

Lecture del professor Stefano Del Prato, past president della Società Italiana di Diabetologia SID, all'EASD a Stoccolma

E' importante curare il diabete? “Sì, senza dubbio. Ma con le giuste istruzioni per l'uso”

- **Trattare il diabete è importante. Serve a tenere lontano le complicanze a carico dei piccoli vasi, quelle che portano alla perdita della vista o della funzione renale o addirittura di un arto. Meno brillanti sono stati finora i risultati della terapia antidiabetica sul fronte delle complicanze macrovascolari, come l'infarto. Nonostante tutti gli sforzi, infatti non riesce a ridurre il rischio oltre il 15%. Ma le malattie cardiovascolari continuano ad essere la principale causa di morte nei diabetici e per questo è necessario fare del tutto per controllare i fattori di rischio tradizionali, ipertensione e colesterolo, senza dimenticare però la glicemia. I soggetti diabetici sono comunque più a rischio di infarto delle persone non affette da questa condizione.**
- **Quali obiettivi glicemici raggiungere? Passati i tempi dei target a 'taglia unica', validi dai 10 ai 90 anni, oggi gli obiettivi di emoglobina glicata (il 'metro' del compenso del diabete) vengono definiti in base alle caratteristiche del paziente. Altrimenti si corre il rischio di vedere gli effetti indesiderati della terapia, anziché goderne i benefici. I più giovani, con diabete di recente insorgenza e senza complicanze devono ambire ad una glicata inferiore al 7%; nell'anziano, con diabete di lunga durata, insufficienza renale e altre malattie associate, la linea di condotta deve essere più morbida e può essere ragionevole ambire ad una glicata di 7,5-8,5%.**
- **Come scegliere il farmaco e l'obiettivo glicemico più adeguato per il singolo paziente? Oggi possiamo solo**

basarci su parametri clinici molto empirici, seguendo la regola dell'alfabeto' o dell'ABCDE, che tiene conto dell'età (A come age), del peso corporeo (B come *body weight*), delle complicanze (C), della durata della malattia (D) e infine delle tre E, che stanno per eziologia, educazione o *empowerment* del paziente, economia. In un futuro non troppo lontano la farmacogenomica e i biomarcatori, misurabili da un prelievo di sangue, ci guideranno alla scelta ideale del farmaco per il singolo paziente, in un'ottica di medicina di precisione.

Stoccolma, 18.9.15 – Perché è importante trattare il diabete e secondo quali principi: su questo tema il professor Stefano Del Prato, Presidente della Fondazione Diabete Ricerca della Società Italiana di Diabetologia che ha tenuto un'apprezzatissima lettura al congresso della *European Association for the Study of Diabetes* (EASD). “No al trattamento ‘a taglia unica’, sì a quello ispirato alla medicina di precisione – sottolinea Del Prato – che deve tener conto oggi di una serie di caratteristiche cliniche del paziente, riassunte nell'acronimo ABCDE, ma che già strizza l'occhio al futuro, quando saranno disponibili indicatori di farmacogenomica e biomarcatori, rilevabili da un semplice prelievo di sangue, per una terapia realmente su misura”.

E' importante migliorare il controllo della glicemia, nell'ottica di ridurre il rischio vascolare?

La domanda può sembrare di per sé di poco senso perché trattandosi di pazienti diabetici iperglicemici, la cosa più ovvia da pensare è che sia necessario migliorare il controllo della glicemia. E questo è sempre stato supportato dall'idea che migliorare il controllo della glicemia è efficace nel prevenire le complicanze microvascolari, cioè quelle a carico di reni, occhi e nervi. Purtroppo i risultati di studi anche importanti su grandi numeri, tesi a migliorare il controllo della glicemia, non hanno dato grandi soddisfazioni sulla riduzione del rischio delle malattie cardiovascolari, che rimangono la principale causa di morte nella popolazione diabetica. Da qui nasce la domanda: ma ha senso controllare la glicemia, visto che tra l'altro in alcuni casi, un controllo stretto della glicemia si associa ad un qualche potenziale rischio, quale quello delle crisi ipoglicemiche? E' solo una domanda

retorica naturalmente, alla quale si può rispondere solo 'sì, è necessario controllare la glicemia ovviamente'. Intanto per controllare il rischio di complicanze microvascolari. Ma anche perché sono disponibili dati che dimostrano che, se opportunamente trattato il diabete già nella fase iniziale, questo può tradursi in un miglioramento significativo del rischio cardiovascolare, in particolare del rischio di infarto del miocardio, che si riduce di circa il 15%. Quello che emerge da tutti gli studi, sia di intervento sia quando si utilizzano i dati generali associati, è una specie di 'numero magico', perché tutti indicano una riduzione del 15% del rischio cardiovascolare. Mentre il rischio microvascolare, con un buon controllo glicemico, si riduce di almeno il 25-30%.

Ma questi sono dati generali, 'medi'. Quando si va ad osservare più attentamente, si scopre che all'interno della totalità della popolazione diabetica ci sono dei sottogruppi che rispondono in modo completamente diverso ai trattamenti. Una recente analisi dello studio ACCORD ad esempio ha confrontato i soggetti con insufficienza renale, con quelli con una normale funzionalità renale. Ne è risultato che i soggetti con insufficienza renale, a parità di controllo glicemico, sono esposti a maggiori rischi. Ulteriori analisi di questo e di altri studi di intervento hanno dimostrato che la risposta ai trattamenti anti-diabetici varia anche in base all'età, e alla durata della malattia, che più alte sono, più definiscono una popolazione a maggior rischio. È necessario dunque essere coscienti di qual è il rapporto costo-beneficio dei trattamenti all'interno di queste diverse popolazioni.

Ma allora, visto che ci sono altri fattori di rischio cardiovascolari, quali ipercolesterolemia e ipertensione, il cui trattamento ai fini della riduzione del rischio cardiovascolare è molto vantaggioso, perché non limitarsi a correggere quelli e 'dimenticare' per un po' della glicemia?

Perché esistono importanti dati epidemiologici che dimostrano come il diabetico, anche con colesterolo e pressione normali, continui ad avere un rischio di mortalità cardiovascolare che è doppio rispetto ad un soggetto senza diabete. Quindi il vero obiettivo è trattare tutti i fattori di rischio cardiovascolari, senza trascurarne alcuno. E recenti analisi dimostrano proprio come trattare un fattore di rischio, rispetto a trattarne due, è meno efficace in termini di eventi

ma anche in termini di riduzione di ricoveri e di controlli ambulatoriali. Trattare tutti i fattori di rischio porta dunque notevoli vantaggi anche in termini di spesa e di qualità di vita.

Quali sono i giusti obiettivi glicemici da perseguire con la terapia, allora?

L'obiettivo terapeutico di una persona con diabete di tipo 2 deve essere quello di un controllo glicemico che sia adeguato alla propria condizione. Anche l'obiettivo di emoglobina glicata da raggiungere deve cioè essere personalizzato. I soggetti senza complicanze, quelli giovani e con recente diagnosi di diabete dovrebbero essere trattati in modo estremamente intensivo per raggiungere valori di glicemia quanto più vicini alla normalità, cioè un'emoglobina glicata pari o inferiore al 7%, perché questo si traduce in una protezione a lungo termine. Invece nei soggetti che vanno incontro ad episodi di ipoglicemia, in quelli che abbiano già delle complicanze in atto, come l'insufficienza renale, in quelli con una ridotta aspettanza di vita è indicato un controllo glicemico un po' più rilassato, pari a valori di emoglobina glicata superiori a 7, fino ad arrivare a 8-8,5%.

Che tipo di peso ha nella scelta di un trattamento la sua *safety*?

La sicurezza del trattamento è fondamentale e questo concetto si è imposto all'attenzione generale perché nello studio ACCORD è stato rilevato un aumento del rischio di mortalità, tra i soggetti trattati. Ma andando ad analizzare bene quali fossero i soggetti con questo eccesso di rischio di mortalità, si è scoperto che si tratta di un gruppo abbastanza piccolo, che per qualche ragione non chiara, nonostante l'intensificazione della terapia, continua ad avere un valore di emoglobina glicata, cioè di controllo glicemico, non buono. Come se fossero resistenti a qualsiasi forma di trattamento. Questo significa che dobbiamo imparare a conoscere meglio i pazienti con diabete perché sono una popolazione eterogenea, composta da vari gruppi, all'interno dei quali alcuni possono risentire in maniera estremamente positiva di uno stretto controllo glicemico, mentre altri potrebbero essere esposti ad un qualche rischio; per questo è necessario diversificare gli obiettivi terapeutici. Trattare l'iperglicemia è importante, ma gli obiettivi di trattamento devono essere individualizzati.

Come fare dunque a personalizzare il trattamento del diabete scegliendo il farmaco giusto per il paziente giusto?

Ovviamente questo non è compito facile. Probabilmente in futuro avremo degli indicatori che ci consentiranno di distinguere questi gruppo dal totale della popolazione diabetica. Noi abbiamo suggerito un modo abbastanza empirico per tenere a mente gli elementi che possono aiutare a definire gli obiettivi del controllo glicemico, definiti dalle prime 5 lettere dell'alfabeto: **A** come 'age' (età), **B** come 'body weight' (peso corporeo: soggetto grasso, soggetto magro), **C** come complicanze (la presenza, l'assenza, il grado di severità delle complicanze o di altre patologie associate), **D** come 'durata della malattia' e infine la **E**, che ha 3 significati: **E** come eziologia (cioè quello che sta al di sotto e che genera l'iperglicemia in termini di meccanismi); **E** come educazione ed *empowerment* dei pazienti, che è una componente essenziale del risultato della cura; infine **E** come economia, che è qualcosa con la quale abbiamo a che fare quotidianamente e che va tenuta presente anche nella gestione della persona con diabete. Terapia personalizzata significa 'medicina di precisione': cercare di individuare qual è il farmaco o la strategia terapeutica più adeguata per quel particolare individuo. Abbiamo bisogno di indicatori guida in questo senso. Una strategia molto empirica, come visto, è l'**ABCDE**. Per il futuro avremo indicatori più precisi quali quelli della farmacogenetica, marcatori genetici in grado di darci informazioni sia sulla possibilità di risposta ad un certo tipo di trattamento, sia sul possibile rischio di effetti collaterali per quella terapia. Stiamo cercando di individuare anche dei biomarcatori, indicatori facilmente acquisibili da un prelievo di sangue o un campione di urine, che ci permetteranno di identificare quei soggetti con caratteristiche tali per avere l'indicazione ad un trattamento rispetto ad un altro.

Contatti:

Prof. **Stefano Del Prato** 335 6151748 stefano.delprato@med.unipi.it

Ufficio Stampa SID

Uff.st.SID@gmail.com

Maria Rita Montebelli 3339203099

Andrea Sermonti 334 1181140