattia cardiovascolare aterosclerotica (CVD), insufficienza cardiaca (HF), o malattia renale cronica (CKD) offerta dagli agonisti del recettore del peptide 1 simile al glucagone (GLP-1 RA) e dagli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2i) forniscono importanti progressi nel trattamento volto a ridurre la progressione e l'onere del diabete e delle sue complicanze. Questi benefici sono in gran parte indipendenti dai loro effetti ipoglicemizzanti. Infatti questi trattamenti sono stati inizialmente introdotti come agenti ipoglicemizzanti, ma ora sono prescritti anche per la protezione degli organi. Non a caso gli SGLT2i sono stati inseriti dalla Società Europea di Cardiologia (ESC) nelle terapie a prescindere dalla presenza del Diabete. Il raggiungimento degli obiettivi glicemici raccomandati produce riduzioni sostanziali e durature nell'insorgenza e nella progressione delle complicanze microvascolari e l'intervento precoce è essenziale. La maggiore riduzione del rischio assoluto deriva dal miglioramento dei livelli glicemici molto elevati e una riduzione più modesta deriva dalla quasi normalizzazione dei livelli di glucosio plasmatico. L'impatto del controllo del glucosio sulle complicanze macrovascolari è meno certo, ma è supportato da meta-analisi e studi epidemiologici.

Poiché i benefici del controllo intensivo del glucosio emergono lentamente mentre i danni possono essere immediati, le persone con un'aspettativa di vita più lunga hanno più da guadagnare da una gestione glicemica intensiva precoce. Un obiettivo ragionevole di HbA1c per la maggior parte degli adulti con un'aspettativa di vita sufficiente per vedere i benefici microvascolari (generalmente ~10 anni) è di circa 53 mm/mol (7%) o meno. Obiettivo per una HbA1c inferiore a questa può avere valore se può essere raggiunto in modo sicuro senza ipoglicemia significativa o altri effetti avversi del trattamento. Un target più basso può essere ragionevole, in particolare quando si

utilizzano agenti farmacologici che non sono associati al rischio di ipoglicemia. Obiettivi più elevati possono essere appropriati in caso di aspettativa di vita limitata, complicanze avanzate o scarsa tollerabilità o se sono presenti altri fattori come la fragilità. I migliori risultati del DSMES si ottengono attraverso programmi con un curriculum basato sulla teoria e strutturato e con tempi di contatto superiori alle 10 ore. Mentre i programmi online possono rafforzare l'apprendimento, un approccio globale all'istruzione che utilizza più metodi può essere più efficace. Prove emergenti dimostrano i vantaggi della telemedicina o dei programmi DSMES basati sul web, e questi sono stati utilizzati con successo durante la pandemia della malattia da COVID.

Quindi un approccio individualizzato e personalizzato. Se semplicemente si prendono in considerazione le LG del 2016 fino a quelle del 2020, sia italiane SID/AMD che quelle EASD, o americane di AACE (endocrinologi) e ADA o ancora dell'IDF mondiale, si può vedere come i meccanismi di gestione delle terapie siano cambiati in modo eccezionale. Il DM2 è una malattia molto eterogenea con età di insorgenza variabile, con diversi gradi correlati all'obesità, insulino-resistenza e tendenza a sviluppare complicanze. Fornire un'assistenza centrata sulla persona che affronti la multimorbilità e sia rispettosa e rispondente alle preferenze e alle barriere individuali, compresi i costi differenziali delle terapie, è essenziale per un'efficace gestione del diabete. Con indicazioni convincenti per terapie come SGLT2i e GLP-1 RA per individui ad alto rischio con CVD, SC o CKD, il processo decisionale condiviso è essenziale per contestualizzare le prove su benefici, sicurezza e rischi. La metformina è ancora farmaco di prima scelta solo per DM2 che non ha bisogno di altri interventi specifici.

La riduzione del peso come intervento mirato è stata principalmente vista come una strategia per migliorare l'HbA1c e ridurre il

rischio di complicanze legate al peso. Tuttavia, è stato recentemente suggerito che la perdita di peso del 5-15% dovrebbe essere un obiettivo primario di gestione per molte persone che vivono con DM2. Una maggiore entità della perdita di peso conferisce risultati migliori. La perdita di peso del 5-10% conferisce un miglioramento metabolico. Una perdita di peso del 10-15% o più può avere un effetto modificante la malattia e portare alla remissione del diabete, definita come livelli normali di glucosio nel sangue per 3 mesi o più in assenza di terapia farmacologica in un rapporto di consenso del 2021. La perdita di peso può esercitare benefici che vanno oltre la gestione glicemica per migliorare i fattori di rischio per le malattie cardiometaboliche e la qualità della vita.

La gestione della glicemia viene valutata principalmente con la HbA1c. Come con qualsiasi test di laboratorio, la misurazione di HbA1c ha dei limiti. Potrebbero esserci discrepanze tra i risultati di glicata e i veri livelli medi di glucosio nel sangue di un individuo, in particolare in alcuni gruppi razziali ed etnici e in condizioni che alterano il turnover degli eritrociti, come l'anemia, la malattia renale allo stadio terminale (specialmente con la terapia con eritropoietina) e la gravidanza. Il monitoraggio regolare della glicemia può aiutare con l'autogestione e l'adeguamento dei farmaci, in particolare nelle persone che assumono insulina. Nelle persone con DM2 che non usano insulina, il monitoraggio routinario del glucosio è di limitato beneficio clinico aggiuntivo mentre aggiunge oneri e costi. Tuttavia, per alcuni individui, il monitoraggio della glicemia può fornire informazioni sull'impatto dello stile di vita e della gestione dei farmaci sulla glicemia e sui sintomi, in particolare se combinato con l'educazione e il supporto. Tecnologie come la scansione intermittente o il monitoraggio continuo del glucosio (CGM) in tempo reale forniscono maggiori informazioni e possono

essere utili per le persone con DM2, in particolare in quelle trattate con insulina.

Il comportamento terapeutico subottimale nell'assunzione di farmaci e i bassi tassi di uso continuato di farmaci, colpisce quasi la metà delle persone con DM2, portando a un controllo glicemico subottimale e dei fattori di rischio CVD, nonché a un aumento del rischio di complicanze del diabete, mortalità, ricoveri ospedalieri e aumento dei costi sanitari. Numerosi fattori contribuiscono all'uso incoerente dei farmaci e all'interruzione del trattamento tra le persone con diabete, tra cui la percezione della mancanza di efficacia dei farmaci, la paura dell'ipoglicemia, la mancanza di accesso ai farmaci e gli effetti avversi dei farmaci. Concentrarsi sui facilitatori dell'adesione, come il supporto sociale/familiare/fornitore, la motivazione, l'istruzione e l'accesso a farmaci/cibi, può fornire benefici. I tassi osservati di aderenza e persistenza ai farmaci variano a seconda delle classi di farmaci e tra gli agenti. Un'attenta considerazione di queste differenze può aiutare a migliorare i risultati. In definitiva, le preferenze individuali sono i principali fattori che guidano la scelta dei farmaci. Anche quando le caratteristiche cliniche suggeriscono l'uso di un particolare farmaco sulla base delle prove disponibili dagli studi clinici, le preferenze relative alla via di somministrazione, ai dispositivi di iniezione, agli effetti collaterali o al costo possono impedire l'uso da parte di alcuni individui. Oltretutto questa rivoluzione nelle linee guida potrebbe paradossalmente incrementare l'inerzia terapeutica.

Per concludere voglio fare un'analisi di tutte le classi di farmaci prese singolarmente. Iniziando dagli **SGLT2i** che sono farmaci orali che riducono il glucosio plasmatico aumentando l'escrezione urinaria di glucosio. Hanno un'efficacia glicemica da intermedia ad alta, con un'efficacia glicemica

inferiore a una velocità di filtrazione glomerulare stimata inferiore (eGFR). Tuttavia, il loro ambito di utilizzo si è notevolmente ampliato sulla base di studi sugli esiti cardiovascolari e renali. Gli studi sugli esiti cardiorenali hanno dimostrato la loro efficacia nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari avversi maggiori composti (MACE), morte cardiovascolare, infarto miocardico, ricovero per insufficienza cardiaca (HHF) e mortalità per tutte le cause e migliorare gli esiti renali nei soggetti con DM2 con un rischio accertato/alto di CVD. Dati recenti hanno aumentato la fiducia nella sicurezza della classe di farmaci SGLT2i. Il loro uso è associato ad un aumentato rischio di infezioni genitali micotiche, che sono generalmente lievi e curabili. Mentre l'uso di SGLT2i può aumentare il rischio di chetoacidosi diabetica (DKA), l'incidenza è bassa, con un modesto rischio assoluto incrementale. Gli studi sugli esiti cardiovascolari SGLT2i (CVOT) hanno riportato tassi di DKA dello 0,1-0,6% rispetto a tassi di <0,1-0,3% con placebo. E mentre i primi studi hanno portato l'attenzione su diverse aree di interesse sulla sicurezza (danno renale acuto, disidratazione, ipotensione ortostatica, amputazione e fratture), studi a lungo termine che hanno valutato e monitorato in modo prospettico questi eventi non hanno visto un significativo squilibrio dei rischi. Le analisi dei dati degli studi sugli esiti SGLT2i suggeriscono anche che le persone con DM2 e malattia arteriosa periferica traggono maggiori benefici in termini di risultati assoluti dalla terapia SGLT2i rispetto a quelli senza malattia arteriosa periferica, senza un aumento del rischio di eventi avversi maggiori degli arti.

I **GLP-1 RA** invece aumentano la secrezione di insulina glucosio-dipendente e la soppressione del glucagone, rallentano lo svuotamento gastrico, frenano gli incrementi glicemici postprandiali e riducono l'appetito, l'apporto energetico e il peso corporeo. Oltre a migliorare l'HbA1c negli adulti con diabete di tipo 2, specifici GLP-1 RA sono stati anche

approvati per ridurre il rischio di MACE negli adulti con diabete di tipo 2 con CVD accertata (liraglutide, semaglutide, dulaglutide sottocutaneo e semaglutide orale) o fattori di rischio cardiovascolare multipli. I recenti studi su GLP-1 RA a dosi più elevate hanno indicato benefici incrementali per glucosio e peso a dosi più elevate di GLP-1 RA, con percentuali maggiori di persone che raggiungono obiettivi glicemici e la capacità di aumentare gradualmente la dose per migliorare la tollerabilità gastrointestinale. Gli effetti collaterali più comuni del GLP-1 RA sono di natura gastrointestinale (nausea, vomito e diarrea) e tendono a manifestarsi durante l'inizio e l'aumento della dose e diminuiscono nel tempo. Si raccomanda un aumento graduale della titolazione per mitigare gli effetti gastrointestinali. Dovrebbe essere fornita educazione quando si inizia la terapia con GLP-1 RA. GLP-1 RA promuove il senso di sazietà, facilitando la riduzione dell'assunzione di cibo. I dati dei CVOT su altre aree di interesse per la sicurezza (pancreatite, carcinoma pancreatico e carcinoma midollare della tiroide) indicano che non vi è alcun aumento di questi rischi con GLP-1 RA. GLP-1 RA è controindicato nelle persone a rischio per il raro carcinoma midollare della tiroide. Le maggiori complicanze della retinopatia osservate nel SUSTAIN 6 CVOT sembrano attribuibili all'entità e alla rapidità delle riduzioni di emoglobina glicata in soggetti con retinopatia diabetica preesistente e livelli glicemici elevati, come è stato osservato in studi precedenti con l'insulina.

La **Metformina** a causa della sua elevata efficacia nell'abbassare l'HbA1c, del minimo rischio di ipoglicemia se usata in monoterapia, della neutralità del peso con il potenziale per una modesta perdita di peso, del buon profilo di sicurezza e del basso costo, è stata tradizionalmente raccomandata come terapia ipoglicemizzante di prima linea per la gestione del DM2. Tuttavia, è in corso l'accettazione che

altri approcci possano essere appropriati. In particolare, i benefici di GLP-1 RA e SGLT2i per gli esiti cardiovascolari e renali sono risultati indipendenti dall'uso di metformina, e quindi questi agenti dovrebbero essere considerati nelle persone con rischio accertato o elevato di CVD, SC o CKD, indipendentemente da uso di metformina. All'inizio del trattamento può essere presa in considerazione una terapia di combinazione precoce basata sulla necessità percepita di ulteriore efficacia glicemica o protezione cardiorenale per estendere il tempo al fallimento del trattamento. La metformina non deve essere utilizzata nelle persone con eGFR <30 ml/min per 1,73 m² e la riduzione della dose deve essere presa in considerazione quando l'eGFR è <45 ml/min per 1,73 m² (177). L'uso di metformina può determinare una riduzione delle concentrazioni sieriche di vitamina B12 e un peggioramento dei sintomi della neuropatia. Pertanto, il monitoraggio periodico e l'integrazione sono generalmente raccomandati se i livelli sono carenti, in particolare in quelli con anemia o neuropatia.

Gli inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4i) sono farmaci orali che inibiscono l'inattivazione enzimatica degli ormoni incretinici endogeni, con conseguente rilascio di insulina glucosio-dipendente e una diminuzione della secrezione di glucagone. Hanno un'efficacia ipoglicemizzante più modesta e un effetto neutro sul peso e sono ben tollerati con un rischio minimo di ipoglicemia. I CVOT hanno dimostrato la sicurezza cardiovascolare senza riduzione del rischio cardiovascolare di quattro DPP-4i (saxagliptin, alogliptin, sitagliptin e linagliptin). Riduzioni del rischio di progressione dell'albuminuria sono state osservate con linagliptin (studio CARMELINA). Sebbene generalmente ben tollerato, è stato riscontrato un aumento del rischio di HHF con saxagliptin, che si riflette nella sua etichetta, e ci sono state rare segnalazioni di artralgia e reazioni di

ipersensibilità con la classe DPP-4i. L'elevata tollerabilità e la modesta efficacia di DPP-4i possono significare che sono adatti a popolazioni e considerazioni specifiche particolarmente fragili. Infatti il trattamento dell'iperglicemia ospedaliera con insulina basale più DPP-4i si è dimostrato efficace e sicuro negli anziani con DM2.

Polipeptide insulintropico glucosio-dipendente e GLP-1 RA. Nel maggio 2022, la Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha approvato tirzepatide, un GIP e GLP-1 RA, per la somministrazione sottocutanea una volta alla settimana per migliorare il controllo del glucosio negli adulti con diabete di tipo 2 in aggiunta a un'alimentazione sana e all'esercizio fisico. La perdita di peso è maggiore rispetto agli altri GLP1. Ulteriori benefici metabolici includevano miglioramenti nel contenuto di grasso nel fegato e riduzione del volume del tessuto adiposo addominale viscerale e sottocutaneo. Sulla base dei risultati della meta-analisi, la tirzepatide era superiore ai suoi comparatori, inclusi altri GLP-1 RA a lunga durata d'azione, nella riduzione del glucosio e del peso corporeo, ma era associata a maggiori probabilità di eventi avversi gastrointestinali, in particolare nausea. Inoltre, gli attuali dati a breve termine provenienti da RCT suggeriscono che la tirzepatide non aumenta il rischio di MACE rispetto ai farmaci di confronto. Tuttavia, dati robusti sul suo profilo cardiovascolare a lungo termine saranno disponibili dopo il completamento degli studi in corso.

Le **Sulfoniluree** hanno un'elevata efficacia ipoglicemizzante, ma con una mancanza di effetto duraturo e i vantaggi di essere poco costose e accessibili. Tuttavia, a causa della loro stimolazione della secrezione di insulina indipendente dal glucosio, sono associati ad un aumentato rischio di ipoglicemia. Le sulfoniluree sono anche associate all'aumento di peso, che è relativamente modesto in ampi studi di coorte. L'uso di sulfoniluree o insulina per il

controllo precoce intensivo della glicemia nello studio prospettico del diabete del Regno Unito (UKPDS) ha ridotto significativamente il rischio di complicanze microvascolari, sottolineando l'importanza di una gestione glicemica precoce e continua. Gli esiti avversi cardiovascolari con le sulfoniluree in alcuni studi osservazionali hanno sollevato preoccupazioni, sebbene i risultati delle revisioni sistematiche non abbiano rilevato alcun aumento dei tassi di mortalità per tutte le cause rispetto ad altri trattamenti attivi e non è stata riscontrata alcuna differenza nell'incidenza di MACE nelle persone ad alto rischio cardiovascolare trattati con glimepiride o linagliptin.

I **tiazolidinedioni (TZD)** sono farmaci orali che aumentano la sensibilità all'insulina, hanno un'elevata efficacia ipoglicemizzante ed hanno un'elevata durata della risposta glicemica, molto probabilmente attraverso un potente effetto sulla conservazione della funzione delle cellule beta. Nello studio PROactive in adulti con diabete di tipo 2 e malattia macrovascolare, è stata osservata una riduzione degli endpoint cardiovascolari secondari, sebbene non sia stata raggiunta la significatività per l'outcome primario. Nello studio *Insulin Resistance Intervention After Stroke* (IRIS) in adulti senza diabete ma con insulino-resistenza e anamnesi recente di ictus o attacco ischemico transitorio, è stato riscontrato un minor rischio di ictus o infarto del miocardio con pioglitazone rispetto placebo. Con pioglitazone sono stati osservati effetti benefici sulla steatosi epatica non alcolica (NAFLD) e sulla steatoepatite non alcolica (NASH). Tuttavia, questi benefici devono essere bilanciati con i possibili effetti collaterali di ritenzione idrica e scompenso cardiaco congestizio, aumento di peso e frattura ossea. Gli effetti collaterali possono essere mitigati utilizzando dosi più basse e combinando la terapia TZD con altri farmaci (SGLT2i e GLP-1 RA) che promuovono la perdita di peso e l'escrezione di sodio.

Dell'**insulina** abbiamo già trattato nella prima parte di questa relazione ma comunque il vantaggio principale della terapia insulinica è che abbassa il glucosio in modo dose-dipendente e quindi può affrontare quasi tutti i livelli di glucosio nel sangue. Tuttavia, la sua efficacia e sicurezza dipendono in gran parte dall'educazione e dal supporto forniti per facilitare l'autogestione. Occorre prestare particolare attenzione ai profili farmacocinetici e farmacodinamici delle insuline disponibili, nonché all'adeguamento della dose e dei tempi alle esigenze fisiologiche di un individuo. Sono disponibili numerose formulazioni di insulina, con progressi nella terapia orientati verso una migliore imitazione dei modelli fisiologici di rilascio dell'insulina. Le sfide della terapia insulinica includono l'aumento di peso, la necessità di educazione e titolazione per un'efficacia ottimale, il rischio di ipoglicemia, la necessità di un monitoraggio regolare del glucosio e il costo. Sia l'insulina glargine U100 che l'insulina degludec hanno dimostrato sicurezza. Una formazione completa sull'automonitoraggio della glicemia, la dieta, la tecnica di iniezione, l'autotitolazione dell'insulina e la prevenzione e un trattamento adeguato dell'ipoglicemia sono della massima importanza quando si inizia e si intensifica la terapia insulinica. Sono ora disponibili nuove formulazioni e dispositivi, tra cui siringhe preriempite, autoiniettori e insufflatori intranasali, per somministrare il glucagone nel contesto di ipoglicemia grave e dovrebbero essere presi in considerazione per i soggetti a rischio. Gli analoghi dell'insulina basale ad azione prolungata hanno un minor rischio di ipoglicemia rispetto alle precedenti generazioni di insulina basale, sebbene possano costare di più. Le insuline concentrate consentono l'iniezione di un volume ridotto. Il costo e l'accesso sono considerazioni importanti e possono contribuire all'interruzione del trattamento. L'insulina ad azione breve e rapida può essere aggiunta all'insulina basale

per intensificare la terapia per affrontare i livelli prandiali di glucosio nel sangue. Le insuline premiscelate (sempre meno utilizzate) combinano l'insulina basale con l'insulina prandiale (ad azione breve o rapida) nello stesso flaconcino o penna, conservando le proprietà farmacocinetiche dei singoli componenti. Ricordiamo che è in commercio anche la **terapia combinata GLP-1-insulina**.

Conclusioni. Ricordando che il DM2 è una patologia molto diffusa, giacché rappresenta il 90% di tutti i casi di diabete: secondo il Ministero della Salute, riguarda circa il 5% della popolazione, cioè oltre 3 milioni di persone a cui si stima possa aggiungersi almeno 1 milione di persone che hanno la malattia ma ancora non lo sanno. La NOVITÀ più rilevante delle LG è senz'altro la "scomparsa" delle Sulfaniluree, famiglia di farmaci la cui azione consiste nello stimolare il pancreas a produrre maggiori quantità di insulina, l'ormone che regola lo zucchero nel sangue (glicemia). In Italia, questi farmaci sono utilizzati dal 30% delle persone con diabete, mentre in Europa la media è del 15%. Si tratta di una novità non di poco conto, dato che nelle LG internazionali e italiane le Sulfaniluree sono state sempre annoverate tra i farmaci tradizionali di seconda linea dopo la metformina, che invece è al "primo posto" e ancora ci resta tra i farmaci da usare nel trattamento di tipo 2. Nelle precedenti LG le Sulfaniluree si trovavano al "secondo posto", sullo stesso "gradino" dei farmaci di nuova generazione (inibitori di DPP4, analoghi di GLP-1, gliflozine). Nelle LG Italiane e internazionali dal 2021, esclusa IDF invece, le Sulfaniluree scompaiono del tutto. Alla base c'è ovviamente una ragione scientifica, legata al rischio di ipoglicemia provocato da questi medicinali, soprattutto nel paziente anziano con insufficienza renale, e all'elevato rischio cardiovascolare emerso dagli studi di confronto con i nuovi farmaci. In uno studio pubblicato sul British Medical Journal, sono stati comparati pazienti che hanno

cominciato ad assumere Sulfaniluree e pazienti che hanno continuato solo con metformina, osservando in particolare tutte le complicanze intervenute, dai ricoveri per infarto e ictus ai decessi per cause cardiovascolari e non. Dalla ricerca è emerso che il rischio di complicanze aumenta con le Sulfaniluree, specie per coloro che passano a tali farmaci sospendendo del tutto la metformina. Già nel 2018, sulla scorta delle evidenze scientifiche, le LG SID e AMD avevano escluso l'uso di Sulfaniluree come farmaco di prima scelta in associazione a Metformina. Ora sono state eliminate del tutto e si consiglia di lavorare alla de-prescrizione. Secondo quanto si afferma nelle recenti LG, nella sezione dedicata al trattamento farmacologico, "si raccomanda l'uso di metformina come farmaco di prima scelta per il trattamento a lungo termine in pazienti con diabete di tipo 2 senza pregressi eventi cardiovascolari: SGLT-2i e i GLP-1 RA sono raccomandati come farmaci di seconda scelta. Pioglitazone, DPP-4i, acarbiosio ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di terza scelta". La ragione è illustrata poche righe più avanti: "gli insulino-secretagoghi (Sulfaniluree e Repaglinide) hanno minore efficacia a lungo termine, con rischio di ipoglicemia e mortalità maggiori delle altre classi e pertanto non dovrebbero essere più considerati nel trattamento del paziente con diabete di tipo 2". Il linguaggio è molto tecnico perché destinato a medici, ma il messaggio è chiaro: la revisione sistematica degli studi su questi farmaci ha evidenziato un rapporto benefici/rischi non favorevole per le Sulfaniluree, rispetto ad altre opzioni terapeutiche più moderne. Di conseguenza, viene raccomandato di non prescrivere queste molecole alle persone con diabete che non ne facciano già uso e di procedere alla loro progressiva sostituzione in chi fosse già in trattamento con questi farmaci. Al contrario la metformina, secondo gli studi analizzati, è un farmaco efficace e

conveniente, in termini di rischio/beneficio, così come emergono evidenze sui benefici cardio-vascolari di alcune classi di farmaci come gli SGLT2 inibitori e i GLP-1 agonisti, che vengono dunque poste in una posizione importante all'interno degli algoritmi terapeutici. Questi farmaci vanno considerati in seconda linea, dopo la metformina, nei pazienti senza malattie cardiovascolari note, mentre vanno prescritti già in prima linea nei pazienti con patologie cardiovascolari. Detto ciò si comprende come sia davvero in atto nella gestione della patologia diabetica di tipo 2 una vera rivoluzione COPERNICANA.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Abraham MB, Nicholas JA, Smith GJ, et al. Reduction in hypoglycemia with the predictive I-58 low-glucose management system: a long-term randomized controlled trial in adolescents with Type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2017; 41: 303-10.
- Bachran R, Beyer P, Klinkert C, et al. Basal rates and circadian profiles in continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) differ for preschool children, prepubertal children, adolescents, and young adults. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 1-5.
- Barrera FJ, Toloza FJ, Ponce OJ, et al. The validity of cost-effectiveness analyses of tight glycemic control. A systematic survey of economic evaluations of pharmacological interventions in patients with type 2 diabetes. *Endocrine* 2021; 71: 47-58.
- Battellino T, Conget I, Olsen B, et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomized controller trial. *Diabetologia* 2012; 55: 3155-62.
- Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, Jax T, Heise T. Insulin glargine 300 units/mL provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 units/mL. *Diabetes Care* 2015; 38: 637-43.
- Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. ASPIRE In- Home Study Group. Threshold-based insulin pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013; 369: 224-32.
- Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al. For the STAR 3 Study Group. Sensor-augmented pump therapy for A1C reduction (STAR 3) study: results from the 6-month continuation phase. *Diabetes Care* 2011; 34: 2403-5.
- Brändle M, Azoulay M, Greiner RA. Cost-effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the treatment of Type 2 diabetes mellitus, modeling the interaction between hypoglycemia and glycemic control in Switzerland. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011; 49: 217-30.
- Bruttomesso D. La terapia insulinica con microinfusore. *Eco Ed. Internazionali*, 2006; 105-6.
- Carroll MF, Schade DS. The dawn phenomenon revisited: implications for diabetes therapy. *Endocr Pract* 2005; 11: 55-64.
- Cheng AYY, Patel DK, Reid TS, Wyne K. Differentiating basal insulin preparations: understanding how they work explains why they are different. *Adv Ther* 2019; 36: 1018-30.
- Chuang LH, Verheggen BG, Charokopou M, Gibson D, Grandy S, Kartman B. Cost-effectiveness analysis of exenatide once-weekly versus dulaglutide, liraglutide, and lixisenatide for the treatment of type 2 diabetes mellitus: an analysis from the UK NHS perspective. *J Med Econ* 2016; 19: 1127-34.
- Cummins E, Royle P, Snaith A, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010; 14: 1-181.
- Danne T, Kordonouri O, Holder M, et al. Prevention of hypoglycaemia by using low glucose suspend function in sensor-augmented pump therapy. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 1129-34.
- Davies M, Aroda V., Collins B, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes. A consensus report by the ADA and EASD 2022. *Diabetes Care* 2022; 45: 2753-2786. *And Diabetologia* 2022, 65: 1925-66.
- Dicembrini I, Mannucci E, Monami M, Pala L. Impact of technology on glycaemic control in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized trials on continuous glucose monitoring and continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 2619-25.
- Faulds ER, Zappe J, Dungan KM. Real-world implications of HCL insulin delivery system. *Endocr Pract* 2019; 25: 477-84.

- Frohnert BI, Alonso GT. Challenges in delivering smaller doses on insulin. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17: 597-9.
- Giordano R. Prossima fermata l'isola che c'è. Italia: Compagnia Nuove Indie/Amazon, 2021.
- Giordano R. Theatrical based medicine. Manuale di formazione al metodo. CNI /amazon; Pacini Editore, 2021.
- Giordano R. 100 anni di terapia insulinica (1921 - 2021) il racconto e l'evoluzione della terapia insulinica con le altre innovazioni del diabete. *Atti dell'Accademia Lancisiana* 2022; vol LXVI n. 1: 42-59.
- Gruppo Annali AMD 2020. Diabete tipo 1. Indicatori di intensità/appropriatezza del trattamento farmacologico. <https://www.diabete.com/wpcontent/uploads/2020/10/Annali-nuova-versione2020>.
- Holmes RS, Crabtree E, McDonagh MS. Comparative effectiveness and harms of long-acting insulins for type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 984-92.
- Johnston R, Uthman O, Cummins E, et al. Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Winchester, England)* 2017; 21: 1-218.
- Lastretti M, Marchini F, Caputo A, Giordano R. Communication through the theatrical based medicine method. A key to real-action in diabetology. *International Diabetes Federation Congress 2019, 2-6 Dec, Busan*.
- Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, et al. Effect of sensor-augmented pump therapy and automated insulin suspension vs. standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patient with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 1240-7.
- Madenidou AV, Paschos P, Karagiannis T, et al. Comparative Benefits and Harms of Basal Insulin Analogues for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Int Med* 2018; 169: 165-74.
- Mannucci E, Monami M, Candido R, Pintaudi B, Targher G. Effect of insulin secretagogues on major cardiovascular events and all-cause mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020; 30: 1601-8.
- Matejko B, Kukulka A, Kiec-Wilk B, Stapor A. Basal insulin dose in adults with type 1 diabetes mellitus on insulin pumps in real-life clinical practice: a single-center experience. *Adv Med* 2018; 2: 1-5.
- Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) vs. multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD005103.
- Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 457-66.
- Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 1 diabetes: a meta-analysis. *Acta Diabetol* 2010; 47 Suppl 1: 77- 81.
- Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The Diabetes Control and I-59 Complications Trial Research Group. N Engl J Med* 1993; 329: 977- 86.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care* 2009; 32: 193- 203.
- Nicolucci A, Maione A, Franciosi M, et al. Quality of life and treatment satisfaction in adults with type 1 diabetes: a comparison between continuous insulin infusion and multiple daily injections. *Diabet Med* 2008; 25: 213-20.
- Pala L, Dicembrini I, Mannucci E. CSII vs modern multiple injection regimens in type 1 diabetes: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Diabetol* 2019; 56: 973-80.
- Pickup JC, Phil D. Insulin-pump therapy for type 1. *N Engl J Med* 2012; 366: 1616-24.
- American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of

Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021; 44: S111-S24.

Pinsker JE, Leas S, Muller L, Habib S. Real world improvements in hypoglycemia in an insulin-independent cohort with diabetes mellitus pre/post Tandem Basal-IQ technology remote software update. *Endocr Pract* 2020; 26: 714-21.

Schmidt S, Nørgaard K. Sensor-augmented pump therapy at 36 months. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14: 1174-7.

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care* 2016; 39: 686-93.

Sabapathy S, Neslusan C, Yoong K, Teschemaker A, Johansen P, Willis M. Cost-effectiveness of Canagliflozin versus Sitagliptin When Added to Metformin and Sulfonylurea in Type 2 Diabetes in Canada. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2016; 23: e151-68.

Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a

workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013; 36: 1384-95.

Seferović PM, Coats AJS, Ponikowski P, et al. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 196-213.

Vega-Hernandez G, Wojcik R, Schlueter M. Cost-Effectiveness of Liraglutide Versus Dapagliflozin for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in the UK. *Diabetes Ther* 2017; 8: 513-30.

Walsh J, Roberts R. *Pumping Insulin. Everything You Need for Success with an Insulin Pump.* 3rd ed. San Diego, CA: Torrey Pines Press, 2000.

Prof. Renato Giordano, UOC Diabetologia e Dietologia, Asl Roma 1

Per la corrispondenza:
Regiordano.rg@gmail.com;
regiordano@libero.it