AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS & AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY – DOCUMENTO DI CONSENSO SU UN ALGORITMO DI TRATTAMENTO INTEGRATO PER IL DIABETE MELLITO TIPO 2

RACCOMANDAZIONI OPERATIVE 2019
ENDOCRINE PRACTICE Vol 26 No. 1 January 2020 107

Alan J. Garber, MD, PhD, MACE¹; Yehuda Handelsman, MD, FACP, FNLA, MACE²; George Grunberger, MD, FACP, FACE³; Daniel Einhorn, MD, FACP, FACE⁴; Martin J. Abrahamson, MD⁵; Joshua I. Barzilay, MD, FACE⁶; Lawrence Blonde, MD, FACP, MACE⁷; Michael A. Bush, MD, FACE⁸; Ralph A. DeFronzo, MD⁹; Jeffrey R. Garber, MD, FACP, FACE¹⁰:

W. Timothy Garvey, MD, FACE¹¹; Irl B. Hirsch, MD¹²; Paul S. Jellinger, MD, MACE¹³; Janet B. McGill, MD, FACE¹⁴; Jeffrey I. Mechanick, MD, FACN, FACP, MACE, ECNU¹⁵;

Leigh Perreault, MD¹⁶; Paul D. Rosenblit, MD, PhD, FNLA, FACE¹⁷; Susan Samson, MD, PhD, FRCPX, FACE¹⁸; Guillermo E. Umpierrez, MD, FACP, FACE¹⁹

TRADUZIONE E ADATTAMENTO ITALIANO 2020 A CURA DI ITALIAN AACE CHAPTER CON IL SUPPORTO DI ASSOCIAZIONE MEDICI ENDOCRINOLOGI



Da ¹Chair, Professor, Departments of Medicine, Biochemistry and Molecular Biology, and Molecular and Cellular Biology, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, ²Medical Director & Principal Investigator, Metabolic Institute of America, AACE Lipid and Cardiovascular Health Disease State Network, Tarzana, California, ³Chairman, Grunberger Diabetes Institute, Clinical Professor, Internal Medicine and Molecular Medicine & Genetics, Wayne State University School of Medicine, Professor, Internal Medicine, Oakland University William Beaumont School of Medicine, Visiting Professor, Internal Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic, Past President, American Association of Clinical Endocrinologists, ⁴Medical Director, Scripps Whittier Diabetes Institute, Clinical Professor of Medicine, UCSD, President, Diabetes and Endocrine Associates, La Jolla, California, ⁵Beth Israel Deaconess Medical Center, Department of Medicine and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, 6 Division of Endocrinology Kaiser Permanente of Georgia and the Division of Endocrinology, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, ⁷Director, Ochsner Diabetes Clinical Research Unit, Frank Riddick Diabetes Institute, Department of Endocrinology, Ochsner Medical Center, New Orleans, Louisiana, ⁸Past Clinical Chief, Division of Endocrinology, Cedars-Sinai Medical Center, Associate Clinical Professor of Medicine, Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, California, ⁹Professor of Medicine, Chief, Diabetes Division, University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, Texas, ¹⁰Endocrine Division, Harvard Vanguard Medical Associates, Division of Endocrinology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts, ¹¹Butterworth Professor, Department of Nutrition Sciences, University of Alabama at Birmingham, Director, UAB Diabetes Research Center, GRECC Investigator and Staff Physician, Birmingham VAMC, Birmingham, Alabama, 12Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington, ¹³Professor of Clinical Medicine, University of Miami, Miller School of Medicine, Miami, Florida, The Center for Diabetes & Endocrino Care, Hollywood, Florida, Past President, American Association of Clinical Endocrinologists, ¹⁴Professor of Medicine, Division of Endocrinology, Metabolism & Lipid Research, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, ¹⁵Professor of Medicine, Medical Director, The Marie-Josee and Henry R. Kravis Center for Clinical Cardiovascular Health at Mount Sinai Heart, Director, Metabolic Support, Divisions of Cardiology and Endocrinology, Diabetes, and Bone Disease, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York, Past President, American Association of Clinical Endocrinologists, Past President, American College of Endocrinology, ¹⁶Associate Professor of Medicine, University of Colorado School of Medicine, Denver, Colorado, ¹⁷Clinical Professor, Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes, Metabolism, University California Irvine School of Medicine, Irvine, California, Co-Director, Diabetes Out-Patient Clinic, UCI Medical Center, Orange, California, Director & Principal Investigator, Diabetes/Lipid Management & Research Center, Huntington Beach, California, ¹⁸Associate Professor, Department of Medicine, Medical Director, Pituitary Center, Program Director, Endocrinology Fellowship Program, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, and ¹⁹Professor of Medicine, Emory University, Section Head, Diabetes & Endocrinology, Grady Health System, Atlanta, Georgia, Editor-in-Chief, BMJ Open Diabetes Research & Care.

Questo documento rappresenta la posizione ufficiale dell'American Association of Clinical Endocrinologists e dell'American College of Endocrinology. In assenza di studi clinici randomizzati controllati o di specifiche indicazioni dell'FDA per problemi di pratica clinica, gli esperti clinici del gruppo di lavoro hanno utilizzato il loro giudizio ed esperienza clinica. È stato fatto ogni sforzo per raggiungere il consenso fra i membri del comitato. I position statement hanno lo scopo di fornire una guida clinica, ma non devono essere considerati prescrittivi per qualunque paziente e non possono sostituire il giudizio clinico.

Note all'edizione italiana

Nella stesura del documento in italiano l'AACE Chapter Italia ha integrato la traduzione delle LG AACE con le informazioni necessarie a renderlo pienamente fruibile nella pratica clinica italiana. Tale intervento si è reso necessario, in particolare, a proposito della disponibilità dei farmaci e della loro rimborsabilità sulla base delle disposizioni AIFA. Sono state inoltre citate e commentate, in caso di rilevante discordanza, le raccomandazioni contenute nei principali documenti di consenso italiani e internazionali.

La stesura del documento italiano a cura di Italian AACE Chapter è stata curata da:

- Roberto Attanasio, Ambulatorio di Endocrinologia, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano
- Giorgio Borretta, SC di Endocrinologia, Diabete e Metabolismo, Ospedale S Croce e Carle, Cuneo;
- Davide Brancato, UOC Medicina Interna, Centro Regionale di Riferimento per la Diabetologia e l'Impianto dei Microinfusori, Ospedale di Partinico, ASP Palermo;
- Marco Chianelli, Divisione di Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM);
- Carmela Coccaro, Divisione di Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM);
- Olga Eugenia Disoteo, SSD Diabetologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano;
- Alessandra Fusco, specialista ambulatoriale diabetologo presso ASL Avellino;
- Lorenza Gagliardi, UO Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento di Medicina Specialistica, Ospedale GB Morgagni, Forlì;
- Silvia Galasso, SOC Endocrinologia, Malattie del Metabolismo e Nutrizione Clinica, ASUI, Udine;
- Vito Angelo Giagulli, Unità Territoriale di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Presidio di Assistenza Territoriale "F Jaia", Conversano AUL/BA;
- Carla Greco, Università di Modena & Reggio Emilia, UOC di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Ospedale (NOCSAE) di Modena;
- Edoardo Guastamacchia, Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università degli Studi "Aldo Moro" di Bari;
- Maurizio Nizzoli, UO Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento di Medicina Specialistica, Ospedale GB Morgagni, Forlì;

- Enrico Papini, Divisione di Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM):
- Barbara Pirali, Ambulatori Endocrinologia e Diabetologia, Humanitas Mater Domini, Castellanza (VA);
- Achiropita Pucci, Endocrinologia, Distretto "Valle Crati". ASP di Cosenza;
- Silvio Settembrini, Servizio di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche, DS 26, Unità di Nefro-Diabetologia, UOC di Nefrologia e Dialisi, Ospedale dei Pellegrini, Napoli;
- Francesco Tassone, SC di Endocrinologia, Diabete e Metabolismo, Ospedale S Croce e Carle, Cuneo;
- Elena Tortato, UOS Diabetologia, ASUR Marche, AV 4, Fermo;
- Vincenzo Triggiani, Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università degli Studi Aldo Moro, Policlinico di Bari, Università di Bari.

Abbreviazioni:

AACE = AmericanAssociation of Clinical Endocrinologists; **ABCD** = malattia cronica dovuta ad adiposità; ACCORD = Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; ACCORD BP = Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure; ACE = American Endocrinology; ADA American Diabetes Association; ADVANCE = Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation; **AGI** = inibitori alfa-glucosidasi; **AHA** = American Heart Association; **AIFA** = Agenzia Italiana del Farmaco; **AIM-HIGH** = Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes; AMD = Associazione Medici Diabetologi; apo B = apolipoproteina B; ASA = acido acetilsalicilico; **ASCEND** = A Study of Cardiovascular Events iN Diabetes; **ASCVD** = malattia cardiovascolare aterosclerotica; BMI = indice di massa corporea; **BRIGHT** = Efficacy and Safety of Toujeo® Versus Tresiba® in Insulin-Naive Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Oral Antihyperglycemic $Drug(s) \pm GLP-1$ Receptor Agonist; **CANVAS** = Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study; CGM = monitoraggio glicemico continuo; CHD = coronaropatia; **CKD-EPI** = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; CREDENCE Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy; **CSII** = infusione insulinica continua sottocutanea: **CVD-REAL** Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors; **DAPA-HF** = Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure; **DASH** = Dietary Approaches to Stop Hypertension; **DCA** = disturbo del comportamento alimentare; **DCCT** = Diabetes Control and Complications Trial; **DECLARE-TIMI** Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction; **DEVOTE** = Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec versus Insulin Glargine in Patients with Type

2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events; **DIAD** = Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetes; DKA = chetoacidosi diabetica; DM2 = diabete tipo 2; HbA1c = emoglobina A1C; IRC = insufficienza renale cronica; DKA = chetoacidosi diabetica; **DPP-4** = dipeptidil-peptidasi 4; **DPP-4-in** = inibitore di DPP-4; **ECG** = elettrocardiogramma; **eGFR** = velocità stimata di filtrazione glomerulare; ELIXA = Evaluation of Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes After Acute Coronary Syndrome During Treatment With AVE0010 (Lixisenatide); **EMPA-REG OUTCOME** Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes; EPA = acido eicosapentaenoico; ER = rilascio prolungato; ES = Endocrine Society; ESC = European Society of Cardiology; ESE = European Society of Endocrinology; **ESH** = European Society of Hypertension; **EXAMINE** = Cardiovascular Outcomes Study of Alogliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome; EXSCEL = Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering Trial; FDA = Food and Drug Administration; **FGM** = Flash Glucose Monitoring; FOURIER = Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk; FPG = glicemia a digiuno; GDM = diabete gestazionale; GLP-1 = glucagon-like peptide 1; GLP-1 RA: agonisti del recettore GLP-1; HARMONY = Effect of Albiglutide, When Added to Standard Blood Glucose Lowering Therapies, on Major Cardiovascular Events in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus; HbA1c = emoglobina A1c; HDL-C = colesterolo legato a lipoproteina ad alta densità; HPS2-THRIVE = Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events; **HR** = hazard ratio (rapporto di rischio); IC95% = intervallo di confidenza al 95%; IFG = alterata glicemia a digiuno; IGT = intolleranza al glucosio; IMA = infarto miocardico acuto; IMPROVE-IT = Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial; IRC = insufficienza renale cronica; KDIGO = The Kidney Disease: Improving Global Outcomes; LDL-C = colesterolo legato a lipoproteina a bassa densità; LDL-P = particelle di lipoproteina a bassa densità; LEADER = Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results; Look AHEAD = Look Action for Health in Diabetes; MACE = eventi cardiaci avversi maggiori; NAFLD = steatosi epatica non alcolica; NICE = National Institute for Clinical Excellence; NNT = number needed to treat; NPH = neutral protamine Hagedorn; **OR** = Odds Ratio; **OSA** = apnea ostruttiva del sonno; PA = pressione arteriosa; PAD = PA diastolica; PAS = PA sistolica; PCOS = sindrome dell'ovaio policistico; PCSK9 = proprotein conver- tase subtilisin-kexin type 9 serine protease; **PPG** = glicemia post-prandiale; RAAS = sistema renina-angiotensinaaldosterone; RCT = studio randomizzato controllato; **REWIND** = Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes; **SAVOR-TIMI** = Effect of Saxagliptin on the Incidence of Cardiovascular Death, Myocardial Infarction or Ischaemic Stroke in Patients with Type 2 Diabetes; SCALE = Satiety and Clinical Adiposity – Liraglutide Evidence in individuals with and without diabetes; SCORE = Systematic COronary Risk Evaluation; SFU = sulfanilurea; SGLT-

2 = cotrasportatore sodio-glucosio tipo 2; SGLT-2-in = inibitore di SGLT-2; SID = Società Italiana di Diabetologia; SMBG = auto-monitoraggio glicemico; SPRINT = Systolic Blood Pressure Intervention Trial; SSN = Sistema Sanitario Nazionale; SUSTAIN = Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes; TDD = dose totale quotidiana; TECOS = Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin; TMN = terapia nutrizionale medica; TOSCA = Thiazolidinediones Or Sulfonylureas Cardiovascular Accidents Intervention Trial; TZD = tiazolidinedione; UKPDS = United Kingdom Prospective Diabetes Study; VADT = Veterans Affairs Diabetes Trial.

RIASSUNTO OPERATIVO

Questo algoritmo per il trattamento integrato dei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 (DM2) è stato sviluppato allo scopo di dare al clinico una guida pratica che consideri il paziente nella sua integrità, con il suo spettro di rischi e complicanze, e con un approccio basato sulle evidenze. È ormai certo che il difetto della \(\beta\)-cellula pancreatica, che porta al progressivo deterioramento del controllo metabolico, ha inizio precoce e può essere presente prima della diagnosi di DM. Oltre a propugnare il controllo glicemico per ridurre le complicanze micro-vascolari, questo documento pone l'accento su obesità e prediabete come fattori di rischio per lo sviluppo di DM2 e complicanze macro-vascolari. Inoltre, l'algoritmo presenta raccomandazioni per il controllo pressorio e della dislipidemia, i due fattori di rischio più importanti per lo sviluppo di malattia cardio-vascolare (CVD).

A partire dalla prima versione del 2013, l'algoritmo è stato aggiornato in relazione alla comparsa di nuove terapie, approcci terapeutici innovativi e importanti dati clinici. L'attuale edizione comprende una sezione aggiornata sulle modifiche dello stile di vita e la trattazione di tutte le classi di farmaci approvati dall'FDA fino al dicembre 2019 per il trattamento di obesità, iperglicemia, dislipidemia e ipertensione.

Inoltre, l'algoritmo è compatibile con i position statement AACE sui modelli di malattia cronica per un trattamento preventivo precoce e sostenibile di adiposità e disglicemia (4,5).

Questo algoritmo è l'aggiornamento delle linee guida per la pratica clinica per il trattamento integrato del DM, edite nel 2015 da AACE e ACE. Il documento è strutturato in sezioni distinte che affrontano i seguenti argomenti: principi di base, stile di vita, obesità, pre-diabete, trattamento dell'ipertensione e della dislipidemia, controllo glicemico con insulina e altri farmaci ipoglicemizzanti. Alla fine, è riportato un diagramma che riassume le caratteristiche di ogni classe di ipoglicemizzanti e i principi di base dell'algoritmo.

Principi

I principi sottesi all'algoritmo per la gestione integrata del DM2 sono i seguenti.

- 1. In tutti i pazienti con DM è essenziale l'ottimizzazione dello stile di vita. Si tratta di un processo multidimensionale, ininterrotto, che dovrebbe coinvolgere l'intero team assistenziale diabetologico. Tale sforzo collettivo non dovrebbe comunque ritardare l'inizio della terapia farmacologica nei soggetti ad alto rischio: questa può essere contemporaneamente all'intervento sullo stile di vita e modulata in relazione ai risultati di questo. necessità di iniziare una terapia farmacologica non deve essere intesa come fallimento dell'intervento sullo stile di vita, ma come contributo al suo successo.
- 2. La priorità è minimizzare il rischio di ipoglicemia, sia grave che non.
- È prioritaria anche la necessità di minimizzare il rischio di incremento ponderale e anomala adiposità e promuovere il calo ponderale in quei pazienti con malattia cronica da eccesso di adiposità (ABCD, che rappresenta il corrispettivo semantico medico di sovrappeso/obesità). Il calo ponderale deve essere fortemente incoraggiato in tutti i pazienti con pre-diabete e DM2 che abbiano anche ABCD, visto che è in grado di prevenire la progressione a diabete e si associa a un miglior profilo terapeutico nei diabetici. La terapia mirata al calo ponderale deve comprendere specifiche prescrizioni riguardanti lo stile di vita, incluso un piano dietetico con pasti sani a ridotto contenuto calorico, attività fisica e interventi comportamentali. Per il calo ponderale necessario a raggiungere gli obiettivi terapeutici nel pre-diabete e nel DM2, si può prendere in considerazione l'utilizzo di farmaci approvati per il trattamento cronico dell'obesità. L'ABCD, infatti, è una malattia cronica ed è necessario un impegno a lungo termine per l'aderenza alle prescrizioni. È importante un intervento precoce per la prevenzione della progressione a DM2 nei pazienti con pre-diabete e/o adiposità anormale e insulino-resistenza, perchè un intervento più tardivo per il trattamento di DM2 e relative complicanze è generalmente più costoso e associato a maggiori rischi.
- 4. L'obiettivo di HbA1c deve essere individualizzato in relazione a diversi fattori: età, aspettativa di vita, comorbilità, durata del DM, rischio di ipoglicemia (e pericolo correlato ai suoi effetti), motivazione e aderenza del paziente. Gli obiettivi di controllo glicemico comprendono la glicemia a digiuno e post-prandiale valutati con l'auto-monitoraggio (SMBG). Negli ultimi anni è aumenta la disponibilità di sistemi di monitoraggio glicemico continuo (CGM) per i pazienti con DM2, che hanno consentito al paziente e al medico una comprensione più chiara dell'andamento glicemico.
- 5. Si considera ottimale un obiettivo di HbA1c ≤ 6.5% (48 mmol/mol) se è raggiungibile in maniera conveniente e sicura, mentre in particolari situazioni può essere appropriato un

- obiettivo più alto, che può essere modificato nel tempo nel singolo paziente.
- 6. La scelta terapeutica deve essere individualizzata in relazione alle caratteristiche specifiche sia del paziente che dei diversi farmaci. Le caratteristiche da prendere in considerazione sono il valore iniziale di HbA1c, la durata del diabete e la presenza e grado di obesità. Altri fattori da considerare sono l'efficacia ipoglicemizzante, il meccanismo d'azione, il rischio ipoglicemico, il rischio di incremento ponderale, altri effetti collaterali, la tollerabilità, la facilità d'uso, la probabilità di aderenza, il costo e la sicurezza (o la riduzione del rischio) in presenza di cardiopatia, nefropatia ed epatopatia.
- La scelta terapeutica dipende dalla situazione cardiaca, cerebro-vascolare e renale individuale. È solitamente necessaria una terapia combinata, che deve impiegare farmaci con meccanismo d'azione complementare.
- 8. Bisogna affrontare in maniera integrata le comorbilità con terapie appropriate, compreso il trattamento delle alterazioni lipidiche, pressorie e delle altre condizioni associate.
- Gli obiettivi devono essere raggiunti con la massima velocità possibile. La terapia deve essere valutata di frequente (p.e. ogni 3 mesi) fino a stabilizzazione sulla base di diversi parametri: HbA1c, rilevazioni dell'SMBG (a digiuno e postprandiali) o tracciati del CGM, episodi ipoglicemici sospetti o documentati, valori lipidici e pressori, eventi indesiderati (incremento ponderale, ritenzione idrica, danno epatico o renale, o ASCVD), comorbilità, altri dati di laboratorio di rilievo, uso concomitante di altri farmaci, complicanze diabetiche e fattori psicosociali che possono influire sulla salute del paziente. Usando il CGM, gli aggiustamenti iniziali della terapia possono essere eseguiti più di frequente fino a stabilizzazione. A stabilizzazione raggiunta, è accettabile un monitoraggio meno stretto.
- 10. La scelta della terapia deve considerare facilità d'uso e convenienza. Lo schema terapeutico deve facilitare al massimo l'aderenza. Il costo per l'acquisto iniziale dei farmaci rappresenta solo una frazione del costo totale della cura, che comprende anche la necessità di monitoraggio, il rischio di ipoglicemia e incremento ponderale, nonchè la gestione delle future complicanze. Sicurezza ed efficacia dovrebbero avere una priorità maggiore rispetto al solo costo del farmaco.
- 11. AACE/ACE raccomandano l'utilizzo di CGM ogni volta che sia indicato, per assistere il paziente a raggiungere con sicurezza i suoi obiettivi glicemici. Il CGM professionale è utile per il clinico che voglia personalizzare il piano di trattamento individuale o valutare l'efficacia della terapia.
- 12. Questo algoritmo comprende tutte le classi di farmaci approvati dall'FDA fino al dicembre 2019.

	PRINCIPI DELL'ALGORITMO AACE/ACE PER IL TRATTAMENTO INTEGRATO DEL DM2
1	Le modifiche dello stile di vita (p.e. peso, esercizio, sonno, ecc.) sono la base di tutte le terapie
2	Evitare l'ipoglicemia
3	Evitare l'incremento ponderale
4	Individualizzare tutti gli obiettivi glicemici (HbA1c, glicemia a digiuno e post-prandiale)
5	L'HbA1c ottimale è ≤ 6.5%, o comunque il livello più vicino alla norma ottenibile con sicurezza
6	Le scelte terapeutiche sono individualizzate, devono essere condivise e dipendono dai valori iniziali di HbA1c
7	La scelta terapeutica dipende dallo stato renale, dall'aterosclerosi cardio-vascolare e dallo scompenso cardiaco
8	Le comorbilità devono essere affrontate in modo integrato
9	Raggiungere l'obiettivo al più presto, con correzioni progressive a intervalli ≤ 3 mesi
10	La scelta della terapia deve comprendere facilità d'uso, convenienza e accessibilità
11	Se disponibile, il CGM è fortemente raccomandato per aiutare il paziente a centrare gli obiettivi in sicurezza

Modifiche dello stile di vita

Gli elementi chiave dell'intervento sullo stile di vita sono la terapia nutrizionale medica con una alimentazione sana, l'attività fisica regolare e adeguata, un'adeguata durata del sonno, il sostegno comportamentale e la sospensione del fumo e di tutti i prodotti a base di tabacco (*cfr* algoritmo "Stile di vita").

Le raccomandazioni sulla sinistra dell'algoritmo valgono per tutti i pazienti, mentre per quelli con obesità o comorbilità correlate possono essere necessari gli interventi elencati nelle colonne al centro e a destra.

L'intervento sullo stile di vita inizia con le tecniche di intervista motivazionale, il counseling e l'educazione nutrizionale. Tutti i pazienti devono impegnarsi a fondo per raggiungere e mantenere il peso corporeo ottimale, con l'utilizzo di una dieta basata soprattutto sui vegetali, ricca di acidi grassi mono- e poli-insaturi e con apporto limitato di acidi grassi saturi e grassi trans.

I pazienti sovrappeso (BMI 25-29.9 kg/m²) o obesi (BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) (in entrambi i casi i valori devono essere aggiustati in relazione all'etnia) devono diminuire l'apporto calorico, con l'obiettivo iniziale di ridurre il peso corporeo di almeno il 5-10% (anche di più secondo quanto necessario per migliorare le complicanze correlate all'obesità). Il successivo obiettivo a lungo termine deve essere il raggiungimento di parametri antropometrici ottimali o nel range di normalità. Come dimostrato dagli studi Look AHEAD e Diabetes Prevention Program, il determinante principale del calo ponderale è la riduzione dell'apporto calorico. Nel corso della prima visita il clinico, il dietista o il nutrizionista illustreranno le raccomandazioni con un linguaggio semplice e le richiameranno periodicamente durante le visite di controllo. La discussione dovrebbe focalizzarsi sui cibi salutari, con informazioni su alimenti specifici, programmazione dei pasti, acquisti alimentari e strategie per affrontare i pasti fuori casa. I pazienti devono essere istruiti a leggere e interpretare correttamente i dati nutrizionali riportati sulle etichette degli alimenti confezionati. È necessario fare attenzione agli aspetti etnici e culturali e tener conto delle preferenze relative ai cibi. Inoltre, l'educazione alimentare nel diabetico deve sottolineare la necessità di un apporto costante di carboidrati, limitando i cibi ad alto indice glicemico o contenenti saccarosio o alte quantità di fruttosio. È necessario sottolineare l'importanza di fare una colazione sana, ad alti contenuto di fibre, e di non saltare i pasti, per diminuire il rischio di alimentazione notturna non salutare. I soggetti in trattamento con insulina ai pasti devono essere istruiti sulla necessità di adeguare le dosi di insulina all'apporto di carboidrati (attraverso la conta dei carboidrati e il monitoraggio glicemico). Può essere efficace anche un algoritmo semplificato per il dosaggio dei boli di insulina. Il counseling strutturato (sessioni settimanali o mensili con un programma specifico per il calo ponderale) e i pasti sostitutivi sono più efficaci del counseling ambulatoriale standard. Ulteriori raccomandazioni possono essere trovate nelle linee guida AACE/ACE e Obesity Society del 2013 "Alimentazione sana per la prevenzione e il trattamento delle malattie endocrinometaboliche nell'adulto".

Dopo l'alimentazione, l'attività fisica è la principale componente dei programmi di riduzione e mantenimento del peso corporeo. L'esercizio fisico regolare (sia aerobico che con l'allenamento di forza muscolare) migliora il controllo glicemico, i livelli lipidici e la pressione arteriosa, diminuisce il rischio di cadute e fratture ossee, migliora la capacità funzionale e il senso di benessere. Nello studio Look AHEAD, che aveva un obiettivo settimanale di attività a moderata intensità > 175 minuti/settimana, i minuti di attività fisica erano correlati con il calo ponderale, a suggerire che i più attivi perdevano più peso. La programmazione deve prevedere almeno 150 minuti/settimana di esercizio di intensità moderata (p.e. cammino di buon passo, corrispondente al percorso di 1 km in 10 minuti, ed esercizi di forza muscolare). Ogni nuova attività dovrebbe essere lentamente, aumentando gradualmente iniziata intensità e durata con l'allenamento. Programmi strutturati possono aiutare il paziente a imparare la tecnica appropriata, a stabilire gli obiettivi, a evitare i danni e a mantenere la motivazione. Informazioni utili per motivare e suggerire quantità adeguate di attività fisica possono essere fornite anche da strumenti portatili (pedometri o accelerometri).

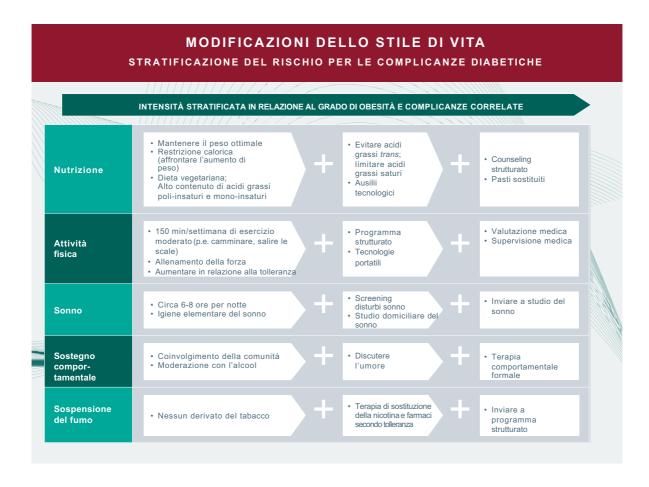
Nei pazienti con DM e/o grave obesità o complicanze bisogna valutare preliminarmente le controindicazioni e/o limitazioni all'aumento dell'attività fisica. In ogni paziente bisogna individuare la prescrizione adatta di esercizi, in relazione agli obiettivi e alle limitazioni funzionali. Ulteriori dettagli su benefici e rischi dell'attività fisica e sugli aspetti pratici per l'implementazione di un

programma di allenamento nei soggetti con DM2 possono essere trovati in un documento congiunto di ADA e American College of Sports Medicine.

È importante che il riposo sia adeguato a mantenere i livelli di energia e il benessere: a tutti i pazienti deve essere consigliato di dormire circa 7 ore/notte in media. Esistono evidenze che indicano come 6-9 ore di sonno per notte si associno a riduzione dei fattori di rischio cardio-metabolico, mentre la privazione di sonno peggiora l'insulinoresistenza, l'ipertensione, l'iperglicemia, dislipidemia e aumenta i livelli di citochine infiammatorie. La sonnolenza diurna, sintomo frequente di disordini del sonno come l'apnea notturna, si associa con aumentato rischio di incidenti, errori di giudizio e diminuzione delle prestazioni. A tutti i pazienti diabetici dovrebbero essere fornite raccomandazioni sull'igiene del sonno. Il tipo più comune di apnea notturna, quella ostruttiva (OSA), è causato dall'ostruzione meccanica delle vie aeree durante il sonno. La conseguente ipossia provoca il risveglio del paziente e lo fa russare, sbuffare e grugnire di notte. Il paziente può svegliarsi anche centinaia di volte per notte, spesso senza accorgersene. L'OSA è più frequente nei maschi, negli anziani e nelle persone obese. Nel sospetto di OSA, bisogna porre indicazione a uno studio del sonno: nei casi a basso rischio potrà essere domiciliare, ma nei casi ad alto rischio dovrà essere eseguito in una clinica specializzata in valutazione e trattamento dei disturbi del sonno.

Il sostegno comportamentale per l'intervento sullo stile di vita comprende i programmi strutturati di calo ponderale e attività fisica già menzionati, come pure il sostegno di familiari e amici. Bisogna incoraggiare i pazienti a partecipare a gruppi centrati sullo stile di vita sano, per ottenere sostegno emozionale e motivazionale. Diabete e obesità sono inoltre frequentemente associati ad ansia depressione, che ostacolare il possono raggiungimento dei risultati. Nei casi appropriati bisogna fornire counseling relativo alle sostanze d'abuso e all'utilizzo moderato degli alcolici. I sanitari dovrebbero valutare l'umore e il benessere psicologico del paziente, indirizzandolo ai servizi psicologici in caso di bisogno. Una recente metanalisi sugli interventi psico-sociali ha identificato gli approcci efficaci, come la terapia cognitivocomportamentale.

La sospensione del fumo, che comprende l'allontanamento di tutti i prodotti del tabacco, è l'elemento finale forse più importante dell'intervento sullo stile di vita. Nei pazienti che hanno difficoltà, si possono prendere in considerazione la terapia sostitutiva con nicotina o altri interventi farmacologici (bupropione a rilascio prolungato, vareniciclina). Nei pazienti più resistenti, incapaci di smettere di fumare da soli, si possono raccomandare programmi strutturati.



<u>RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA</u> SU STILE DI VITA

Si ricorda che, secondo le LG ADA-EASD (1), non esiste l'indicazione a un apporto di carboidrati, proteine e grassi uguale per tutti i pazienti. I modelli alimentari dovrebbero essere individualizzati con l'obiettivo di identificare abitudini alimentari sane ma anche facilmente realizzabili e sostenibili.

La terapia medica nutrizionale, come quella preventiva, nelle nostre realtà rimane di difficile implementazione per carenza di risorse strutturali e per i suoi possibili costi. Essa, tuttavia, ha un ruolo fondamentale nella gestione del DM e non può essere demandata ad altre competenze. La limitata efficacia della TMN nel ridurre peso corporeo, HbA1c e LDL-C può essere migliorata assicurando contatti frequenti fra gli operatori sanitari (2).

Se necessario, il paziente deve essere indirizzato ai servizi psicologici e a quelli dedicati ai disturbi del comportamento alimentare (DCA).

- 1. Davis MJ, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2018, DOI: 10.1007/s00125-018-4729-5.
- 2. Franz MJ, et al. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. J Acad Nutr Diet 2015, 115: 1447-63.

Obesità

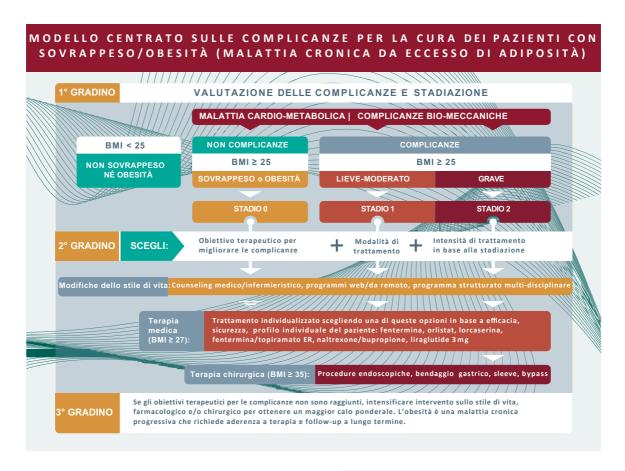
AACE propone di utilizzare l'acronimo ABCD come nuovo termine diagnostico per definire meglio la malattia obesità (4), e il termine ha ricevuto l'approvazione dell'European Association for the Study of Obesity (44). La malattia è correlata all'adiposità, perchè comporta anomalie nella distribuzione della massa adiposa e nella funzione del tessuto adiposo. È una malattia cronica, perchè dura tutta la vita, associate a complicanze con aumento di morbilità e mortalità. La sua storia naturale si presta a prevenzione primaria, secondaria e terziaria e consente trattamento (4,45,46). Un approccio terapeutico all'ABCD basato sull'evidenza deve comprendere interventi sullo stile di vita, considerare le opzioni mediche e chirurgiche, effettuare una valutazione bilanciata di rischi e benefici e porre l'accento sui risultati legati alle complicanze piuttosto che su quelli cosmetici. In tutti i pazienti sovrappeso o obesi con pre-diabete o DM2 è necessario focalizzarsi sul calo ponderale, vista la sua efficacia nel ridurre la glicemia, migliorare il profilo lipidico, ridurre la pressione arteriosa (PA) nei pazienti con alterazioni glicemiche, prevenire o ritardare la progressione del pre-diabete a DM2. Il calo ponderale migliora anche altre complicanze comuni nei pazienti con ABCD,

compresi steatosi epatica non alcolica, apnea ostruttiva del sonno e diminuisce il carico meccanico sugli arti inferiori (anche e ginocchia), come documentato nelle linee guida AACE sull'obesità.

Le linee guida AACE per la pratica clinica su "Trattamento integrato dei pazienti con obesità" e il relativo algoritmo forniscono le raccomandazioni, basate sull'evidenza, concernenti screening, diagnosi, valutazione e stadiazione clinica, processo decisionale terapeutico e follow-up. L'algoritmo dovrebbe essere applicato al trattamento dei pazienti obesi con l'obiettivo di prevenire la progressione a pre-diabete e/o DM2. Viene posto l'accento su un modello di trattamento dei pazienti sovrappeso e obesi basato sulle complicanze e non sul semplice BMI. Questo approccio prevede 3 stadi di malattia: stadio 0 (BMI aumentato senza complicanze dell'obesità), stadio 1 (con 1 o più complicanze da lievi a moderate correlate all'obesità) e stadio 2 (con almeno 1 complicanza grave correlata all'obesità). I pazienti che trarranno maggior beneficio dall'intervento medico o chirurgico sono quelli con complicanze correlate all'obesità classificabili due categorie: in insulinoresistenza/malattia cardio-metabolica (p.e. mattia CV o diabete) e conseguenze biomeccaniche dell'eccesso ponderale (p.e. artrosi o apnea del sonno). Il clinico deve valutare il paziente, indipendentemente dal BMI, riguardo a rischio, presenza e gravità delle complicanze, che rappresentano gli elementi che pongono l'indicazione a pianificare ulteriori valutazioni per il trattamento. Sulla base di questi fattori, il clinico può stabilire gli obiettivi terapeutici e selezionare appropriatamente il tipo e l'intensità del trattamento, per aiutare il paziente a raggiungere il suo obiettivo di calo ponderale, formulato in relazione alla prevenzione (o al miglioramento) delle complicanze dell'eccesso ponderale. Il principale obiettivo clinico della terapia mirata al calo ponderale nei pazienti con pre-diabete è la prevenzione della progressione a DM2. Nei pazienti con DM2 il calo ponderale si associa a modificazioni fondamentali: miglioramento del controllo glicemico con necessità meno farmaci ipoglicemizzanti, fino remissione del diabete in alcuni casi; miglioramento di PA, lipidi, steatosi epatica, OSA, artrosi, funzione renale, mobilità, dolore e qualità della vita.

I pazienti devono essere rivalutati periodicamente per stabilire se sono stati raggiunti gli obiettivi di miglioramento. In caso di insuccesso, la terapia deve essere modificata o intensificata.

In tutti i pazienti con ABCD è raccomandato l'intervento sullo **stile di vita**, mentre possono essere utilizzate opzioni più intensive nei pazienti con complicanze in atto, come diabete o pre-diabete, in accordo con il modello centrato sulle complicanze delle linee guida AACE sull'obesità. Per esempio, in tutti i pazienti con BMI $\geq 27~{\rm kg/m^2}$ che presentino complicanze, possono essere associati all'intervento sullo stile di vita i **farmaci** per il calo ponderale, mentre nei pazienti con BMI $\geq 30~{\rm kg/m^2}$ i farmaci possono essere usati anche in assenza di complicanze.



La FDA ha approvato 8 farmaci come complemento all'intervento sullo stile di vita per i pazienti con sovrappeso o obesità. Dietilproprione, fendimetrazina e fentermina possono essere usati a breve termine (fino a 3 mesi), mentre orlistat, fentermina/topiramato retard, lorcaserina, naltrexone retard/bupropione retard e liraglutide 3 mg sono approvati per la terapia a lungo termine. Questi farmaci permettono di raggiungere un maggior calo ponderale rispetto a quello ottenibile con il solo intervento sullo stile di vita e di mantenere più a lungo il risultato ottenuto. Negli studi clinici, i 5 farmaci approvati per l'uso a lungo termine sono stati associati a calo ponderale significativo. Rispetto al placebo, il calo dopo un anno di trattamento va dal 2.9% con orlistat al 9.7% con fentermina/topiramato retard. Questi farmaci possono migliorare pressione arteriosa e profilo lipidico, prevenire la progressione a DM e migliorare il controllo glicolipidico nei pazienti con DM2.

Nei pazienti adulti con BMI ≥ 35 kg/m² e comorbilità può essere considerato il ricorso alla **chirurgia bariatrica**, soprattutto nei casi che non hanno raggiunto gli obiettivi terapeutici con le altre modalità di intervento. Il successo della chirurgia dipende dalla stretta aderenza a lungo termine del paziente al follow-up.

RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA SU OBESITÀ

La riduzione del peso è una **strategia** essenziale per la cura del paziente obeso con malattia diabetica. Tuttavia, si ricorda che la popolazione generale anziana con BMI 29-30 kg/m² sembra a minor rischio statistico di sviluppare eventi CV e può avere una sopravvivenza più lunga (1). La dieta in questi pazienti determina sarcopenia e, se necessaria, va sempre prescritta in aggiunta all'attività fisica.

In considerazione del fatto che al momento attuale i regimi ipocalorici hanno dimostrato la stessa efficacia a parità di restrizione calorica, a prescindere dal diverso contenuto in glicidi, lipidi e proteine, la dieta va personalizzata sulla base delle preferenze e delle condizioni cliniche del paziente. Gli incontri con il paziente nel corso dei primi sei mesi dovrebbero essere frequenti, almeno due al mese (2).

In accordo con AACE, sottolineiamo la necessità di un approccio farmacologico all'obesità nei pazienti diabetici con obesità resistente agli interventi sullo stile di vita.

Scelta del farmaco anti-diabetico

La scelta deve privilegiare il possibile effetto sul peso, favorevole in particolare per GLP-1 analoghi e SGLT-2 inibitori e l'associazione dei due farmaci (3,4).

Dei farmaci anti-obesità citati, in Italia sono disponibili orlistat, liraglutide 3 mg e naltrexone retard/bupropione retard, per i quali non è prevista la rimborsabilità.

Studi clinici randomizzati controllati della durata di almeno 52 settimane hanno dimostrato l'efficacia di questi farmaci rispetto al placebo nella riduzione del peso corporeo in aggiunta a dieta ed attività fisica (5).

Orlistat aggiunto a dieta e attività fisica ha ottenuto un calo ponderale del 5% in 12 settimane di trattamento in circa il 60% dei pazienti trattati, a fronte del 35% nei pazienti in trattamento con placebo. Lo stesso rapporto si è mantenuto nei

trattamenti prolungati a 1 e 4 anni (6).

Gli studi SCALE (7) hanno dimostrato calo ponderale (≥ 5% e > 10%) nei pazienti sovrappeso/obesi in terapia con liraglutide 3 mg in aggiunta a dieta e attività fisica in una percentuale maggiore rispetto alla popolazione in trattamento con placebo. La perdita media di peso nello studio è stata di 8 kg. Tale efficacia si è mantenuta a 56 settimane nei pazienti responsivi a liraglutide, in una percentuale di pazienti maggiore rispetto a quelli in trattamento con placebo (81.4% vs 48.9%).

In uno studio "real world", liraglutide ha mostrato efficacia superiore a orlistat, sia in termini di calo ponderale che di riduzione della comparsa di pre-diabete (8). Liraglutide è efficace nel controllo del peso anche in pazienti precedentemente sottoposti a chirurgia bariatrica (in media dopo 8 anni), indipendentemente dal tipo di intervento effettuato, con un profilo di tollerabilità sovrapponibile ai pazienti non operati (effetti collaterali gastrointestinali) (9). In un recente studio multicentrico randomizzato verso placebo in pazienti obesi non diabetici un altro analogo del GLP-1, la semaglutide, si è dimostrato superiore a liraglutide in termini di riduzione del peso corporeo (10). Benchè i risultati siano dipendenti dalla posologia, con il dosaggio di 0.4 mg/die è stata riportata una riduzione ponderale media del 13.8.% a 52 settimane. La semaglutide al momento non ha ancora l'indicazione in scheda tecnica per il trattamento dell'obesità, ma sono in corso studi per valutarne l'utilità.

Sono stati effettuati 4 studi (11), tutti della durata finale di 56 settimane, su 4536 soggetti per valutare l'efficacia dell'associazione naltrexone retard/bupropione retard vs placebo: la perdita di peso è stata compresa tra il 5% e l'8.1%. Particolare attenzione deve essere posta con l'uso di questo farmaco in popolazioni speciali (in particolare in presenza di note depressive) e ne è contro-indicato l'uso nei pazienti in trattamento con altri farmaci (psicofarmaci).

I pazienti che assumono farmaci anti-obesità devono essere sottoposti a controlli periodici per valutare il rapporto rischio/beneficio. Le LG ADA suggeriscono di sospendere un farmaco anti-obesità in caso di inefficacia, definita come un calo ponderale < 5% del peso corporeo dopo 3 mesi di trattamento. In tal caso si può considerare un altro farmaco o un approccio terapeutico alternativo (2).

I pazienti che assumono orlistat possono sviluppare una carenza di vitamine liposolubili, che ne rende necessaria la supplementazione farmacologica. L'associazione naltrexone/buproprione può indurre aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, ed è controindicata nei pazienti con ipertensione scarsamente controllata.

Chirurgia bariatrica

Nel soggetto diabetico con obesità di II o III stadio sec. WHO, dopo fallimento delle altre misure, va presa in considerazione anche la chirurgia bariatrica o metabolica (2). Il paziente deve essere preliminarmente sottoposto a una valutazione multidisciplinare che escluda controindicazioni alla

procedura.

Controindicazioni assolute (12):

- disturbi psichiatrici: schizofrenia non stabilizzata, disturbo bipolare non stabilizzato;
- oligofrenia grave;
- deficit cognitivi acquisiti;
- dipendenza da alcool e/o da sostanze stupefacenti;
- pregresso tentativo di suicidio;
- insufficiente comprensione della procedura chirurgica;
- storia documentata di scarsa aderenza ai piani terapeutici.

Controindicazioni relative (12):

- disturbi d'ansia e/o depressione, disturbi dell'umore (da rivalutare dopo terapia adeguata);
- BED, in cui si può valutare l'opportunità di un intervento, purchè il paziente venga seguito in un servizio specialistico per DCA.

Tale chirurgia dovrebbe essere effettuata in centri altamente specializzati, con esperienza per i diversi tipi di intervento, che si avvalgono di un team multidisciplinare, in grado di selezionare un tipo specifico di intervento in relazione alle caratteristiche individuali del paziente (13). Gli svantaggi sono legati alle possibili complicanze (ulcerazioni, stenosi/fistole, malassorbimento) ed al complesso iter di selezione del paziente (14,15). Le metanalisi più recenti dimostrano con robusta evidenza che la chirurgia metabolica è più efficace degli interventi farmacologici nella remissione a breve termine del DM2, anche nei soggetti con BMI < 35 kg/m² (16). Inoltre, il by-pass gastrico Roux-en-Y è più efficace della sleeve-gastrectomy nel ridurre il rischio CV (17,18). Le nuove tecniche bariatriche endoscopiche hanno alcuni vantaggi rispetto alla chirurgia laparoscopica tradizionale, perché meno invasive e gravate da minori effetti collaterali. Sono pertanto da preferire in pazienti selezionati (immunodepressi e con pregressi interventi chirurgici addominali). La loro efficacia a lungo termine è ancora da dimostrare (19).

Il ricorso alla chirurgia metabolica è raccomandato nei soggetti di età compresa tra 18 e 65 anni, estensibile fino a 70 anni in casi selezionati (20.21):

- con BMI > 40 kg/m², indipendentemente dal grado di compenso metabolico e dal tipo di terapia effettuata;
- per BMI > 35 kg/m² qualora non sia possibile ottenere un adeguato compenso metabolico con le terapie euglicemizzanti e un'adeguata riduzione del peso con i farmaci per l'obesità;
- per BMI > 30 kg/m², può essere considerata ove il compenso metabolico non sia raggiungibile con terapie farmacologiche e comportamentali massimali.

Tutti i pazienti diabetici sottoposti a chirurgia metabolica, indipendentemente dall'intervento eseguito, devono continuare ad essere seguiti dal diabetologo a tempo indeterminato, sia per lo sviluppo di eventuali complicanze post-operatorie, nutrizionali-carenziali precoci e tardive, sia per l'eventuale diagnosi di recidiva di diabete (20,21). Nella chirurgia bariatrica esiste il rischio di sviluppare nel tempo un DCA, che va pertanto

monitorato.

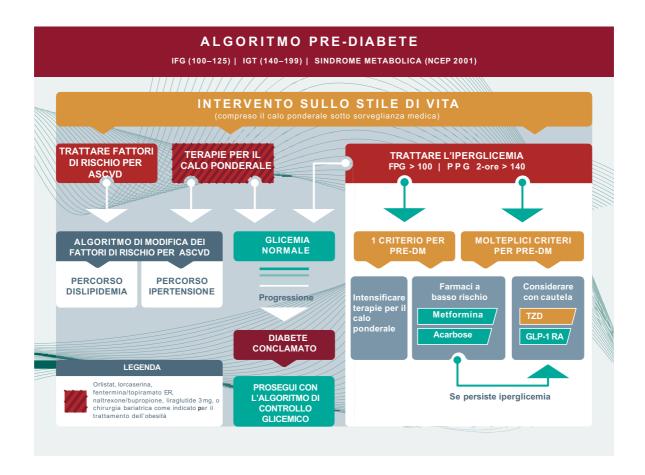
- 1. Veronese N, et al. Inverse relationship between body mass index and mortality in older nursing home residents: a meta-analysis of 19,538 elderly subjects. Obes Rev 2015, 16: 1001-15.
- 2. ADA. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. Diabetes Care 2020, 43 suppl 1: \$89-97.
- 3. Jabbour SA, et al. Safety and efficacy of exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: 52-week results of the DURATION-8 randomized controlled trial. Diabetes Care 2018, 41: 2136-46
- 4. Ludwig B, et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebocontrolled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2018, 6: 370-81.
- 5. Singh AK, et al. Pharmacotherapy in obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of anti-obesity drugs. Expert Rev Clin Pharmacol 2020, 13: 53-64.
- 6. Torgerson JS, et al. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care 2004, 27: 155-61.
- 7. Wadden TA, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. Int J Obes 2013, 37: 1443-51.
- 8. Gorgojo-Martínez JJ, et al. Effectiveness and tolerability of orlistat and liraglutide in patients with obesity in a real-world setting: The XENSOR study. Int J Clin Pract 2019, 73: e13399.
- 9. Wharton S, et al. Liraglutide 3.0 mg for the management of insufficient weight loss or excessive weight gain regain post-bariatric surgery. Clin Obes 2019, 9: e12323S.
- 10. O'Neil PM, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. Lancet 2018, 392: 637-49.
- 11. Greig SL, et al. Naltrexone ER/Bupropion ER: a review in obesity management. Drugs 2015, 75: 1269-80.
- 12. SICOB. Linee guida di chirurgia dell'obesità, edizione 2016.
- 13. Müller-Stich B, et al. Surgical versus medical treatment of type 2 diabetes mellitus in non severely obese patients: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg 2015, 261: 421-9.
- 14. Schulman AR, et al. Complications of bariatric

- surgery: what you can expect to see in your GI practice. Am J Gastroenterol 2017, 112: 1640-55
- 15. Imbus JR, et al. Bariatric surgery barriers: A review using Andersen's Model of Health Services Use. Surg Obes Relat Dis 2018, 14: 404-12.
- 16. Wang MC, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus sleeve gastrectomy for obese patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am Surg 2015, 81: 164-9.
- 17. Douglas IJ, et al. Bariatric surgery in the United Kingdom: a cohort study of weight loss and clinical outcomes in routine clinical care. PLOS Med 2015, 12: e1001925.
- 18. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. 2018.
- 19. Glass J, et al. New era: endoscopic treatment options in obesity a paradigm shift. World J Gastroenterol 2019, 25: 4567-79.
- 20. Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle malattie metaboliche. Linee guida di chirurgia dell'obesità. Edizione 2016.
- 21. Busetto L, et al. Practical recommendations of the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity for the post-bariatric surgery medical management. Obes Facts 2017, 10: 597–632.

Pre-diabete

Per pre-diabete si intende l'insufficiente compenso da parte della β-cellula insulare di uno stato sottostante di insulino-resistenza, nella maggior parte dei casi provocato da eccesso ponderale o obesità. Gli attuali criteri per la diagnosi di pre-diabete comprendono intolleranza glicemica, alterata glicemia a digiuno o sindrome da insulino-resistenza (metabolica) (*cfr* algoritmo "Pre-diabete"). Ognuno di questi è associato a un aumento di 5 volte del rischio di sviluppare DM2.

L'obiettivo principale nella gestione del prediabete è il calo ponderale nei pazienti con sovrappeso o obesità. Questo, indipendentemente dal fatto che sia ottenuto da interventi sullo stile di vita, terapia farmacologica, chirurgica o una loro qualsiasi combinazione, riduce l'insulino-resistenza e può prevenire la progressione a DM e migliorare il profilo lipidico e pressorio. La combinazione di intervento sullo stile di vita e farmaci per l'obesità può essere molto efficace, come dimostrato, per esempio, in studi clinici con fentermina/topiramato ER e liraglutide 3 mg, in grado di ridurre di circa l'80% la progressione a diabete nel corso di 2-3 anni. Se indicata, la chirurgia bariatrica può essere molto efficace nel prevenire la progressione da pre-diabete a DM2. Il calo ponderale, però, può non influire direttamente sulla patogenesi del declino \(\beta\)-cellulare e il paziente rimane ad aumentato rischio di futuro diabete.



Nei pazienti con intolleranza glucidica persistente nonostante cambiamento dello stile di vita e calo farmaci ipoglicemizzanti, metformina e acarbosio, possono ridurre del 25-30% il rischio di progressione a diabete. Entrambi sono abbastanza ben tollerati e sicuri e possono avere un effetto favorevole sul rischio cardio-vascolare. Negli studi clinici insulino-sensibilizzanti come i glitazoni (TZD) si sono dimostrati efficaci nella prevenzione dello sviluppo di DM nel 60-75% dei soggetti con pre-diabete. Benefici cardio-vascolari dei TZD, come la riduzione di eventi CV maggiori, sono stati documentati nel DM2 e in pazienti con pre-diabete e anamnesi positiva per ictus. Però questa classe di farmaci è associata a effetti avversi: aumento di peso correlato ad incremento del tessuto adiposo sottocutaneo, malgrado la riduzione del grasso viscerale, ritenzione idrica e insufficienza cardiaca nei pazienti suscettibili (ad esempio quelli con preesistente disfunzione ventricolare sinistra); inoltre, vi è un aumentato rischio di fratture distali. Nessun farmaco (ipoglicemizzante o per l'obesità) è approvato da FDA con l'indicazione per il trattamento del pre-diabete o la prevenzione del DM2.

Pre-diabete e sindrome metabolica, come il DM, si associano ad aterosclerosi accelerata e aumentato rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD). Nei pazienti con pre-diabete bisogna quindi implementare interventi sullo stile di vita e utilizzare le terapie farmacologiche per raggiungere gli obiettivi lipidici e pressori che riducono il rischio di ASCVD.

<u>RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA</u> <u>SU PRE-DIABETE</u>

Gli Standard Italiani (1) suggeriscono di evitare l'impiego del termine "pre-diabete" e di ricorrere alle definizioni di "alterata glicemia a digiuno" o "ridotta tolleranza al glucosio".

Siamo a favore dell'utilizzo del termine prediabete, perché si tratta di condizione che non solo porta a progressione verso il DM2 franco, ma anche di per sé associata ad aumentato rischio CV e quindi identifica meglio una situazione clinica da tenere strettamente sotto controllo.

Riguardo a possibili effetti metabolici della terapia anti-ipertensiva in generale, può essere utile tenere presenti i seguenti dati (2):

- diuretici e β-bloccanti: effetto neutro, con tendenza al peggioramento;
- ACE-inibitori, sartani o Ca-antagonisti: effetto neutro o moderatamente favorevole.

Nello screening del pre-diabete può essere utilizzata l'HbA1c, purché il dosaggio sia standardizzato e allineato IFCC, escludendo le condizioni che interferiscono con il dosaggio e l'interpretazione della stessa. Valori di HbA1c compresi tra 5.7% e 6.4% (37-46 mmol/mol) indicano uno stato di pre-diabete (1). In tal caso il risultato va confermato con il dato glicemico (IFG o IGT).

Nei soggetti con pre-diabete il monitoraggio per lo sviluppo del diabete va effettuato almeno una volta l'anno (3).

La sedentarietà aumenta l'incidenza del diabete (HR = 1.91, IC95% 1.6-2.2) (4).

La perdita di peso è un principio fondamentale

nella gestione del pre-diabete. Le raccomandazioni vanno personalizzate sulla base delle specifiche condizioni mediche, degli stili di vita e dei comportamenti personali. Per i pazienti che non riescono a raggiungere gli obiettivi di perdita di peso, cambiando abitudini alimentari o lo stile di vita, potrebbero essere indicate terapie mediche o chirurgiche (con le attuali indicazioni alla chirurgia metabolica). Tuttavia, le LG ADA 2020 (3) non prevedono l'utilizzo di farmaci per l'obesità né di chirurgia metabolica per il pre-diabete di per sé.

Per correggere l'iperglicemia del pre-diabete, la flow-chart AACE 2020 prevede l'impiego di:

- metformina o acarbosio se è presente un solo criterio di pre-diabete;
- TZD e GLP-1 RA, con cautela, se è presente più di un criterio di pre-diabete, senza fare riferimento a livelli di rischio.

Le LG ADA 2020 (3) indicano la sola metformina in caso di pre-diabete, soprattutto nei soggetti con $BMI \ge 35$, età < 60 anni, donne con pregresso GDM.

È stata riportato che anche gli SGLT-2in hanno la capacità di prevenire il DM2 (5).

Gli enti regolatori a livello internazionale attualmente non approvano farmaci per la gestione del pre-diabete; pertanto, la decisione di attuare una terapia farmacologica in questo ambito, specialmente nei bambini/adolescenti, è "off-label" e richiede un attento giudizio in merito a rischi e benefici di ogni singolo agente per ogni singolo paziente.

In Italia non ci sono farmaci approvati per l'uso nel pre-diabete e/o nella prevenzione del DM2. Metformina, acarbosio e glitazonici non hanno l'indicazione nelle condizioni di rischio per le malattie metaboliche e, pertanto, sarebbero prescritti "off-label" (legge 648/96) e non rimborsabili. Nei pazienti obesi possono essere considerati anche orlistat (6) e liraglutide 3 mg (7). Nei pazienti in trattamento con metformina, specie se protratto, esiste il rischio di sviluppare un deficit di vitamina B12; si raccomanda, pertanto, di controllare periodicamente i livelli di vitamina B12 in questi soggetti (1).

È da sottolineare come l'aggiornamento dello studio SCALE abbia dimostrato una riduzione dell'80% del rischio di sviluppare diabete nei soggetti trattati con liraglutide (8).

Studi preliminari hanno dimostrato l'efficacia della chirurgia metabolica contestuale alla riduzione del peso corporeo (9).

In accordo con le LG ES-ADA-ESE (10) raccomandiamo l'utilizzo di metformina nei pazienti con pre-diabete che non rispondono adeguatamente alle misure comportamentali.

- 1. AMD-SID. Standard Italiani per la cura del diabete mellito. 2018.
- 2. Owen JG, Reisin E. Anti-hypertensive drug treatment of patients with and the metabolic syndrome and obesity: a review of evidence, meta-analysis, post hoc and guidelines publications. Curr Hypertens Rep 2015, 17: 558.
- 3. ADA. Prevention or delay of type 2 diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. Diabetes Care 2020, 43 suppl 1: S32–6.

- 4. Biswas A, et al. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2015, 162: 123-32.
- 5. Flory JH, et al. Novel anti-glycemic drugs and reduction of cardiovascular risk in diabetes: expectations realized, promises unmet. Curr Atheroscler Rep 2016, 18:79.
- 6. Stevens JW, et al. Preventing the progression to type 2 diabetes mellitus in adults at high risk: a systematic review and network meta-analysis of lifestyle, pharmacological and surgical interventions. Diabetes Res Clin Pract 2015, 107: 320-31.
- 7. Kim SH, et al. Benefits of liraglutide treatment in overweight and obese older individuals with prediabetes. Diabetes Care 2013, 36: 3276-82.
- 8. Le Roux CW, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. Lancet 2017, 389: 1399-409.
- 9. Garber AJ, et al. Diagnosis and management of prediabetes in the continuum of hyperglycemia: when do the risks of diabetes begin? A consensus statement from the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. Endocr Pract 2008, 14: 933-46.
- Rosenzweig JL, et al. Primary Prevention of ASCVD and T2DM in Patients at Metabolic Risk: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2019, 104: 3939–85.

Pressione arteriosa

Nei pazienti con DM2 l'ipertensione si associa a un aumento del rischio di eventi CV (cfr "Algoritmo per la modificazione dei fattori di rischio CV"). Il controllo pressorio deve essere individualizzato, ma nella maggior parte dei pazienti è appropriato un obiettivo terapeutico < 130/80 mm Hg. Nei pazienti fragili, con comorbilità, complicanze e in quelli con effetti collaterali dei farmaci, possono essere presi in considerazione obiettivi meno stringenti. Un obiettivo più ambizioso (< 120/80 mm Hg) deve essere preso in considerazione in alcuni soggetti in cui può essere raggiunto con sicurezza senza il rischio di effetti collaterali iatrogeni. Infatti, è stato dimostrato che obiettivi pressori più bassi sono di beneficio nei pazienti ad alto rischio di ictus. Nei pazienti dello studio ACCORD-BP non si sono dimostrate differenze significative negli esiti CV primari o nella mortalità complessiva fra quelli del braccio di trattamento standard (in cui si è raggiunta una PA media di 133/71 mm Hg) e quelli del braccio di trattamento intensivo (che avevano raggiunto una PA media di 119/64 mm Hg). La terapia più aggressiva aveva ottenuto una riduzione significativa di ictus e micro-albuminuria, ma al costo di utilizzare più farmaci e con un numero significativamente maggiore di effetti collaterali. In particolare, nel braccio di trattamento più intensivo dello studio ACCORD-BP

la probabilità di peggioramento della funzione renale era maggiore. Una meta-analisi sulla terapia anti-ipertensiva nei pazienti con DM2 o IFG è arrivata a conclusioni simili: valori di pressione sistolica ≤ 135 mm Hg si associavano a diminuzione di nefropatia e mortalità complessiva rispetto ai pazienti con pressione sistolica ≤ 140 mm Hg. Al di sotto di 130 mm Hg era dimostrata un'ulteriore diminuzione di ictus e nefropatia, ma non di eventi cardiaci, a prezzo di un aumento di effetti collaterali del 40%.

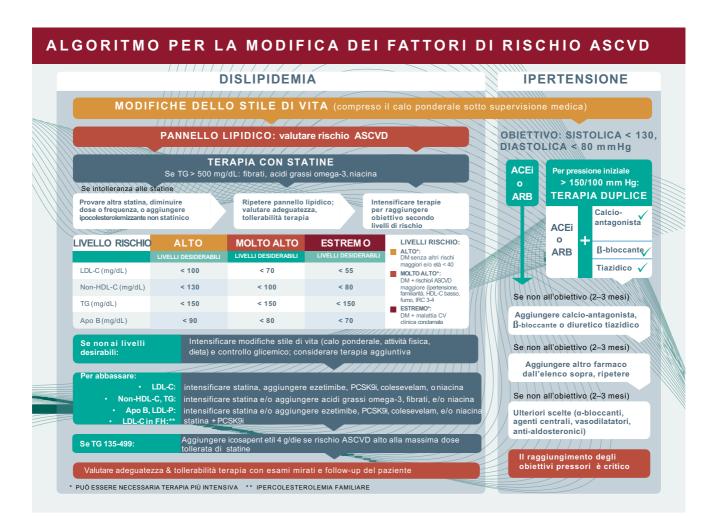
L'intervento sullo **stile di vita** può aiutare i pazienti con DM2 a raggiungere gli obiettivi pressori.

- Il calo ponderale può migliorare la PA nei pazienti con DM2. I risultati dello studio Look AHEAD hanno dimostrato che, in confronto all'intervento standard, un calo ponderale significativo si associava a riduzione pressoria significativa, senza necessità di aumentare l'utilizzo di anti-ipertensivi.
- In tutti gli ipertesi è raccomandata la restrizione dell'apporto di sodio. Gli studi clinici indicano che la supplementazione con cloruro di potassio si associa a riduzione pressoria nella popolazione non diabetica. In tutti i pazienti con DM2 senza insufficienza renale, si può raccomandare la dieta DASH, povera di sodio e ricca di potassio.
- Numerosi studi hanno dimostrato che un moderato consumo di alcool è associato a minor incidenza di cardiopatia e mortalità CV.
- È ben chiaro l'effetto dell'esercizio fisico nell'abbassare i valori pressori nella popolazione non diabetica. Anche se l'effetto favorevole

dell'esercizio negli ipertesi con DM2 sembra più modesto, è ragionevole raccomandare un regime di attività fisica moderatamente intensa in questa popolazione.

La maggior parte dei pazienti con ipertensione e DM2 ha bisogno di farmaci per raggiungere gli obiettivi pressori. Sono considerati di prima scelta per iniziare la terapia ACE-inibitori (ACE-I), sartani, βbloccanti, calcio-antagonisti e tiazidici. La scelta del farmaco deve essere guidata da fattori quali la presenza di albuminuria, la CVD, l'insufficienza cardiaca, il pregresso infarto, come pure da etnia, possibili effetti collaterali metabolici, numero di pillole da assumere e costo. Poiché ACE-I e sartani possono rallentare la progressione di nefropatia e retinopatia, questi farmaci sono la scelta migliore nel paziente con DM2. I pazienti con insufficienza cardiaca potranno giovarsi del β-bloccante, quelli con ipertrofia prostatica dell'alfa-bloccante, quelli con coronaropatia di β-bloccanti e calcio-antagonisti.

Nei pazienti con PA > 150/100 mm Hg, è opportuno iniziare il trattamento con due farmaci, perché difficilmente uno solo consentirà di raggiungere l'obiettivo pressorio. La combinazione ACE-I + sartano si associa a un rischio di insufficienza renale e iperpotassiemia più che raddoppiato e quindi non è raccomandata. In relazione alle caratteristiche cliniche del paziente, si potrà utilizzare un calcio-antagonista o un altro agente.



<u>RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA</u> <u>SU IPERTENSIONE ARTERIOSA</u>

La prevalenza dell'ipertensione arteriosa nella popolazione diabetica è di circa l'80%, doppia rispetto alla popolazione generale, e il suo peso sul rischio CV è stimabile tra 35% e 75% a seconda degli studi. È quindi determinante un suo adeguato trattamento.

Come misurare la pressione arteriosa

La pressione deve essere misurata a ogni visita, con bracciali di dimensioni adeguate alla corporatura del paziente, la prima volta ad entrambe le braccia per valutare se esistono differenze significative.

Valori > 130/80 mm Hg devono essere controllati nell'arco di un mese. La misurazione in ortostatismo consente di valutare la presenza di ipotensione ortostatica compatibile con neuropatia vegetativa: se presente, questo sarà un fattore condizionante sia l'obiettivo pressorio sia la terapia.

Va sempre consigliata l'auto-misurazione della PA a domicilio (valori normali < 130/85 mm Hg), perché ci consente non solo di verificare l'efficacia della terapia anti-ipertensiva da noi impostata, ma anche di escludere sia l'ipertensione da camice bianco (valori pressori elevati durante la visita ≥ 140/90 mm Hg, ma normali a domicilio < 135/85 mm

Hg) sia l'ipertensione mascherata (valori normali durante la visita < 140/90 mm Hg, ma elevati a domicilio ≥ 135/85 mm Hg). Le LG ESC/ESH 2018 (1) consentono di fare diagnosi di ipertensione sia con l'auto-misurazione domiciliare sia con il monitoraggio ambulatoriale oltre che con il metodo tradizionale.

Obiettivo pressorio

Purtroppo, come si può vedere dalla tabella, l'obiettivo pressorio è oggetto di ampia discussione nella comunità scientifica. Il valore di 130/80 mm Hg, a lungo accettato in passato, senza che peraltro avesse una significativa evidenza, è stato messo in definitiva discussione dallo studio ACCORD BP del 2010 (2). È bene segnalare che questo studio, così come anche lo studio SPRINT (3), prevedeva l'automisurazione della PA con strumenti elettronici, che fornisce valori inferiori di 5–10 mm Hg rispetto alla misurazione tradizionale in ambulatorio da parte del medico

Si concorda con l'obiettivo pressorio < 130/80 mm Hg di AACE nella maggior parte dei pazienti; una personalizzazione dell'obiettivo è necessaria in pazienti con lunga storia di malattia e multicomorbilità. In entrambi i casi, deve essere prioritario il raggiungimento in sicurezza, evitando gli effetti collaterali dei farmaci anti-ipertensivi.

Obiettivi pressori proposti dalle diverse LG						
Documento	Obiettivo generale	Casi particolari				
AACE/ACE 2020	< 130/80	< 120/80 in pazienti selezionati				
Standard Italiani DM 2018 (4)	< 140/90	< 130/80 in pazienti giovani, albuminurici, con				
Standard Hattani DM 2018 (4)	< 140/90	alto rischio CV, ictus				
ADA 2020 (5)		< 130/80 in pazienti giovani, ad alto rischio CV,				
ADA 2020 (3) ADA position Statement 2017 (6)	< 140/90	albuminurici;				
ADA position Statement 2017 (0)		gravidanza ≤135/85				
ESC/ESH 2018 (1)	< 140/90	< 130/80 se tollerato, mai PAS < 120 e PAD < 70				
ESC/ESI1 2010 (1)	(obiettivo primario)	< 130/00 se totterato, mai 1 A5 < 120 e 1 AD < 70				
SIPREC 2018 (7)	< 140/90	< 150/90 se > 80 anni				
SII REC 2018 (7)	\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	< 140/85 nei diabetici				
ACC/AHA 2019 (8)	< 120/80					
ABCD/Renal Association 2017 (9)	≤ 140/90	≤130/80 se microalbuminurici				
ESC 2019 (10)	< 120-130/70-80	> 65 anni 130-139/70-80				
JNC 8 2014 (11)	< 140/90					

Il tentativo di correzione con il solo cambiamento dello stile di vita deve essere riservato solo al grado I di ipertensione e durare al massimo 3 mesi.

I pazienti devono essere rivalutati ogni 4-8 settimane per la definizione del trattamento come efficace per l'obiettivo terapeutico e successivamente ogni 3 mesi se in trattamento anti-ipertensivo stabile.

Farmaci da utilizzare

Non abbiamo sostanziali differenze circa i farmaci da utilizzare nel trattamento dell'ipertensione arteriosa e la maggior parte delle LG consiglia di iniziare con un ACE-inibitore o un ARB, scelta quasi obbligata in caso di albuminuria; tutte le LG concordano sull'importanza dell'obiettivo pressorio, indipendentemente dal farmaco utilizzato. La doppia inibizione del sistema renina-angiotensina è sconsigliata per il rischio di insufficienza renale e iperkaliemia. Pertanto, il doppio blocco del RAAS può essere proposto in casi molto selezionati di marcata proteinuria e sotto stretta osservazione del nefrologo.

A fronte di valori di PA > 150/100 mm Hg deve

essere iniziata la terapia con una combinazione di due farmaci.

Le recenti LG ESC/ESH (1) propongono di iniziare sempre con una terapia combinata, in unica pillola per favorire l'aderenza terapeutica, che comprenda un ACE-inibitore o un ARB in combinazione con un Ca-antagonista o un diuretico. Questa proposta è certamente innovativa rispetto all'inizio con un solo farmaco da titolare alla massima posologia prima di introdurne un secondo. Si rammenta che la media dei farmaci utilizzati nella maggior parte degli studi sin qui condotti per raggiungere *l'obiettivo* terapeutico è cautela nella somministrazione Suggeriamo contemporanea di due o tre farmaci in una compressa pre-costituita fin dall'inizio trattamento.

La scelta del farmaco, come indicano le principali LG, deve essere condizionata anche dalle comorbilità (pregresso IMA, ictus, scompenso cardiaco, ecc).

L'utilizzo dei GLP-1 agonisti o degli SGLT-2 inibitori aggiunge un significativo beneficio sia su PAS che su PAD (riduzione rispettivamente di 4–6 mm Hg e di 2–4 mm Hg) (13,14), consentendo così di non aumentare la posologia degli anti-ipertensivi nei pazienti non a target pressorio. Nei diabetici ipertesi, quindi, è opportuno impiegare preferenzialmente questi farmaci, valutando i valori pressori e le terapie anti-ipertensive concomitanti prima e durante la terapia. Inoltre, nei diabetici sartani e tiazidici sono associati a ridotto rischio di mortalità e di scompenso cardiaco; i tiazidici si associano a ridotto rischio di scompenso cardiaco e i calcio-antagonisti a ridotto rischio di ictus (14).

Nel periodo estivo è opportuna una revisione della posologia, soprattutto in corso di terapia con gliflozine.

Donne ipertese in gravidanza

Non è presente alcun riferimento nelle LG AACE per la donna ipertesa in gravidanza. Nel position statement ADA 2017 (6) si afferma che le donne in

gravidanza ipertese, in assenza di danno d'organo non devono essere trattate con valori di PAS < 160 mm Hg e PAD < 105 mm Hg. Le LG ESH/ESC (1) indicano come cut-off per la diagnosi di ipertensione in gravidanza PAS ≥ 140 mm Hg e PAD ≥ 90 mm Hg. In letteratura sono stati proposti criteri più ristrettivi per l'inizio del trattamento nel caso di diabete complicato da microalbuminuria (> 300 mg/24 h) (15).

Per le donne che erano già in trattamento prima della gravidanza, l'obiettivo terapeutico è 120-160 mm Hg per PAS e 80-105 mm Hg per PAD, con un obiettivo più stringente (< 140/90 mm Hg) per chi presenta già un danno d'organo. Molto più restrittivi gli Standard Italiani (4), con cui concordiamo, che indicano come obiettivo PAS 110-129 mm Hg e PAD 65-79 mm Hg.

I farmaci anti-ipertensivi sicuri in gravidanza sono metilDOPA, labetalolo, nifedipina long-acting, clonidina e prazosina.

Popolazione anziana

Non vi sono indicazioni precise per la popolazione anziana e ci si limita alla raccomandazione di individualizzare l'obiettivo pressorio in relazione a età, comorbilità/fragilità e complicanze, avendo come obiettivo primario la sicurezza. L'ADA (5) indica PAS 145-160 mm Hg come obiettivo primario. Inoltre, per l'ispessimento dell'albero arterioso che caratterizza il processo di invecchiamento, ancor più accentuato nel diabetico, si deve evitare, come conseguenza del trattamento anti-ipertensivo, una PA differenziale > 60 mm Hg e comunque una PAD < 65-70 mm Hg, in quanto comporta maggior rischio di eventi CV avversi e mortalità.

Concordiamo con quanto indicato nelle nuove LG ESC/ESH 2018 (1), in cui si enfatizza l'età biologica rispetto a quella anagrafica: per età \geq 65 anni l'obiettivo di PAS è 130-139 mm Hg, di PAD < 80 mm Hg, sempre che sia possibile raggiungerli in sicurezza.

Inizio della terapia anti-ipertensiva						
Standard Italiani DM 2018 (4)	ACE-inibitore o ARB, β -bloccante, Ca-antagonista, diuretico (ordine alfabetico)					
ADA 2020 (5) ADA position Statement 2017 (6)	ACE-inibitore o ARB					
ESC/ESH 2018 (1)	Combinazione di ACE-inibitore o ARB + Ca-antagonista o diuretico					
ACC/AHA 2017 (8)	Diuretico, ACE-inibitori, ARB, Ca-antagonista					
ESC 2019 (10)	ACE-inibitore o ARB					
JNC 8 2014 (11)	Diuretico tiazidico, ACE-inibitore, ARB, Ca-antagonista					

La malattia CV è la principale causa di mortalità e morbilità nella popolazione diabetica. Il diabete è stato ed è tuttora per molti clinici un equivalente coronarico; questo assioma comporta che tutti i pazienti con diabete siano collocati in prevenzione secondaria, misura certamente efficace sotto il profilo della prevenzione, ma che può esporre il paziente ad un eccesso di trattamento farmacologico. Importanti studi di coorte hanno messo in discussione il concetto di equivalenza coronarica: un precedente IMA conferisce un rischio da 1.5 a 2.5 volte maggiore di quello determinato dal diabete. Pertanto, nella popolazione diabetica è necessario stratificare il rischio CV in modo da consentire di modulare l'intensità dell'intervento terapeutico.

Carte del rischio

Le principali carte del rischio per la popolazione del Nord America sono la Framingham Risk Score e la Pooled Cohort Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Equations e per la popolazione Europea la Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE). Quest'ultima ha il vantaggio di classificare il rischio per le diverse aeree geografiche dell'Europa e stimare il rischio assoluto e relativo di eventi CV. Le carte del rischio non sono confrontabili e presentano dei limiti: considerano il diabete come variabile dicotomica, senza tener conto né della durata della malattia né del grado di compenso metabolico, sovrastimano il rischio negli anziani e lo sottostimano nei giovani. Tutte collocano il diabete in una fascia di rischio da alta a molto alta. Gli Standard Italiani (4) propongono l'impiego del UKPDS RISK ENGINE, calcolato su una popolazione con DM2, che prende in considerazione controllo glicemico e durata del diabete, ma sovrastima il rischio nella popolazione italiana.

Stratificazione del rischio

La stratificazione proposta da AACE ha il merito di essere molto semplice e di collocare il paziente diabetico da un rischio elevato (DM di età < 40 anni senza fattori di rischio maggiori), a uno molto alto (DM + fattori di rischio maggiori), a uno estremo

(DM con malattia CV acclarata). Di recente è stata posta l'attenzione anche sulle complicanze microangiopatiche come fattori di rischio CV non tradizionali. In Italia per la rimborsabilità di alcuni farmaci è necessario fare riferimento alle carte del rischio italiane CUORE (cfr appendice), proposte dall'Istituto Superiore di Sanità nel 2004, che includono nel calcolo del rischio anche la probabilità di eventi non fatali.

Tutte le LG concordano con la necessità di un intervento multifattoriale e intensivo su tutti i fattori di rischio in tutti i pazienti con diabete. Numerosi studi hanno messo in evidenza il ruolo positivo di alcuni farmaci euglicemizzanti rispetto ad altri in prevenzione secondaria nell'evitare le ipoglicemie, nel ridurre la mortalità e gli eventi CV: metformina, pioglitazone, GLP-1 agonisti e SGLT-2 inibitori (16).

Corrispondenza tra rischio SCORE di eventi CV fatali a 10 anni e rischio CUORE di eventi CV fatali + non fatali a 10 anni							
Rischio	Rischio Score Cuore						
Altissimo	≥ 10%	≥ 30%					
Alto	5-10%	20-30%					
Moderato	1-5%	5-20%					
Basso	< 1%	< 5%					

È unanime e con il massimo livello di evidenza il consenso di tutte le società scientifiche per l'utilizzo di ASA a basso dosaggio (72–162 mg/die) in prevenzione secondaria, in grado di ridurre il rischio di nuovi eventi di circa il 25%.

Più controverso invece l'impiego in prevenzione primaria, come riportato in tabella.

Utilizzo di ASA in prevenzione primaria					
	Consigliato in pazienti con DM 1 o 2, con almeno un fattore di rischio (anamnes				
ADA 2020 (5)	familiare, ipertensione arteriosa, dislipidemia, fumo, microalbuminuria, IRC)				
	dopo valutazione del rapporto rischio/beneficio				
Standard Italiani DM 2018 (4)	Non raccomandato				
Standard Hattani Biri 2010 (4)	Valutarne l'impiego in pazienti con più fattori di rischio				
ESC 2019 (10)	Considerare nel rischio alto o molto alto				
AACE 2018	Non raccomandato				
AACE 2016	Consigliato in pazienti con un rischio CV a 10 anni > 10%				
AHA/ADA 2015 (19)	Non raccomandato				
AIIA/ADA 2015 (19)	Consigliato in pazienti con rischio CV a 10 anni > 10%				
	Valutare in ogni singolo paziente il rapporto rischio/beneficio				
CIDDEC 2019 (7)	Consigliato in pazienti con un rischio SCORE > 10%				
SIPREC 2018 (7)	Ragionevole indicazione soprattutto per pazienti di sesso maschile, di età				
	compresa tra 50–60 anni, con un rischio SCORE del 7–10%				

L'utilizzo di ASA a un dosaggio compreso tra 75 e 300 mg ha dimostrato la riduzione di incidenza, mortalità e metastasi da cancro del colon-retto dopo 5 anni di utilizzo, e la riduzione dell'incidenza complessiva di cancro del 24% a partire dal 4° anno di trattamento (17). Dal luglio 2018 l'Italia è il primo paese europeo in cui viene riconosciuta e quindi rimborsata dal SSN, la prevenzione cardio-

oncologica con ASA.

Il recente studio ASCEND (18) ha valutato l'utilizzo di ASA 100 mg/die vs placebo in 15480 pazienti diabetici in prevenzione primaria. Dopo un follow-up medio di 7.4 anni, si è evidenziata una riduzione del 12% di eventi CV, a fronte di un eccesso di eventi emorragici in particolare del tratto gastrointestinale superiore, senza nessuna differenza

nell'incidenza di neoplasie.

Pertanto, in considerazione di tali dati, si raccomanda l'uso personalizzato di ASA in prevenzione primaria, bilanciando attentamente l'importanza dei fattori di rischio CV con il rischio emorragico.

Nella popolazione diabetica è estremamente frequente la presenza di cardiopatia ischemica asintomatica, conseguenza della neuropatia autonomica e sensitiva. Nonostante questo, è controverso se quando e come sottoporre a screening la maggior parte della popolazione diabetica.

Lo studio DIAD (detection of ischemia in asymptomatic diabetes) (20) non ha dimostrato alcuna differenza di eventi tra coloro che erano stati sottoposti a screening e non.

Oggi le principali LG si dichiarano contrarie allo screening della cardiopatia ischemica asintomatica e raccomandano un trattamento intensivo di tutti i fattori di rischio. È importante ricercare i sintomi coronarici equivalenti, come dispnea, sia a riposo sia dopo sforzo, astenia, dolore atipico, crisi di tachiaritmia, e nel dubbio procedere a indagini di secondo livello che devono essere contestualizzate all'ospedale in cui si opera. La presenza di importante arteriopatia periferica o vasculopatia carotidea critica costituisce un'altra condizione per la ricerca della cardiopatia ischemica asintomatica.

Riteniamo non realistica la proposta della TC coronarica come screening di prima linea per l'ischemia silente, mentre è ragionevole per il contesto italiano l'esecuzione annuale di:

- esame dei polsi periferici
- ECG
- determinazione dell'ABI

e come esami di secondo livello ECG da sforzo ed ecocardiografia (20).

- 1. Williams B, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018, 39: 3021-104.
- 2. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010, 362: 1575-85.
- 3. Soliman EZ, et al. Effect of intensive blood pressure lowering on left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). Circulation 2017, 136: 440-50.
- 4. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. 2018.
- 5. ADA. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2020, 43 suppl 1.
- 6. de Boer IH, et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2017, 40: 1273-84.
- 7. SIPREC. Documento di consenso e raccomandazione per la prevenzione cardiovascolare in Italia. G Ital Cardiol 2018, 18, suppl 1.
- 8. Arnett DK, et al. ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of

- Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2019, 74: e177-232.
- 9. Dasgupta I, et al. Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) and Renal Association clinical guidelines: Hypertension management and renin- angiotensin-aldosterone system blockade in patients with diabetes, nephropathy and/or chronic kidney disease. https://renal.org/wp-content/uploads/2017/11/Hypertension-Recs-Final.pdf.
- 10. Cosentino F, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2020, 41: 255-323.
- 11. James PA, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014, 311: 507-20.
- 12. Visboll T, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. BMJ 2012, 344, d7771.
- 13. Liakos A, et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2014, 16: 984-93.
- 14. Emdin CA, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2015, 313: 603-15.
- 15. Klemetti MM, et al. Obstetric and perinatal outcome in type 1 diabetes patients with diabetic nephropathy during 1988-2011. Diabetologia 2015, 58: 678-86.
- 16. Sanon VP, et al. Hypoglycemia from a cardiologist's perspective. Clin Cardiol 2014, 37: 499-504.
- 17. Bibbins-Domingo K; USPSTF. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med 2016, 164: 836-45.
- 18. The ASCEND study collaborative group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. N Engl J Med 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1804988.
- 19. Fox CS, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Diabetes Care 2015, 38: 1777-803.
- 20. Young LH, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. The DIAD study: a randomized controlled trial. JAMA 2009, 301: 1547-55.

Lipidi

In confronto ai non diabetici, i pazienti con DM2 hanno un aumentato rischio di malattia macrovascolare (ASCVD). Se il controllo della glicemia è fondamentale nella prevenzione delle complicanze micro-vascolari, il controllo della concentrazione delle particelle aterogene di colesterolo è centrale per la prevenzione della malattia macro-vascolare (cioè ASCVD). Per ridurre il rischio significativo di ASCVD, compresa la coronaropatia, nel DM2 è assolutamente necessario un trattamento precoce intensivo della dislipidemia (cfr "Algoritmo per la modificazione dei fattori di rischio ASCVD").

I maggiori fattori di rischio classici che modificano l'obiettivo dei valori di LDL-C nella popolazione generale sono fumo, ipertensione (PA ≥ 140/90 mm Hg o uso di anti-ipertensivi), livelli di HDL-C < 40 mg/dL, familiarità per coronaropatia ed età (≥ 45 anni maschi e ≥ 55 anni donne). Poiché il DM2 si associa a un alto rischio di sviluppare ASCVD, in prevenzione primaria il rischio nel soggetto diabetico dovrebbe essere stratificato fra alto (DM senza altri fattori di rischio) e molto alto (DM associato a uno o più fattori di rischio). La maggior parte dei pazienti con DM2 presenta, oltre all'iperglicemia, uno stato di insulino-resistenza, caratterizzato dalla presenza di parecchi fattori di rischio per ASCVD: ipertensione, ipertrigliceridemia, HDL-C basso, aumento ApoB e LDL piccole e dense, micro-ambiente pro-coagulante e pro-infiammatorio. Nell'ambito della prevenzione secondaria (della recidiva vascolare), i pazienti con DM2 e un pregresso evento ASCVD (definito come ASCVD clinica) o IRC stadio 3-4 sono classificati a rischio estremo. La stratificazione del rischio costituisce la guida al trattamento.

I diabetici pertanto possono essere classificati a rischio alto, molto alto o estremo e AACE raccomanda obiettivi di LDL-C, rispettivamente, < 100, < 70 e < 55 mg/dL, di non- HDL-C < 130, < 100 e < 80 mg/dL, e di apo B < 90, < 80 e < 70 mg/dL, con altri obiettivi lipidici illustrati nella tabella 1 (*cfr* anche algoritmo per la modificazione del rischio CV).

Gli obiettivi per il colesterolo aterogeno sono identici per la prevenzione primaria e secondaria (delle recidive) in caso di rischio molto alto. Poiché gli RCT e le metanalisi continuano a sostenere il concetto del "tanto minore, tanto meglio", per il gruppo di rischio ASCVD molto alto e soprattutto per il gruppo di rischio estremo, AACE non definisce un limite inferiore per gli obiettivi dei marcatori aterogenici (cioè LDL-C, non-HDL-C, o Apo B) correlabile con minor numero di eventi CV maggiori. Una metanalisi di 8 studi maggiori sulle statine ha dimostrato che gli individui che raggiungono LDL-C < 50 mg/dL, colesterolo non-HDL < 75 mg/dL e apo B < 50 mg/dL hanno il minor tasso di eventi ASCVD. Inoltre, l'analisi degli esiti primari e le subanalisi dello studio IMPROVE-IT, che ha coinvolto 18.144 pazienti, hanno fornito l'evidenza che nei diabetici dopo sindrome coronarica acuta livelli inferiori di LDL-C (53 mg/dL) e apo B (70 mg/dL) portavano a esiti migliori. Anche il numero di particelle LDL (LDL-P) può rappresentare un utile obiettivo per il trattamento dei diabetici, ma in assenza di evidenze

da studi prospettici solidi, non c'è accordo sui livelli da raggiungere. Sono stati proposti valori < 1200 per i pazienti ad alto rischio e < 1000 per quelli a rischio molto alto, mentre non esistono proposte per quelli a rischio estremo.

Alcuni pazienti con DM2 possono migliorare il profilo lipidico con le misure sullo **stile di vita** (sospensione del fumo, attività fisica, calo ponderale e alimentazione sana). Nella maggior parte dei pazienti è però necessaria una terapia farmacologica per raggiungere gli obiettivi lipidici e ridurre il rischio CV.

In assenza di controindicazioni, la prima linea di trattamento ipocolesterolemizzante è rappresentata statine: l'evidenza attuale favorisce un'intensità di trattamento da moderata ad alta. Numerosi RCT e meta-analisi su popolazioni in prevenzione primaria e secondaria hanno dimostrato una significativa riduzione del rischio di eventi CV e di morte nei pazienti con DM2. Tuttavia, un considerevole rischio residuo persiste in prevenzione primaria anche dopo monoterapia aggressiva con statina nei pazienti con molteplici fattori di rischio CV e, in prevenzione secondaria, in quelli con ASCVD clinica stabile o sindrome coronarica acuta. L'intensificazione della terapia con statina (con l'uso di dosi maggiori o molecole più potenti) può ridurre ulteriormente le particelle di colesterolo aterogeno (soprattutto le LDL) e il rischio di eventi ASCVD, ma può persistere ancora un rischio residuo. Infatti, diversi studi hanno dimostrato che anche quando i valori di LDL-C raggiungono livelli ottimali (fino al 20° percentile), possono rimanere subottimali i valori di colesterolo non-HDL, apo B e il numero di LDL-P. Inoltre, in qualche paziente l'intolleranza alle statine (di solito per problemi muscolari) può limitarne l'uso intensivo.

Se non sono stati raggiunti livelli terapeutici ottimali di LDL-C, colesterolo non-HDL, apo B e LDL-P con le massime dosi tollerate di statine, possono essere usati **altri ipolipemizzanti** in combinazione.

- L'ezetimibe inibisce l'assorbimento intestinale di colesterolo, riduce la produzione di chilomicroni, diminuisce i depositi epatici di colesterolo, upregola i recettori per le LDL, riduce apo B, colesterolo non-HDL, LDL-C e trigliceridi. Nello studio IMPROVE-IT, il rischio relativo di ASCVD è stato ridotto del 6.4% (p = 0.016) nei pazienti trattati con simvastatina + ezetimibe per 7 anni (LDL-C medio 54 mg/dL), in confronto a quelli trattati con sola simvastatina (valore medio di LDL-C pari a 70 mg/dL). Il beneficio dell'ezetimibe è stato appannaggio quasi completamente del sottogruppo pre-specificato dei diabetici (27% della popolazione totale dello studio), in cui il rischio relativo di ASCVD è stato ridotto del 14.4% (p = 0.023).
- Gli anticorpi monoclonali contro PCSK9 (una proteina che regola il riciclo del recettore LDL) sono approvati da FDA per la prevenzione primaria nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omo- ed eterozigote e per la

prevenzione secondaria nei pazienti con ASCVD clinica che hanno bisogno di terapia aggiuntiva per abbassare i livelli di LDL-C. Questa classe di farmaci soddisfa il bisogno di terapie ipolipemizzanti aggressive che vadano oltre l'impiego delle statine, nel tentativo di ridurre ulteriormente il rischio residuo nei pazienti con ASCVD clinica e diabete. In aggiunta a una terapia massimale con statina, questi farmaci, iniettati una o due volte al mese, riducono i valori di LDL-C di circa il 50%, aumentano quelli di HDL-C e hanno un effetto favorevole sugli altri lipidi. Nello studio FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk), l'evolocumab ha significativamente ridotto il di infarto miocardico, rivascolarizzazione coronarica. Effetti simili sono stati osservati con alirocumab nello studio **ODYSSEY** Outcomes (Evaluation Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab Study). In analisi post-hoc di sicurezza CV, sull'aggiunta alle statine di alirocumab o evolocumab con o senza altre terapie ipolipemizzanti, valori medi di LDL-C di 48 mg/dL sono stati associati a riduzione del 48-53%, statisticamente significativa, del rischio relativo di eventi maggiori ASCVD. Un'analisi del sottogruppo di diabetici che assumevano alirocumab, ha dimostrato che una riduzione del 59% di LDL-C si associava a una riduzione del rischio relativo di eventi ASCVD del 42%.

- colesevelam aumenta la produzione epatica di acidi biliari e la loro eliminazione e quindi diminuisce i depositi epatici di colesterolo. Questo porta a una up-regolazione dei recettori per le LDL, riduzione di LDL-C, colesterolo non-HDL, apo B e LDL-P e migliora lo stato glicemico. Il modesto aumento compensatorio della biosintesi di colesterolo può essere soppresso con l'aggiunta di una statina. Il colesevelam, tuttavia, può peggiorare l'ipertrigliceridemia.
- fibrati hanno un'efficacia sull'abbassamento del colesterolo aterogeno (5%) e sono usati soprattutto per abbassare la trigliceridemia. Abbassando i trigliceridi, i fibrati smascherano il colesterolo aterogeno nei residui ricchi di trigliceridi (cioè le VLDL). Nelle situazioni con elevata trigliceridemia, man mano che i trigliceridi diminuiscono, le LDL aumentano, rendendo quindi necessario l'utilizzo di terapie ipolipemizzanti aggiuntive. I fibrati in monoterapia hanno dimostrato effetti favorevoli nelle popolazioni con colesterolo non-HDL alto e HDL-C basso. Nello studio ACCORD, l'aggiunta di fenofibrato alle statine non ha dato benefici nella coorte in cui i livelli medi di trigliceridi e HDL-C erano normali all'osservazione basale. L'analisi di sottogruppo e le metanalisi dei maggiori studi sui fibrati hanno però dimostrato

- una riduzione del rischio relativo di eventi CVD del 26-35% nei pazienti con dislipidemia moderata (trigliceridi > 200 mg/dL e HDL-C < 40 mg/dL).
- La niacina abbassa in modo dose-dipendente i livelli di apo B, LDL-C e trigliceridi ed è l'agente attualmente disponibile più efficace sul mercato per aumentare l'HDL-C, anche se il meccanismo con cui può ridurre gli eventi CV non sembra mediato dall'aumento di HDL-C. Due studi disegnati per testare l'ipotesi di innalzamento dell'HDL-C (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes [AIM-HIGH] and Heart Protection Study 2—Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events [HPS2-THRIVE]) non sono riusciti a dimostrare un effetto di protezione CVD durante 3 e 4 anni, rispettivamente. Secondo il disegno sperimentale le differenze nominali di LDL-C fra i gruppi erano rispettivamente di 5 e 10 mg/dL. Precedenti studi con niacina che mostravano benefici CV avevano utilizzato dosi maggiori di farmaco, associate con maggiori differenze inter-gruppi di LDL-C, a suggerire che l'effetto benefico della potrebbe dipendere dall'abbassamento dei livelli di LDL-C. Sebbene la niacina sia in grado di aumentare la glicemia, i suoi effetti benefici appaiono più evidenti nei pazienti con i livelli maggiori di glicemia basale e in quelli con sindrome metabolica. Di conseguenza, è particolarmente importante un accurato monitoraggio della glicemia nelle persone che assumono niacina, se sono diabetiche e pre-diabetiche e se non assumono terapia ipoglicemizzante.
- L'apporto alimentare di pesce e olio di pesce omega-3 è associato a riduzione del rischio di mortalità totale. morte improvvisa coronaropatia, attraverso meccanismi d'azione diversi dall'abbassamento di LDL-C. In un ampio studio clinico, l'acido eicosapentaenoico (EPA) altamente purificato a dosi moderate (1.8 g/die) in aggiunta a una terapia con statina, è risultato associato a una significativa riduzione (19%) nel rischio di qualunque evento coronarico in pazienti giapponesi con aumento del colesterolo totale e a una riduzione del 22% della coronaropatia in pazienti con intolleranza glucidica o DM2. Tra coloro che avevano trigliceridi > 150 mg/dL e HDL-C < 40 mg/dL, il trattamento con EPA ha ridotto del 53% il rischio di eventi coronarici. Altri studi con dosi inferiori (1 g/die) di acidi grassi omega-3 (EPA + acido docosaexanoico) in pazienti con trigliceridemia basale > 200 mg/dL non hanno tuttavia dimostrato benefici CV. Recentemente lo studio REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular with EPA-Intervention Trial) con icosapent etile (acido grasso omega-3 contenente solo EPA) alla dose di 4 g/die, ha dimostrato una riduzione del 25% nel rischio di eventi CV maggiori nei pazienti con LDL-C < 100 mg/dL e

trigliceridi tra 150 e 499 mg/dL (173). Sono in corso studi con dosi maggiori (4 g/die di acidi grassi omega-3) in pazienti con trigliceridi > 200

	Tabella 1 Obiettivi lipidici nei pazienti con DM2 o fattori di rischio per DM2 secondo AACE						
Catagoria	Fattori di rischio*/	Obiettivi del trattamento					
Categoria di rischio	rischio a 10 anni°	Colesterolo LDL (mg/dL)	Colesterolo non-HDL (mg/dL)	Apo B (mg/dL)			
Estremo	ASCVD progressiva, compresa angina instabile nei pazienti che hanno raggiunto LDL-C < 70 mg/dL. Malattia CV clinicamente evidente in pazienti con DM, IRC stadio 3-4 o ipercolesterolemia familiare eterozigote. ASCVD precoce (< 55 anni nei maschi e < 65 anni nelle femmine).	< 55	< 80	< 70			
Molto alto	Malattia clinicamente evidente o recente ricovero per coronaropatia acuta, vasculopatia carotidea o periferica. DM oppure IRC stadio 3-4 con ≥ 1 fattori di rischio. Ipercolesterolemia familiare eterozigote.	< 70	< 100	< 80			
Alto	≥ 2 fattori di rischio e rischio a 10 anni > 10%. Equivalenti di rischio coronarico^, compreso DM o IRC stadio 3-4 senza altri fattori di rischio.	< 100	< 130	< 90			
Moderato	≥ 2 fattori di rischio e rischio a 10 anni < 10%.	< 130	< 160	ND			
Basso	≤ 1 fattore di rischio.	< 160	< 190	ND			

^{*} Fattori di rischio maggiori indipendenti: alti livelli di LDL-C, sindrome dell'ovaio policistico, fumo, ipertensione (PA ≥ 140/90 mm Hg o uso di anti-ipertensivi), bassi livelli di HDL-C (< 40 mg/dL), familiarità per coronaropatia (parenti di primo grado < 55 anni nei maschi, < 65 anni nelle femmine), IRC stadio 3-4, evidenza di calcificazioni coronariche, età (maschi ≥ 45 anni, femmine ≥ 55 anni). Sottrarre un fattore di rischio in caso di alti valori di HDL-C.

In confronto all'efficacia delle statine (che inducono riduzione di LDL-C dal 30% a oltre il 50%), farmaci come ezetimibe, sequestranti biliari, fibrati e niacina hanno efficacia minore nell'abbassare i livelli di LDL-C (7-20%) e nel ridurre il rischio di ASCVD. possono però Ouesti agenti abbassare significativamente i valori di LDL-C se utilizzati in combinazione, o nei pazienti intolleranti alle statine, se impiegati come terapia aggiuntiva alla massima dose tollerata di statina. I farmaci che abbassano i livelli ematici di trigliceridi (acidi grassi omega-3, fibrati e niacina) sono agenti importanti, ma che espongono il colesterolo aterogeno all'interno dei residui ricchi di trigliceridi e richiedono quindi l'aggiunta di un ipocolesterolemizzante. Gli inibitori di PCSK9 sono attualmente indicati per gli adulti con ipercolesterolemia familiare omo- o eterozigote o nei pazienti con ASCVD clinica con necessità di una terapia addizionale per abbassare i livelli di LDL-C, in aggiunta alla dieta e alla massima dose tollerata di statina. [Non sono attualmente prescrivibili negli USA a pazienti con DM e caratteristiche compatibili con equivalenti di rischio ASCVD]. In presenza di un importante aumento dei trigliceridi (> 500 mg/dL), si deve iniziare il trattamento con una dieta a contenuto molto basso di grassi e ridotto apporto di zuccheri semplici e si deve effettuare una terapia combinata con fibrati, acidi grassi omega-3 e/o niacina per ridurre i livelli di trigliceridi e prevenire il rischio di pancreatite. Anche il controllo glicemico è essenziale per la riduzione dei trigliceridi. Anche se non ci sono studi clinici su larga scala disegnati per verificare questo obiettivo, dati osservazionali e analisi retrospettive sono a favore del trattamento dietetico e ipolipemizzante a lungo termine come profilassi o trattamento della pancreatite acuta.

RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA SU DISLIPIDEMIA

Nell'aggiornamento 2017 delle LG AACE viene introdotta una nuova classificazione del rischio nei pazienti diabetici, che è oggetto di ampio dibattito nella comunità scientifica.

Tutte le LG concordano nel ritenere LDL-C come obiettivo principale della terapia ipolipemizzante e nell'indicare le statine come il farmaco di prima scelta nel paziente diabetico. Tuttavia, esse differiscono nella stratificazione del rischio e negli obiettivi lipidici da raggiungere.

Nell'ultima revisione delle LG ESC (1), è stato abbassato il target di LDL-C ed è stata introdotta un'ulteriore classe di rischio. A differenza delle LG AACE, le ESC considerano la durata ed il tipo di diabete nella stratificazione del rischio:

[°] Per definire il rischio a 10 anni, si applica il punteggio di rischio di Framingham.

[^] Equivalenti di rischio coronarico: DM e manifestazioni cliniche di malattia aterosclerotica non coronarica (arteriopatia periferica, aneurisma aorta addominale, vasculopatia carotidea).

- rischio moderato: pazienti giovani (< 35 anni nel tipo 1 e < 50 anni nel tipo 2) con durata di malattia < 10 anni, senza altri fattori di rischio; per questa categoria di rischio ESC propone un target di LDL-C < 100 mg/dL;
- rischio alto: pazienti con durata di malattia > 10 anni e con qualsiasi fattore di rischio CV, ma senza danno d'organo; per questa categoria viene proposto un target di LDL-C < 70 mg/dL;
- rischio molto alto: pazienti con diabete e malattia CV, o danno d'organo, o almeno 3 fattori di rischio CV, e pazienti con DM1 da almeno 20 anni; per questa categoria è stato proposto un target di LDL-C < 55 mg/dL.

Ma la vera novità delle linee guida ESC è la proposta di un obiettivo di LDL-C < 40 mg/dL nei pazienti che hanno un secondo evento CV nei 2 anni successivi al primo evento, in corso di terapia con statine ad alta intensità. Questa raccomandazione deriva dai risultati dello studio Fourier, che ha dimostrato i benefici CV dell'ulteriore riduzione di LDL-C ottenuta con l'aggiunta dell'inibitore PCSK9 evolocumab alla terapia con statine (2).

Le LG ADA (3) non indicano obiettivi specifici per LDL-C, ma suggeriscono una differenza di intensità della terapia con statine nei pazienti in prevenzione primaria e secondaria. In relazione al grado di riduzione di LDL-C ottenuto dalla statina, si distinguono quelle ad alta intensità che permettono di ottenere una riduzione di circa il 50% e a intensità moderata quelle che ottengono una riduzione del 30-49%. Le LG ADA suggeriscono una terapia con statine a intensità moderata per i diabetici di 40-75 anni, senza malattia CV e senza fattori di rischio CV. Nei pazienti < 40 anni e con fattori di rischio CV si può prendere in considerazione la terapia con statine, valutando caso per caso il rapporto rischio-beneficio. In pazienti > 50 anni e con fattori di rischio CV, è raccomandata la terapia con statine ad alta intensità. Indipendentemente dall'età, è raccomandata la terapia con statine ad alta intensità in pazienti in prevenzione secondaria, o con rischio CV a 10 anni > 20%. In questi pazienti, se LDL-C è > 70 mg/dL, considerare l'aggiunta alla statina di altro farmaco ipolipemizzante. Poiché le evidenze di efficacia e sicurezza delle statine nei pazienti > 75 anni sono limitate, ADA suggerisce di continuare la terapia con statine nei pazienti che già la assumono, e di valutare il rapporto rischio-beneficio in quelli naive alla terapia con statina.

Secondo gli Standard Italiani (4) l'obiettivo per LDL-C è < 100 mg/dL nei diabetici in prevenzione primaria senza ulteriori fattori di rischio e < 70 mg/dL in prevenzione secondaria (0 con più fattori di rischio CV e/o danno d'organo).

Lo studio REDUCE-IT ha dimostrato che, in pazienti con elevati livelli di trigliceridi e già in terapia con statine, l'acido eicosapentaenoico al dosaggio di 4 g/die riduce l'insorgenza di eventi ischemici e morte CV (5). Tuttavia, è stato osservato un aumento dei casi di fibrillazione atriale rispetto al placebo. Per i risultati di questo studio, le LG ADA considerano la possibilità di aggiungere acido eicosapentaenoico alla terapia con statine in pazienti diabetici con malattia CV o fattori di rischio CV e con

elevati livelli di trigliceridi (3).

L'acido bempedoico, un inibitore dell'ATP citrato liasi, riduce la sintesi epatica di colesterolo attraverso un meccanismo di azione complementare a quello delle statine. In studi clinici della durata di 52 settimane, l'acido bempedoico in aggiunta alle statine ha ridotto LDL-C del 16% rispetto al basale e del 18% rispetto al placebo (7,8). Sebbene l'efficacia ipolipemizzante sia modesta, questo farmaco ha un profilo di tollerabilità buono e potrebbe rappresentare nel prossimo futuro un'opzione valida per terapie di combinazione.

In Italia, come è noto, la rimborsabilità della terapia ipolipemizzante è regolata dalla nota 13, che associa alla stratificazione del rischio il relativo obiettivo terapeutico e la proposta di trattamento rimborsabile (9). Nel mese di ottobre 2019 è stata pubblicato l'aggiornamento della nota, in cui si conferma l'obiettivo di LDL-C < 100 mg/dL per i diabetici senza fattori di rischio CV e senza danno d'organo (rischio alto: carte europee del rischio SCORE 5-10%; carte italiane CUORE 20-30%) e < 70 mg/dL per i diabetici con uno o più fattori di rischio e/o marcatori di danno d'organo (rischio molto alto: $SCORE \ge 10\%$; $CUORE \ge 30\%$). Secondo la nota 13, si può iniziare la terapia con statine in regime di rimborsabilità solo dopo tre mesi di dieta e di modifica dello stile di vita, e dopo aver escluso le dislipidemie dovute ad altre patologie. Accanto a ciascun obiettivo terapeutico la nota 13 identifica il trattamento di prima scelta per l'inizio della terapia con statine. Solo dopo un congruo periodo di tempo, se non si raggiunge l'obiettivo terapeutico di LDL-C con la statina prescritta secondo i criteri di rimborsabilità della nota 13, è possibile considerarne la sostituzione con altra statina o l'associazione con altro farmaco ipolipemizzante.

Allo stato attuale è opportuno attenersi alla classificazione e alle indicazioni prescrittive (differenziata dalla rimborsabilità delle stesse, anche tra Regione e Regione), come regolate dalla nota 13 AIFA. La prescrivibilità di tutti i farmaci ipolipemizzanti è consentita in prevenzione primaria sino a 80 anni; dopo solo in prevenzione secondaria.

Si ricorda che le statine sono controindicate in gravidanza.

In caso di idiosincrasia o di effetti collaterali seri o di mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici con statine alla massima dose tollerata, è necessario somministrare ezetimibe, che è l'unico inibitore disponibile dell'assorbimento del colesterolo. Questo farmaco, in associazione con una statina a lungo termine, ha indotto una significativa riduzione del rischio di eventi CV.

È stato riportato un aumento del rischio di diabete associato all'utilizzo delle statine (OR = 1.45) (3), con effetti diversi in relazione a tipo e dose della statina (10) e un aumento clinicamente molto modesto di HbA1c nei soggetti diabetici (+ 0.12%) (11). Ovviamente, la riduzione del rischio CV ha importanza notevolmente superiore a questi potenziali svantaggi.

L'uso dei nutraceutici può essere considerato in prevenzione primaria nei pazienti intolleranti alle statine. Devono essere utilizzati prodotti di qualità controllata, valutandone la tolleranza individuale e monitorandone i parametri di sicurezza (12).

- 1. Cosentino F, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2020, 41: 255-323.
- 2. Sabatine MS, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017, 376: 1713-22.
- 3. ADA. Cardiovascular disease and risk management. Diabetes Care 2020, 43 suppl 1: 111-134.
- 4. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. 2018.
- 5. Bhatt DL, et al. Effects of icosapent ethyl on total ischemic events: from REDUCE-IT. J Am Coll Cardiol 2019, 73: 2791-802.
- 6. Danaei G, et al. Statins and risk of diabetes: an analysis of electronic medical records to evaluate possible bias due to differential survival. Diabetes Care 2013, 36: 1236-40.
- 7. Goldberg AC, et al. Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: the CLEAR Wisdom randomized clinical trial. JAMA 2019, 322. 1780-8.
- 8. Ray KK, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. N Engl J Med 2019, 380: 1022-32.
- 9. AIFA. Nota 13. Gazzetta Ufficiale 238, 10-10-2019.
- 10. Navarese EP, et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. Am J Cardiol 2013, 111: 1123-30
- 11. Erqou S, et al. Statins and glycaemic control in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetologia 2014, 57: 2444-52.
- 12. Position Statement SID-SISA. Nutraceutici per il trattamento dell'ipercolesterolemia. 2016.

Terapia farmacologica per il DM2

Per raggiungere gli obiettivi glicemici e di HbA1c nei pazienti con DM2 è necessario un **approccio** graduato, che tenga in considerazione età, comorbilità, rischio di ipoglicemia e altri fattori descritti in precedenza. AACE è a favore di un obiettivo di HbA1c \leq 6.5% (48 mmol/mol) nella maggior parte dei pazienti o > 6.5% se l'obiettivo inferiore non è raggiungibile sena andare incontro a effetti avversi.

Riduzioni significative nel rischio o nella progressione di nefropatia sono stati osservati nello studio ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation) che confrontava un obiettivo < 6.5% nel braccio intensivo vs un approccio standard. Il livello di HbA1c di partenza era 7.5% (58 mmol/mol) e il tasso di ipoglicemia era maggiore nel braccio intensivo.

Nello studio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) il controllo glicemico intensivo riduceva significativamente il rischio o la progressione di retinopatia, nefropatia e neuropatia. Però nello studio ACCORD, che riguardava pazienti di mezza età e anziani con DM2 di lunga data che erano ad alto rischio o avevano già ASCVD, con HbA1c basale > 8.5% (69 mmol/mol), la mortalità era aumentata nei pazienti randomizzati al braccio di trattamento ipoglicemizzante intensivo (obiettivo di HbA1c < 6.0% = 42 mmol/ mol). L'eccesso di mortalità si verificava solo nei pazienti in cui HbA1c rimaneva comunque > 7% (53 mmol/mol) nonostante la terapia intensiva, aspetto critico talvolta dimenticato nella discussione sul rapporto rischio/beneficio della terapia intensiva. Nel braccio di terapia standard (obiettivo di HbA1c 7-8% = 53-64 mmol/mol) la mortalità aveva un andamento a "U", con aumento sia per livelli bassi che alti di HbA1c (rispettivamente < 7% e > 8%). Lo studio ACCORD ha dimostrato che la neuropatia autonomica CV può rappresentare un altro utile predittore di rischio CV. La combinazione di neuropatia autonomica CV e sintomi di neuropatia periferica aumenta l'odds ratio di ASCVD e mortalità

Nello studio VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial), che aveva un obiettivo di HbA1c più alto nel braccio intensive (1.5% inferiore rispetto al braccio di trattamento standard), non si sono osservate differenze negli esiti CV, morte CV o morte complessiva durante il periodo di 5.6 anni dello studio. Però, dopo circa 10 anni, nei pazienti dello studio VADT seguiti in uno studio osservazionale di follow-up, la probabilità di un evento CV maggiore era del 17% inferiore in quelli che erano stati nel braccio di trattamento intensivo (con diminuzione di 8.6 eventi CV per 1000 persone-anno, P < 0.04), anche se il rischio di mortalità rimaneva sovrapponibile tra i 2 gruppi.

Negli RCT che impiegano insulina e/o sulfaniluree (SFU) l'ipoglicemia grave è più frequente con il trattamento intensivo). Nello studio ACCORD, l'ipoglicemia grave potrebbe giustificare una porzione sostanziale dell'eccesso di mortalità nei pazienti del braccio intensivo, anche se l'hazard ratio per la morte associata a ipoglicemia era maggiore nel braccio di trattamento standard (186).

Complessivamente questi dati sono a favore di una individualizzazione degli obiettivi glicemici (cfr. algoritmo per il controllo glicemico) (6). Negli adulti con DM2 di recente insorgenza senza ASCVD clinicamente significativa, un'HbA1c ≤ 6.5% (48 mmol/mol), se raggiungibile senza importanti ipoglicemie o altre conseguenze inaccettabili, può ridurre il rischio di complicanze micro- e macrovascolari per il resto della vita. Un obiettivo più alto può essere accettabile nei pazienti più anziani e in quelli a rischio di ipoglicemia. Un obiettivo di HbA1c meno stringente (> 6.5%) è appropriato per i pazienti con storia di gravi ipoglicemie, ridotta aspettativa di vita, nefropatia avanzata, complicanze macrovascolari, comorbilità multiple o DM2 di lunga durata in cui è stato difficile raggiungere l'obiettivo di HbA1c nonostante sforzi intensivi, se il paziente non ha polidipsia, poliuria, polifagia, o altri sintomi

associati a iperglicemia. La scelta dell'agente ipoglicemizzante deve considerare l'obiettivo terapeutico individuale, l'età del paziente e i fattori limitanti il trattamento, le caratteristiche e gli effetti collaterali dei diversi regimi terapeutici. Indipendentemente dallo schema prescelto, il paziente deve essere seguito con regolarità, per garantire che gli obiettivi glicemici siano raggiunti e mantenuti.

L'ordine con cui i farmaci sono elencati nelle colonne del seguente algoritmo sul controllo glicemico suggerisce una gerarchia per il loro uso, mentre la lunghezza del corrispondente segmento riflette la forza della raccomandazione degli esperti (cfr algoritmo "Controllo glicemico"). Nella scelta della terapia per ogni singolo paziente andrebbero considerate le proprietà di ciascun farmaco (cfr "Profilo dei farmaci anti-diabetici"), consultando attentamente le istruzioni di ognuno di essi.

- La metformina è un farmaco a basso rischio ipoglicemico, può favorire un modesto calo ponderale e ha buona efficacia ipoglicemizzante alla dose di 1000-2000 mg/die. In confronto alle sulfaniluree, ha effetti duraturi e ottima sicurezza CV. La FDA ha modificato il foglietto illustrativo per l'uso nei pazienti con IRC, cambiando la controindicazione relativa alla creatininemia (> 1.5 mg/dL nel maschio e > 1.4 mg/dL nella femmina). Le nuove indicazioni delle linee guida nell'IRC si basano sui valori di eGFR e non più su quelli di creatininemia. La metformina può essere impiegata nei pazienti con eGFR stabilmente > 30 mL/min/1.73 m^2 e non dovrebbe essere iniziata se la eGFR è < 45 mL/min/1.73 m². Nei pazienti con eGFR di 30-45 mL/min/1.73 m² è prudente una riduzione della dose, mentre nei casi con eGFR < 30 mL/min/1.73 m² la molecola non deve essere impiegata per il rischio di acidosi lattica. La metformina può provocare malassorbimento e deficit di vitamina B12 (fino al 16% di coloro che la utilizzano), che può provocare anemia e neuropatia periferica. Nei pazienti in terapia con metformina che sviluppano neuropatia distale, pertanto, è necessario controllare i livelli di B12, dando supplementi se necessario.
- I GLP-1 RA hanno grande efficacia nel diminuire la HbA1c, sono associati a calo ponderale e riduzione lipemica e pressoria e sono disponibili in diverse formulazioni. Nello studio LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results), liraglutide ha ridotto significativamente il rischio di nefropatia e morte da cause CV. La liraglutide è stata approvata da FDA per ridurre il rischio di morte CV, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale negli adulti con DM2 e malattia CV accertata. I dati dello studio SUSTAIN-6 con semaglutide e i dati degli studi REWIND con dulaglutide e HARMONY con albiglutide suggeriscono che anche altri GLP-1 RA possano avere benefici CV. I GLP-1 derivati dall'exendina si sono dimostrati sicuri dal punto di vista CV, ma non ne è stato dimostrato il beneficio CV. Il rischio ipoglicemico dei GLP-1 RA è basso e le fluttuazioni glicemiche, sia a digiuno che postprandiali, sono ridotte, in relazione alla stimolazione

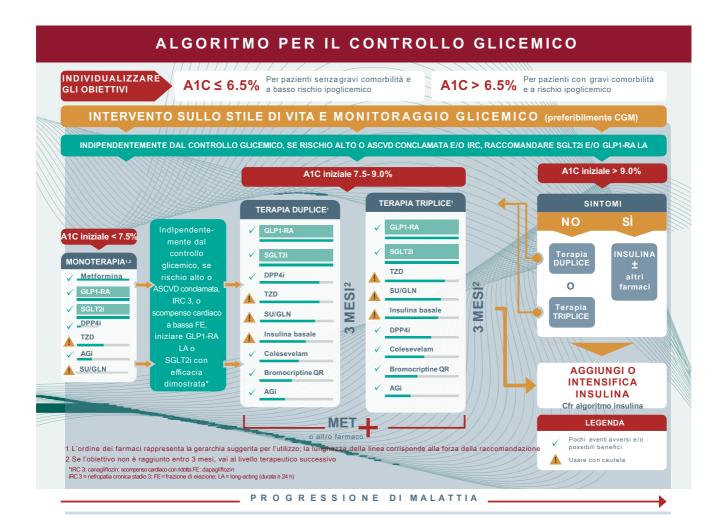
della secrezione di insulina glucosio-dipendente e alla soppressione della secrezione di glucagone. Questi farmaci non devono essere impiegati nei pazienti con anamnesi personale o familiare di carcinoma midollare della tiroide o MEN-2. L'exenatide non deve essere usata se la clearance della creatinina è < 30 mL/min. Non è necessario aggiustamento di dose per liraglutide, semaglutide e dulaglutide nell'IRC, anche se bisogna monitorare la funzione renale nei pazienti che riferiscono reazioni gastro-intestinali gravi. Anche se nessuno studio ha confermato che le incretine causino pancreatite, i GLP-1 RA devono essere usati comunque con prudenza nei pazienti con storia di pancreatite e sospesi in caso di pancreatite acuta. Alcuni GLP-1 RA possono ritardare lo svuotamento gastrico, specialmente all'inizio del trattamento. Perciò è necessario il monitoraggio e l'adeguamento posologico nei pazienti con gastro-paresi o reflusso gastro-esofageo.

Gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT-2-in) hanno un effetto glicosurico, che porta a diminuzione di HbA1c, peso corporeo e PA sistolica. Nello studio EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes), empagliflozin era associato a tassi significativamente minori di morte CV e per tutte le cause e di ricovero per scompenso cardiaco. Nello studio CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study), il trattamento con canagliflozin ha ridotto significativamente il rischio di un esito composito di morte CV, infarto miocardico e ictus non fatale, nonché i ricoveri per scompenso cardiaco, ma ha aumentato il rischio di amputazioni. Nello studio DECLARE-TIMI (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction), dapagliflozin ha ridotto la mortalità per tutte le cause e un endpoint composito di morte CV e ricovero per scompenso cardiaco, ma non ha diminuito significativamente il rischio combinato di morte CV e infarto miocardico o ictus non fatali. La maggior parte dei benefici osservati in questi studi è da attribuire agli esiti correlati allo scompenso cardiaco. È in corso uno studio sugli esiti CV di ertugliflozin. L'empagliflozin è stato approvato da FDA con l'indicazione della riduzione della mortalità cardiaca negli adulti con DM2 e malattia CV accertata e canagliflozin è indicato per ridurre il rischio di eventi CV maggiori (213,214). Nei rispettivi studi di esito CV, canagliflozin, dapagliflozin ed empagliflozin hanno ridotto la progressione di nefropatia (210-212). Nello studio CREDENCE (Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy), che valutava specificamente i benefici renali nei pazienti con IRC in stadio 3 e albuminuria, canagliflozin ha ridotto significativamente del 30% il rischio di un composito di nefropatia terminale (dialisi, trapianto o eGFR stabilmente < 15 mL/ min/1.73 m²), raddoppio dei livelli di creatininemia, o morte da causa renale o CV. È stato anche ridotto del 39% il rischio di ricovero per scompenso DAPA-HF cardiaco (215).Nello studio (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes

in Heart Failure), in pazienti con scompenso cardiaco e ridotta frazione di eiezione (58% dei quali senza diabete), dapagliflozin è stato associato a una riduzione del 26% del rischio di peggioramento dello scompenso cardiaco o di morte CV. Gli SGLT-2-in si associano ad aumentato rischio di infezioni micotiche genitali e a lieve aumento dei livelli di LDL-C. Visto il meccanismo d'azione, l'efficacia è limitata nei pazienti con eGFR < 45 mL/min/1.73 m². L'aumento della diuresi, inoltre, può provocare disidratazione che può portare a ipotensione, danno renale, sincope e cadute. Sono in corso studi a seguito della descrizione in pazienti con DM1 e DM2 di casi di chetoacidosi diabetica (DKA), con valori di glicemia inferiori all'atteso (DKA euglicemica), associata all'uso di SGLT-2-in. In una recente revisione di 2500 casi di DKA associati all'uso di SGLT-2-in, il 5% dei pazienti con DM1 così trattati ha sviluppato DKA e il 10% chetosi. Nel DM2, l'incidenza variava da 0.16 a 0.76 eventi per 1000 pazienti-anno. Dopo un'accurata revisione delle evidenze durante un incontro nell'ottobre 2015, un gruppo di esperti AACE/ACE ha raccomandato di interrompere gli SGLT-2-in 24-48 ore prima di un intervento chirurgico programmato o di un'attività metabolicamente impegnativa (p.e. sport estremi) e di evitare diete a contenuto di carboidrati molto basso ed eccessivo introito di alcool nei pazienti in trattamento combinato con SGLT-2-in e insulina. Questa classe di farmaci è anche associata a un aumentato rischio di fascite necrotizante perineale (gangrenea di Fournier), infezione genitale rara ma seria.

- dell'enzima DPP-4 (**DPP-4-in**) Gli inibitori esercitano un effetto anti-iperglicemico inibendo DPP-4 e quindi aumentando i livelli di GLP-1 e altre incretine. Questa azione stimola la sintesi e secrezione di insulina glucosio-dipendente e sopprime la secrezione di glucagone. I DPP-4-in provocano modesta riduzione dell'HbA1c, sono neutri sul peso corporeo e sono disponibili in compresse, anche in associazione a metformina, SGLT-2-in e TZD. Il rischio ipoglicemico è basso. I DPP-4-in sono escreti per via renale (con l'eccezione di linagliptin) e quindi è necessario un adeguamento posologico nei pazienti con insufficienza renale. Devono essere usati con cautela nei pazienti con storia di pancreatite (e sospesi in caso di pancreatite), sebbene non sia stata stabilita un'associazione causale. È stato dimostrato che i DPP-4-in hanno effetto neutro sugli esiti CV. È stato rilevato un possibile lieve aumento del rischio di scompenso cardiaco con saxagliptin e alogliptin nei rispettivi studi di esito CV, che ha portato all'inclusione di un allarme nel foglietto illustrativo.
- I glitazonici (TZD), unici farmaci che riducono direttamente l'insulino-resistenza, hanno un'azione

- relativamente potente di riduzione dell'HbA1c, basso rischio di ipoglicemia ed effetto glicemico duraturo. Il pioglitazone può avere effetto positivo su CVD, mentre il rosiglitazone ha effetto neutro sul rischio CV. Effetti collaterali che hanno limitato l'uso dei TZD sono l'incremento ponderale, il rischio fratturativo nelle donne in post-menopausa e nei maschi anziani e l'elevato rischio di edema cronico o scompenso cardiaco. Questi effetti possono essere ridotti utilizzando una dose moderata di pioglitazone (≤ 30 mg), o combinando TZD e SGLT-2-in in caso di ritenzione di liquidi. È stata, invece, smentita l'associazione con il cancro della vescica.
- Gli inibitori dell'alfa-glucosidasi (AGI) hanno modesto effetto di riduzione dell'HbA1c e basso rischio ipoglicemico. Gli studi clinici hanno dimostrato un effetto positivo sulla CVD nei pazienti sia con intolleranza glicemica che DM, ma gli effetti collaterali (borborigmi, flatulenza e diarrea) ne hanno limitato l'uso. La lenta titolazione delle dosi prima dei pasti può alleviare gli effetti collaterali e facilitare la tollerabilità. Dovrebbero essere usati con cautela nei pazienti con IRC.
- Le sulfaniluree (SFU) stimolano la secrezione insulinica, con una diminuzione dell'HbA1c relativamente potente. L'effetto non è però duraturo e si associa a incremento ponderale e rischio di ipoglicemia. Tra tutte le terapie non insuliniche, infatti, le SFU hanno il maggior rischio di ipoglicemia grave e ampie casistiche hanno posto il dubbio sulla sicurezza CV di questa classe posta a confronto con la metformina (che ha proprietà cardio-protettive). Anche le glinidi sono molecole ad attività secretagoga, ma, rispetto alle SFU, hanno emivita più breve, minore effetto di diminuzione dell'HbA1c e minore rischio di ipoglicemia prolungata rispetto a SFU.
- Il colesevelam è un sequestrante biliare, con modesta azione ipoglicemizzante, che non provoca ipoglicemia e abbassa l'LDL-C. L'uso è limitato, per l'efficacia modesta sia su HbA1c che su LDL-C e per gli effetti gastro-enterici (stipsi e dispepsia), che compaiono nel 10% dei casi. Inoltre, il colesevelam può aumentare i livelli di trigliceridi nei pazienti con ipertrigliceridemia, effetto prevenibile con la cosomministrazione di statine.
- L'agonista dopaminergico bromocriptina mesilato a liberazione rapida ha proprietà ipoglicemizzanti lievi e non provoca ipoglicemia. Può dare nausea e ipotensione ortostatica, effetti alleviabili utilizzando dosi inferiori alle massimali raccomandate, e non deve essere utilizzato nei pazienti in terapia con antipsicotici. La bromocriptina può associarsi a riduzione degli eventi CV.



Nei pazienti con DM2 di recente insorgenza o iperglicemia lieve (HbA1c < 7.5%, 58 mmol/mol), si raccomanda l'intervento sullo stile di vita combinato con una monoterapia ipoglicemizzante, preferibilmente con metformina (*cfr* algoritmo su "Controllo glicemico"). Nei pazienti con ASCVD e/o IRC possono essere preferiti GLP-1 RA e SGLT-2-in con dimostrato beneficio su quelle complicanze. Come monoterapia iniziale, alternative accettabili alla metformina sono rappresentate da DPP-4-in e TZD. In pazienti selezionati può essere appropriato anche l'uso di AGI, SFU e glinidi come monoterapia iniziale.

Nei pazienti che non raggiungono l'obiettivo glicemico in monoterapia, si deve continuare la metformina come terapia di base, alla quale aggiungere altri farmaci (insulina compresa). Nei pazienti con HbA1c > 7.5% (di nuova diagnosi o meno) e che non stanno già assumendo nessun farmaco ipoglicemizzante, bisogna iniziare il trattamento combinato con metformina e un altro farmaco, insieme all'intervento sullo stile di vita (cfr algoritmo su "Controllo glicemico"). Nei pazienti che tollerano la metformina, prendere considerazione l'utilizzo di due farmaci delle altre classi, con meccanismo d'azione complementare. Sono disponibili combinazioni a dose fissa (in una singola compressa) di farmaci orali per il trattamento del DM2: metformina associata a SGLT-2-in, o DPP-4-in o TZD o SFU. Sono disponibili anche combinazioni precostituite di insulina basale e GLP-1

RA.

Per aumentare l'efficacia del trattamento può essere necessaria l'aggiunta di un terzo farmaco (*cfr* algoritmo su "Controllo glicemico"), anche se qualunque farmaco usato in terza linea è probabile sia meno efficace rispetto al suo impiego come prima o seconda linea. I pazienti con **HbA1c** > **9.0%** (75 mmol/mol) e sintomatici (polidipsia, poliuria, polifagia) traggono verosimilmente il maggior beneficio dall'impiego di insulina, ma, in assenza di sintomi significativi, possono iniziare il trattamento con le dosi massime di altri 2 o 3 farmaci.

L'intensificazione del trattamento deve includere un intervento accentuato sullo stile di vita e il trattamento dell'obesità (se indicato) e non solo la terapia ipoglicemizzante. Al raggiungimento degli obiettivi, è possibile la de-intensificazione della terapia.

Certi gruppi di pazienti sono esposti a maggior rischio di effetti avversi, a sottolineare la necessità di una terapia individualizzata. Anche se il rischio ipoglicemico di alcune classi di farmaci è basso (metformina, GLP-1 RA, SGLT-2-in, DPP-4-in, TZD), nell'uso combinato con secretagoghi o insulina possono comunque comparire ipoglicemie significative. Nell'utilizzo di tali combinazioni, per ridurre il rischio di ipoglicemia bisogna quindi prendere in considerazione la diminuzione del dosaggio del secretagogo o dell'insulina. Molti ipoglicemizzanti sono soggetti a limitazioni d'uso nei pazienti con insufficienza renale (metformina, GLP-

1 RA, SGLT-2-in, alcuni DPP-4-in, AGI, SFU), con l'indicazione a utilizzare dosi minori o precauzioni speciali (*cfr* "Profilo dei farmaci anti-diabetici"). In generale la terapia anti-diabetica non richiede aggiustamenti nelle **epatopati**e lievi o moderate, ma il rischio di ipoglicemia è aumentato nei casi gravi.

Insulina

L'insulina è il più potente agente ipoglicemizzante. Nella scelta di iniziare la terapia insulinica e nella selezione della formulazione con cui iniziare il trattamento entrano in gioco molti fattori (cfr "Algoritmo per l'aggiunta/ intensificazione dell'insulina"). Queste decisioni, da condividere con il paziente, dipendono molto dalla sua motivazione, dalle complicanze d'organo e CV, dall'età, dal rischio di ipoglicemia, dallo stato di salute generale e dalla valutazione dei costi. È improbabile che un paziente con DM2 di lunga data in terapia con due ipoglicemizzanti orali e HbA1c > 8% (64 mmol/mol) possa raggiungere l'obiettivo glicemico con un terzo farmaco orale. Anche se l'aggiunta di un GLP-1 RA come terzo farmaco può riuscire ad abbassare la glicemia, in molti pazienti alla fine sarà ancora necessario aggiungere l'insulina, sotto forma di una singola dose quotidiana di insulina basale. Il dosaggio deve essere modulato a intervalli regolari e ravvicinati (di giorni), in modo da raggiungere l'obiettivo glicemico evitando le ipoglicemie. La titolazione sembra ugualmente efficace se guidata da un sanitario o auto-gestita dal paziente addestrato all'uso dell'SMBG o del CGM.

Gli analoghi insulinici basali devono essere preferiti rispetto all'insulina NPH, perché una singola dose basale garantisce una concentrazione relativamente costante per 24 e più ore. Anche se negli studi clinici analoghi basali e insulina NPH si sono dimostrati ugualmente efficaci nel ridurre l'HbA1c, il tasso di ipoglicemia è significativamente minore con gli analoghi, specialmente gli ultimissimi analoghi ultra-lenti, con dimostrata variabilità minima. Le nuove formulazioni di insulina basale (glargine U 300 e degludec U 100 e U 200) hanno caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche più prolungate e stabili rispetto a glargine U 100 e detemir. Studi clinici randomizzati hanno riportato controllo glicemico equivalente ma tassi inferiori di ipoglicemia grave soprattutto notturna, con questi nuovi analoghi basali rispetto a glargine U 100 e detemir. Gli esiti CV erano sovrapponibili nello studio DEVOTE (Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events) di confronto fra degludec e glargine U 100.

Le **insuline pre-miscelate** danno minor flessibilità nel dosaggio e sono associate con maggior frequenza a ipoglicemia rispetto agli schemi con insulina basale e basal-bolus. Ciononostante, per alcuni pazienti questo regime è più semplice e può rappresentare un ragionevole compromesso. Nel caso di utilizzo, preferire gli analoghi rispetto all'insulina umana, per i minori tassi di ipoglicemia.

Nei pazienti in cui l'insulina basale (anche

associata a metformina) non riesce a ottenere il controllo glicemico, è utile l'aggiunta di un GLP-1 RA, di un SGLT-2-in oppure di un DPP-4-in (se non fanno già parte dello schema in corso) (cfr l'aggiunta/intensificazione "Algoritmo per dell'insulina"). In aggiunta all'insulina, le incretine e le gliflozine provocano ulteriore riduzione della glicemia e minimizzano l'incremento ponderale, senza aumentare il rischio di ipoglicemia. Le incretine, inoltre, aumentano la secrezione insulinica endogena in risposta al pasto, riducendo l'iperglicemia post-prandiale. La combinazione di un'insulina basale con un GLP-1 RA può essere più efficace degli agenti orali; sono disponibili combinazioni a rapporto fisso dei due agenti. In relazione alla risposta del paziente, può essere necessario ridurre la dose di insulina basale per evitare l'ipoglicemia.

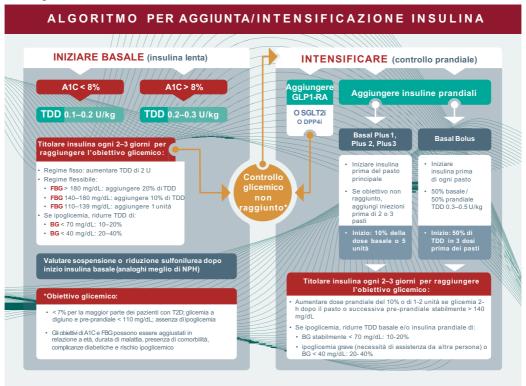
Nei pazienti in cui la glicemia rimane non controllata con un regime di insulina basale da sola o in associazione a farmaci orali o GLP-1 RA, è necessario aggiungere insulina ai pasti per coprire l'iperglicemia post-prandiale. All'insulina regolare sono da preferire gli analoghi rapidi (lispro, glulisina, aspart o aspart ultrarapida) o l'insulina inalatoria, che hanno inizio d'azione più rapido, durata più breve e sono meno frequentemente associati a ipoglicemia. Nel caso non ci si possa permettere gli analoghi insulinici (che sono più costosi), rimane l'opzione meno costosa dell'insulina umana regolare o premiscelata. È necessario considerare l'utilizzo di insulina ai pasti quando la dose totale di insulina basale è > 0.5 U/kg. Oltre questa dose, infatti, si verifica un aumento del rischio ipoglicemico senza significativi benefici sulla riduzione di HbA1c. Lo schema più semplice è coprire il pasto più importante con un'iniezione di analogo rapido (o con insulina inalatoria) e poi aggiungere altre dosi di insulina ai pasti, se necessario. Molti RCT hanno dimostrato che la progressiva aggiunta di insulina prandiale alla basale è un'opzione sicura ed efficace nel portare all'obiettivo i livelli di HbA1c con un basso tasso di ipoglicemie. Lo schema basal-bolus è il più efficace e garantisce la migliore flessibilità nei pazienti con regimi alimentari in cui gli orari o il contenuto di carboidrati dei pasti non sono costanti, ma si associa a incremento ponderale. L'uso di dispositivi per l'infusione continua di insulina può essere efficace in alcuni pazienti con DM2 che richiederebbero altrimenti l'utilizzo di iniezioni multiple giornaliere di insulina basale e regolare.

La **pramlintide** può essere associata ai regimi basal-bolus e il pioglitazone può essere indicato, alla dose di 15-30 mg/die, insieme alla terapia insulinica, ma può peggiorare l'aumento di peso. Non ci sono indicazioni specifiche per l'uso di SFU in associazione all'insulina, ma l'uso combinato aumenta il rischio di ipoglicemia e di incremento ponderale.

È importante evitare **l'ipoglicemia**. Circa il 7-15% dei pazienti trattati con insulina nello studio UKPDS ha sviluppato almeno un episodio di ipoglicemia all'anno e secondo altri studi nell'1-2% dei casi di DM2 si tratta di ipoglicemia grave. Uno studio che ha utilizzato CGM ha dimostrato che nel

corso dei 5 giorni di osservazione il 49% dei pazienti ha avuto almeno un valore di glicemia < 70 mg/dL e il 10% un valore < 50 mg/dL. Studi randomizzati di ampie dimensioni hanno dimostrato che il rischio di mortalità aumenta di 2-4 volte nei pazienti con DM2 e storia di uno o più episodi di ipoglicemia grave. L'ipoglicemia grave può scatenare un'aritmia ventricolare fatale attraverso un effetto sulla sensibilità barocettoriale, oppure l'ipoglicemia può essere considerata come marcatore di aumentato rischio di mortalità, piuttosto che causa diretta della morte. In tutti i pazienti trattati con insulina è necessario il monitoraggio (SMBG o CGM), con aumentata frequenza di monitoraggio in quelli che assumono insulina ai pasti. Una possibile misura di sicurezza per la prevenzione delle ipoglicemie è l'utilizzo del CGM con un apparecchio che rilevi i dati in tempo reale e segnali con un allarme i momenti di iper e ipoglicemia.

È necessario ricordare che i pazienti in trattamento insulinico guadagnano 1-3 kg in più rispetto a quelli trattati con altri agenti.



	Р	ROFIL	.O DEI FA	RMACI	PER	L'IPE	RGLI	CEMI	A				
	MET	GLP1-RA	SGLT2i	DPP4i	AGi	TZD (dose moderata)	SU GLN	COLSVL	BCR-QR	INSULINA	PRAML		
IPO	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Moderato/ Severo Lieve	Neutro	Neutro	Moderato / severo	Neutro		
PESO	Lieve calo	Calo	Calo	Neutro	Neutro	Aumento	Gain	Neutro	Neutro	Aumento	Calo		
	Contro- indicato se eGFR < 30 mL/ min/ 1.73 m²	Contro- indicato se eGFR < 30 mL/	Non Indicati per eGFR < 45 mL/ min/1.73 m ²	Necessario aggiustamento		Neutro Neutro	Neutro Maggior rischio ipo	Neutro	Neutro	Maggior rischio ipo	Neutro		
			Cfr #1	della dose (eccetto linagliptin) Efficaci nel ridurre albuminuria	Neutro								
RENALE / GU			Infezioni micotiche senitali										
		Potenziale beneficio di GLP1-RA LA	ficio di Potenziale al										
GI			Neutro	Neutro	Moderato	Neutro	Neutro		Moderato	Neutro			
Scompenso		Neutro	Prevengono ricovero per scompenso (HF) Trattamento HF bassa					Moderato	Neutro	Neutro	Neutro	Rischio HF	
ASCVD	Neutro	Potenziale beneficio di GLP1-RA LA	FE Ofr #2 Ofr #3	Cfr #4	Neutro	Possibile riduzione rischio ictus	Possibile riduzione rischio ASCVD	Abbassa LDL-C	Sicura	Neutro	Neutro		
osso	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Moderato rischio frattura	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro		
CHETOACIDOSI	Neutro	Neutro	DKA può verificarsi in varie situazioni stressanti	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro		

Probabilità di effetti avversi

- Canagliflozin indicata per eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m² nei pazienti con IRC 3 + albuminuria.
 Dapagliflozin—potenziale prevenzione primaria di ricovero per HF & dimostrata efficacia in HF con bassa FE.
 Empagliflozin—approvata da FDA per ridurre mortalità CV. Canagliflozin—approvata da FDA per ridurre eventi MACE.
 Possibile aumento di ricoveri per scompenso cardiaco con alogliptin e saxagliptin.

RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA SU TERAPIA FARMACOLOGICA PER IL DM2

Si segnala come alcuni farmaci citati non siano disponibili in Italia: insulina inalatoria, rosiglitazone, colesevelam, bromocriptina QR e pramlintide.

Metformina

Benché sia riportato un effetto neutro della metformina sul rischio CV, si ricorda che in un gruppo dello studio UKPDS si riscontrava beneficio fino a 10 anni (1).

GLP-1 RA

Dulaglutide e semaglutide prevedono una somministrazione settimanale, liraglutide e lixisenatide giornaliera, exenatide è disponibile in una duplice formulazione, bigiornaliera o settimanale. I GLP-1 RA a breve durata d'azione hanno maggiore efficacia sulla glicemia postprandiale.

Le evidenze più recenti (2) confermano che i GLP-1 RA sono in grado di indurre nella grande maggioranza della popolazione trattata un calo ponderale, che può essere a volte rilevante.

Lo studio LEADER (3,4) di outcome CV, pubblicato nel 2016, ha confermato il profilo di sicurezza CV di liraglutide in associazione con farmaci anti-diabetici orali e/o insulina, in confronto verso placebo, su 9340 pazienti adulti con DM2 con pregressi eventi CV, IRC o elevato rischio CV, dimostrando una superiorità del 22% (HR = 0.78, $IC95\% \ 0.66-0.93, \ p=0.007)$ rispetto a placebo nel ridurre il rischio di morte per cause CV, e del 12% e 11%, rispettivamente, il rischio di infarto miocardico (IMA) non fatale e ictus non fatale, eventi che rappresentavano l'end-point composito primario dello studio (HR = 0.87, IC95% 0.78-0.97, p = 0.01). Lo studio LEADER ha inoltre dimostrato un significativo beneficio anche sugli end-point microvascolari, con una riduzione del 22% (HR = 0.78, IC95% 0.67-0.92, p = 0.003) dell'end-point composito renale (macro-albuminuria, raddoppio della creatininemia, nefropatia terminale, morte renale).

Lo studio ELIXA (5) di outcome CV, pubblicato nel 2015, ha confermato il profilo di sicurezza CV di lixisenatide in associazione con farmaci antidiabetici orali e/o insulina in confronto verso placebo, su 6068 pazienti adulti con DM2 con recente episodio di sindrome coronarica acuta (IMA o angina instabile), dimostrando la non inferiorità rispetto al placebo (HR = 1.02, IC95% 0.89-1.17, p < 0.001). Non è stata invece raggiunta la superiorità nella riduzione degli eventi, ma è da sottolineare la particolare popolazione inserita in questo studio.

Lo studio EXSCEL (6), studio pragmatico di fase IIIB/IV, pubblicato nel 2017, ha confermato il profilo di sicurezza CV di exenatide settimanale in associazione con farmaci anti-diabetici e/o insulina, in confronto verso placebo su 14572 pazienti adulti con DM2 con e senza fattori di rischio CV aggiuntivi

o con pregressi eventi CV, dimostrando la non inferiorità verso il placebo (HR = 0.91, IC95% 0.83-1.0, p < 0.001) per quanto riguarda l'end-point composito (morte CV, IMA non fatale, ictus non fatale). Nessuno dei singoli punti del MACE è risultato associato a riduzione significativa del rischio, seppur in presenza di trend a favore di exenatide; è da segnalare a questo proposito che molti pazienti erano già in trattamento con DPP-4-in. L'obiettivo della superiorità per l'efficacia sulla riduzione degli eventi non ha raggiunto la significatività statistica, sebbene il dato della morte per tutte le cause sia risultato associato a una riduzione di rischio del 14% (HR = 0.86, IC95% 0.77-0.97, p = 0.016).

Nello studio REWIND dulaglutide 1.5 mg/settimana in aggiunta alla pregressa terapia ha ridotto in maniera significativa rispetto al placebo gli eventi CV in 9901 diabetici ultra50enni con pregresso evento CV o ad alto rischio CV, con HbA1c mediana 7.2%, sia in prevenzione primaria che secondaria: HR 0.88, IC95% 0.79-0.99, P = 0.026 (7).

Lo studio SUSTAIN-6 (8), pubblicato nel 2016, su 3297 soggetti con DM2 ad alto rischio CV (di cui 1'83% con pregressi eventi CV e/o con IRC), ha dimostrato che l'aggiunta di semaglutide al trattamento standard ha significativamente ridotto l'esito primario composito (mortalità CV, IMA non fatale, o ictus non fatale) del 26% (HR 0.74, IC95% 0.58-0.95, p < 0.001), soprattutto per una riduzione del 39% dell'ictus non fatale (HR 0.61, IC95%, 0.38-0.99, P = 0.04). Semaglutide ha ridotto significativamente anche l'esito renale ma ha aumentato il rischio di retinopatia. Sono tuttavia necessari ulteriori dati per definire il reale ruolo di questa classe di farmaci sui meccanismi e la progressione della retinopatia (9). Recentemente, la semaglutide ha ottenuto l'approvazione dell'EMA, che prelude alla commercializzazione in Italia.

Lo studio PIONEER-6 ha dimostrato la sicurezza CV di semaglutide orale, il primo GLP-1 RA orale approvato recentemente da FDA per il trattamento del DM2 (10).

SGLT-2-in

Le evidenze più recenti, con studi di intervento (11-13) e osservazionali (14,15), dimostrano un effetto di classe favorevole degli SGLT-2-in relativamente alla protezione CV e renale.

Lo studio CANVAS (11) ha coinvolto 10142 pazienti con alto rischio CV (65% con pregressa malattia CV), randomizzati a canagliflozin o placebo e seguiti per 188 settimane. Il farmaco ha diminuito il rischio di un end-point composito CV (morte CV, IMA non fatale, ictus non fatale: HR = 0.86, IC95% 0.75-0.97) e di un end-point composito renale (riduzione 40% eGFR, necessità di dialisi, morte renale: HR 0.60, IC95% 0.47-0.77). In questo studio è stata segnalata un'incidenza 2 volte maggiore del rischio di amputazioni degli arti inferiori, dato non confermato dagli studi seguenti.

Lo studio EMPAREG (12) ha randomizzato 7020

pazienti a due diverse dosi di empagliflozin o placebo per 3 anni. Il farmaco ha diminuito il rischio di un end-point composito CV (morte CV, IMA non fatale, ictus non fatale: HR = 0.86, IC95% 0.74-0.99), il rischio di morte CV (riduzione del rischio del 38%) e per qualsiasi causa (-32%) e di ricovero ospedaliero per scompenso cardiaco (-35%). Il sottostudio EMPAREG renal (13) ha riguardato 4124 pazienti con eGFR di almeno 30 mL/min. Il farmaco ha diminuito il rischio di progressione di nefropatia, valutato con un end-point composito (macroalbuminuria, raddoppio della creatininemia, inizio dialisi, morte renale: HR = 61%, IC95% 0.53-0.70), diminuendo del 44% il rischio di raddoppio della creatininemia e del 55% il rischio di entrare in dialisi.

Lo studio CVD-REAL (14,15) ha confrontato gli SGLT-2-in con altri farmaci euglicemizzanti in 309.056 pazienti, dimostrando una diminuzione del rischio di ricovero per scompenso cardiaco (HR = 0.61, IC95% 0.51-0-73) e morte (HR 0.49, IC95% 0.41-0.57).

Nello studio DECLARE-TIMI 58 (16) 17160 pazienti con DM2 (10186 senza CVD e i restanti a rischio di CVD), sono stati randomizzati a dapagliflozin 10 mg/die o placebo e seguiti per una mediana di 4.2 anni. Il trattamento con dapagliflozin ha determinato differenze nel MACE complessivo (mortalità CV, infarto miocardico e ictus ischemico non fatali), ma ha ottenuto una riduzione statisticamente significativa della mortalità CV $(4.9\% \text{ vs } 5.8\%, HR \ 0.83, IC95\% \ 0.73-0.95, P =$ 0.005), dell'ospedalizzazione per scompenso cardiaco (HR 0.73, IC95% 0.61-0.88) e degli eventi renali (riduzione ≥ 40% della eGFR, nuova malattia renale in stadio terminale o mortalità per cause renali: HR 0.76, IC 95% 0.67-0.87).

Nella prima analisi ad interim dello studio EMPRISE (17) si è valutata l'efficacia e la sicurezza di empagliflozin nella pratica clinica quotidiana rispetto all'utilizzo di DPP-4i in pazienti affetti da DM2. Da due fonti di dati sanitari commerciali ed una federale (Medicare) degli Stati Uniti, è stata identificata mediante tecnica del propensity-score matching 1:1 una coorte di 16443 pazienti con DM2 (età media 59 anni, 54% maschi, 25% con CVD preesistente), che tra agosto 2014 e settembre 2016 aveva iniziato un trattamento con empagliflozin o sitagliptin. L'impiego di empagliflozin era associato ad un ridotto rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco rispetto a sitagliptin (HR 0.50, IC95% 0.28-0.91), indipendentemente dalla presenza di CVD pre-esistente e dal dosaggio di empagliflozin.

Lo studio di fase 3 DAPA-HF (18) ha randomizzato 4744 pazienti con insufficienza cardiaca di classe II-IV NYHA e frazione di eiezione ≤ 40% a dapagliflozin 10 mg/die o placebo, in aggiunta alla terapia raccomandata. Dopo una mediana di 18.2 mesi, l'outcome primario (composito di peggioramento dell'insufficienza cardiaca o morte CV) si è verificato nel 16.3% del gruppo dapagliflozin vs 21.2% del gruppo placebo (HR 0.74, IC95% 0.65–0.85, P < 0.001). Entrambe le

componenti erano significative indipendentemente dalla presenza o assenza di diabete: peggioramento di insufficienza cardiaca (HR 0.70, IC95% 0.59-0.83) e morte per cause CV (HR 0.82, IC95% 0.69-0.98). I risultati nei pazienti con diabete erano simili a quelli nei pazienti senza diabete.

L'associazione di SGLT-2-in con diuretici e/o ACE inibitori-sartani dovrebbe essere utilizzata con cautela.

È stata segnalata la possibile associazione di questa classe di farmaci con il rischio di gangrena di Fournier (fascite necrotizzante del perineo).

Associazione GLP-1 RA + SGLT-2-in

Nel corso del 2018 i due GLP-1 RA settimanali, exenatide OW e dulaglutide, hanno ottenuto l'inserimento nella scheda tecnica come possibile terapia aggiuntiva agli SGLT-2-in (dapagliflozin per exenatide OW e senza specificazione della molecola per dulaglutide), al momento senza rimborsabilità SSN della combinazione, ad eccezione di exenatide OW e dapagliflozin. Tale sinergia farmacologica ha documentato per entrambi superiorità rispetto all'uso delle singole molecole sui parametri HbA1c e peso nei due studi DURATION-8 (19) e AWARD-10 (20).

La forza delle più recenti evidenze scientifiche supporta l'impiego precoce, nei soggetti con malattia CV stabile, di GLP-1 RA e/o SGLT-2 in associazione alla metformina, come ben chiaramente definito da una recente Consensus (21).

DPP-4-in

Riguardo ai DPP-4-in, il possibile incremento dei ricoveri per insufficienza cardiaca, ma non di mortalità CV, segnalato dallo studio SAVOR-TIMI (22), non è stato confermato dai successivi studi osservazionali real-world (23,24).

Lo studio TECOS (25) ha randomizzato per 3 anni 14671 pazienti a sitagliptin o placebo in aggiunta alla terapia in corso (con l'utilizzo non controllato di eventuali altri farmaci se richiesti), dimostrando la non inferiorità del farmaco su un end-point composito (morte CV, IMA non fatale, ictus non fatale, ricovero per angina instabile: HR = 0.98, IC95% 0.88-1.09) e sul rischio di ricovero per scompenso cardiaco (HR = 1, IC95% 0.83-1.20).

Lo studio EXAMINE (26) ha randomizzato 5380 pazienti con DM2 e un evento coronarico acuto negli ultimi 15-90 giorni ad alogliptin o placebo (in aggiunta alla terapia standard). Dopo 533 giorni, non c'era differenza attribuibile al farmaco per un end-point composito (morte complessiva, IMA non fatale, ictus non fatale, rivascolarizzazione urgente per angina instabile, ricovero per scompenso cardiaco: HR = 0.98, IC95% 0.86-1.12).

L'efficacia nel ridurre l'albuminuria appare confermata per linagliptin e sitagliptin, anche se in piccole casistiche (27,28).

Lo studio randomizzato controllato CARMELINA (29) ha valutato la sicurezza CV di linagliptin vs placebo in una popolazione di 6979 pazienti con DM2 in un follow-up medio di 2.2 anni.

I pazienti erano ad alto rischio CV (anamnesi positiva per coronaropatia, ictus o vasculopatia periferica) e renale (riduzione del filtrato glomerulare e/o albuminuria). In questa popolazione di diabetici ad alto rischio CV, linagliptin ha mostrato una non inferiorità rispetto al placebo relativamente all'end-point primario composito (morte per cause CV, IMA non fatale e ictus non fatale): HR 1.02, IC95% 0.89-1.17, p < 0.001 per la non inferiorità.

Lo studio CAROLINA (30) ha confrontato la sicurezza CV di linagliptin vs glimepiride in una popolazione di 6033 pazienti con DM2, seguiti per un periodo di 6.3 anni. Non si è osservata differenza tra i due gruppi di trattamento relativamente all'endpoint composito CV (morte per cause CV, IMA ed ictus non fatali): HR 0.98, IC95% 0.84-1.14, p < 0.001 per la non inferiorità).

Glitazonici

Con l'impiego di pioglitazone è stata dimostrata una riduzione del rischio di recidiva in pazienti con pregresso evento vascolare cerebrale (31,32). Si ricorda l'uso di questa molecola nei pazienti sottopeso o in stato catabolico.

Lo studio TOSCA ne ha confermato l'elevata durability e l'effetto neutro sulla patologia CV e sul rischio di tumore vescicale (33-35). È stato inoltre riportato un effetto favorevole del farmaco sull'evoluzione dell'epatopatia steatosica e della steatoepatite (36,37).

Sulfaniluree

È necessario ricordare che recenti studi (35) non hanno dimostrato per gliclazide e glimepiride incremento degli eventi avversi CV in confronto a pioglitazone. Inoltre, nell'ambito di questa classe, alcune segnalazioni evidenziano una maggiore durability della gliclazide, che avrebbe anche una minore incidenza di ipoglicemia rispetto alle altre sulfaniluree (38-40).

Insuline basali

Esistono formulazioni di analoghi biosimilari per glargine con pari efficacia e più basso costo.

In Italia è disponibile l'insulina degludec, caratterizzata da emivita e stabilità dei livelli plasmatici maggiore rispetto ad altre insuline basali (41).

Nel corso del congresso ADA 2018 sono stati presentati i dati dello studio BRIGHT (42), di confronto diretto randomizzato tra le due insuline basali glargine U 300 e degludec U 100 una volta al giorno in 929 adulti con DM2. Il controllo della glicemia è stato sovrapponibile: HbA1c con glargine U 300 -1.64% vs degludec -1.59% (differenza -0.05%, IC95% -0.15-0.05%). L'incidenza di ipoglicemie è stata inferiore con glargine U 300 vs degludec durante le prime 12 settimane di terapia (-23%, p < 0.05) e sovrapponibile nelle successive 12 settimane (43,44).

L'utilizzo delle insuline ad alta concentrazione appare preferibile nei soggetti che utilizzano una

dose di insulina più elevata (45-48).

Nessuna insulina ha dimostrato di ridurre il rischio di malattia CV, ma i dati suggeriscono che glargine U 100 e degludec non ne aumentano il rischio (49).

Associazioni precostituite GLP-1 analoghi e insuline basali

Nel 2018 sono state introdotte nel prontuario terapeutico italiano associazioni precostituite, a combinazione fissa in penna/siringa, tra GLP-1 analoghi e insuline basali, che consentono somministrazioni a posologie progressivamente variabili dei due ormoni:

- lixisenatide + glargine U 100: a partire da 10 U di glargine U 100/5 μg di lixisenatide, fino a un massimo di 60 U di glargine U 100/30 μg di lixisenatide. La dose iniziale consigliata è per il paziente naive per insulina 10 U/5 μg e per il paziente già in trattamento insulinico 20 U/10 μg:
- liraglutide/degludec: a partire da 10 U di degludec/0.36 mg di liraglutide, fino a un massimo di 50 U di degludec/1.8 mg di liraglutide. La dose iniziale consigliata è per il paziente in pregressa terapia con ipoglicemizzanti orali 10 U di degludec/0.36 mg di liraglutide e per i pazienti in pregresso trattamento con insulina o GLP-1 agonista di 16 U di degludec/0.6 mg di liraglutide.

Entrambi i composti sono indicati in associazione a metformina in caso di fallimento della terapia con sola metformina e/o con altri ipoglicemizzanti orali, oppure in caso di fallimento con insulina basale o con GLP-1 agonista. L'indicazione terapeutica autorizzata è:

- per lixisenatide + glargine U 100: "in associazione a metformina, per il trattamento degli adulti affetti da diabete mellito di tipo 2, per migliorare il controllo glicemico quando questo non sia ottenuto con metformina da sola o in associazione con altri ipoglicemizzanti orali o con insulina basale";
- per liraglutide/degludec: "per il trattamento di adulti affetti da diabete mellito di tipo 2, per migliorare il controllo glicemico in associazione con medicinali ipoglicemizzanti orali, quando questi in mono-terapia o in associazione con agonisti del recettore del GLP-1 o con insulina basale non permettano un controllo glicemico adeguato".

I vantaggi dell'utilizzo delle due combinazioni precostituite sono (50): miglior controllo glicemico e minori effetti collaterali rispetto ai due farmaci usati da soli (minor aumento di peso indotto da insulina, minori effetti gastro-intestinali indotti dal GLP-1 analogo, minori ipoglicemie).

Insuline: analoghi rapidi e ultrarapidi

Si ricorda che in Italia è disponibile anche la formulazione Lispro U 200.

Nel 2018 è stata introdotta nel prontuario terapeutico italiano la nuova insulina analogo ultrarapido aspart fast-acting, integrata con vitamina B3 (che rende il suo assorbimento iniziale più rapido) e L-arginina (che ne stabilizza la formulazione). Poiché aspart fast-acting determina una comparsa in circolo più veloce – 4 vs 9 minuti – della progenitrice aspart ad azione rapida, è più flessibile nei tempi di somministrazione, da 2 minuti prima del pasto sino a 20 minuti dopo. Aspart fast-acting si è dimostrata più efficace rispetto all'insulina aspart nel ridurre la glicemia post-prandiale a un'ora. Meno costantemente è riportata la riduzione dei livelli di HbA1c, senza aumentato rischio di episodi di ipoglicemia (51,52).

- 1. Holman RR, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008, 359: 1577–89.
- 2. Potts JE. The effect of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on weight loss in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis. PLoS One 2015, 10: e0126769.
- 3. Marso SP, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016, 375: 311-22.
- 4. Mann JFE, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017, 377: 839-48
- 5. Pfeffer MA, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. N Engl J Med 2015, 373: 2247-57.
- 6. Holman RR, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017, 377: 1228-39.
- 7. Gerstein HC, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019, 394: 121-30.
- 8. Marso SP, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2016, 375: 1834-44.
- 9. Simó R, et al. GLP-1R as a target for the treatment of diabetic retinopathy: friend or foe? Diabetes 2017, 66: 1453-60.
- 10. Husain M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2019, 381: 341-51
- 11. Neal B, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017, 377: 644-57.
- 12. Zinman B, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015, 373: 2117-28.
- 13. Wanner C, e al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016, 375: 323-34.
- 14. Kosiborod M, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose

- Cotransporter-2 Inhibitors). Circulation 2017, 136: 249-59.
- 15. Birkeland KI, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucoselowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2017, 5: 709-17.
- 16. Wiviott SD, e al, DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2019, 380: 347-57.
- 17. Patorno E, et al. Empagliflozin and the risk of heart failure hospitalization in routine clinical care: a first analysis from the Empagliflozin Comparative Effectiveness and Safety (EMPRISE) study. Circulation 2019, 139: 2822-30
- 18. McMurray JJV, et al; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2019, 381: 1995-2008.
- 19. Jabbour SA, et al. Safety and efficacy of exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: 52-week results of the DURATION-8 randomized controlled trial. Diabetes Care 2018, 41: 2136-46.
- 20. Ludvik B, et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebocontrolled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2018, 5: 370-81.
- 21. Niessner A, et al. Non-insulin antidiabetic pharmacotherapy in patients with established cardiovascular disease: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. Eur Heart J 2018, 39: 2274–81.
- 22. Scirica BM, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013, 369: 1317–26.
- 23. Toh S, et al. Risk for hospitalized heart failure among new users of saxagliptin, sitagliptin, and other antihyperglycemic drugs: a retrospective cohort study. Ann Intern Med 2016, 164: 705-14.
- 24. Kim YG, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. Circ Heart Fail 2017, 10: e003957.
- 25. Green JB, et al; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015, 373: 232-42.
- 26. Zannad F, et al; EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet 2015, 385: 2067-76.

- 27. Groop PH, et al. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. Diabetes Care 2013, 36: 3460-8.
- 28. Mori H, et al. Sitagliptin improves albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Investig 2014, 5: 313-9.
- 29. Rosenstock J, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk. The Carmelina Randomised Clinical Trial. JAMA 2019, 321: 69-79.
- 30. Rosenstock J, et al. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the Caroline randomised clinical trial. JAMA 2019, 322: 1155-66
- 31. Kernan WN, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2016, 374: 1321-31.
- 32. Lee M, et al. Pioglitazone for secondary stroke prevention: a systematic review and meta-analysis. Stroke 2017, 48: 388-93.
- 33. Liao HW, et al. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, prediabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2017, 7: e013927.
- 34. Erdmann E, et al. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. J Am Coll Cardiol 2007, 49: 1772-80.
- 35. Vaccaro O, et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2017, 5: 887-97.
- 36. Cusi K, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. Ann Int Med 2016, 165: 305-15.
- 37. Musso G, et al. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. JAMA Intern Med 2017, 177: 633-40.
- 38. Harrower AD. Comparison of efficacy, secondary failure rate, and complications of sulfonylureas. J Diab Compl 1994, 8: 201-3.
- 39. Satoh J. Secondary sulfonylurea failure: comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide. Diabetes Res Clin Pract 2005, 70: 291–7.
- 40. Roglic G, et al. Medicines for treatment intensification in type 2 diabetes and type of insulin in type 1 and type 2 diabetes in low-resource settings: synopsis of the World Health Organization guidelines on second- and third-

- line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in Nonpregnant Adults With Diabetes Mellitus. Ann Intern Med 2018, DOI:10.7326/M18-1149.
- 41. Garber AJ, et al. Insulin degludec, an ultra-long acting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet 2012, 379: 1498-507.
- 42. Rosenstock J, et al. More similarities than differences testing insulin glargine 300 Units/mL versus insulin degludec 100 units/mL in insulinnaive type 2 diabetes: the randomized head-to-head BRIGHT trial. Diabetes Care 2018, 41: 2147-2154.
- 43. Sullivan SD, et al. Clinical outcomes in real-world patients with type 2 diabetes switching from first- to second-generation basal insulin analogues: Comparative effectiveness of insulin glargine 300 units/mL and insulin degludec in the DELIVER D+ cohort study. Diabetes Obes Metab 2018, 20: 2148-58.
- 44. Roussel R, et al. Clinical perspectives from the BEGIN and EDITION programmes: Trial-level meta-analyses outcomes with either degludec or glargine 300 U/mL vs glargine 100 U/mL in T2DM. Diabetes Metab 2018, doi: 10.1016/j.diabet.2018.02.002.
- 45. Davis MJ, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2018, DOI: 10.1007/s00125-018-4729-5.
- 46. Twigg SM, et al. Association of patient profile with glycemic control and hypoglycemia with insulin glargine 300 U/mL in type 2 diabetes: a post hoc patient-level meta-analysis. Diabetes Ther 2018, doi: 10.1007/s13300-018-0498-x.
- 47. Ritzel R, et al. Better glycaemic control and less hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL vs glargine 100 U/mL: 1-year patient-level meta-analysis of the EDITION clinical studies in people with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2018, 20: 541-8.
- 48. Bolli GB, et al; EDITION 3 study investigators. Glycaemic control and hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL versus insulin glargine100 U/mL in insulin-naïve people with type 2 diabetes: 12-month results from the EDITION 3 trial. Diabetes Metab 2017, 43: 351-8.
- 49. Ritzel R, et al. A randomized controlled trial comparing efficacy and safety of insulin glargine 300 Units/mL versus 100 Units/mL in older people with type 2 diabetes: results from the SENIOR Study. Diabetes Care 2018, 41: 1672-80.
- 50. Inman TR, et al. The role of basal insulin and GLP-1 receptor agonist combination products in the management of type 2 diabetes. Ther Adv

- Endocrinol Metab 2018, 9: 151–5.
- 51. Heise T, et al. Faster-acting insulin aspart: earlier onset of appearance and greater early pharmacokinetic and pharmacodynamic effect than insulin aspart. Diabetes Obes Metab 2015, 17: 682-8.
- 52. Davis A, et al. Faster insulin aspart: a new bolus option for diabetes mellitus. Clin Pharmacokinet 2018, doi: 10.1007/s40262-018-0696-8.

SCELTA DEL FARMACO DA ASSOCIARE A METFORMINA

Nelle LG ADA-EASD (1) è preferita l'aggiunta graduale dei farmaci ipoglicemizzanti rispetto all'inizio combinato di metformina con altro ipoglicemizzante. Secondo le LG ADA-EASD (1), la scelta deve essere effettuata, indipendentemente dai valori di HbA1c, sulla base di:

- preferenze del paziente;
- comorbilità, con particolare riguardo alla patologia CV aterosclerotica, allo scompenso cardiaco e alla malattia renale cronica;
- rischio di effetti avversi, in particolare ipoglicemia e incremento ponderale;
- sicurezza, tollerabilità, costi.

Patologia CV aterosclerotica

Nei pazienti con DM2 e patologia CV conclamata le LG ADA-EASD (1) raccomandano l'introduzione preferenziale di GLP-1 RA con dimostrati benefici CV. Inoltre, viene aggiunto il concetto di indicatore di alto rischio CV (e non solo di malattia conclamata) come fattore che indirizza la scelta verso questa terapia: età ≥ 55 aa + ipertrofia ventricolare sinistra o stenosi > 50% coronarica, carotidea o delle arterie periferiche. Se la funzione renale è conservata, possono essere impiegati, anche in combinazione, gli SGLT-2 in.

Diabete e insufficienza renale

AACE raccomanda, nei pazienti diabetici con IRC, SGLT-2-in o GLP-1 RA come farmaci di prima scelta, indipendentemente dal controllo glicemico e nei pazienti con IRC stadio 3 (eGFR 30-60 mL/min/1.73 m²) l'utilizzo di canagliflozin per l'efficacia dimostrata (2).

Anche ADA-EASD 2020 (1), al fine di ridurre la progressione della malattia renale, raccomandano l'utilizzo degli SGLT-2-in o GLP-1 RA nei pazienti con eGFR compreso fra 30 e 60 mL/min/1.73 m² (con o senza malattia CV) o con micro- e particolarmente macro-albuminuria, ma in aggiunta alla metformina. (se non ci sono controindicazioni o intolleranza).

Per quanto riguarda gli SGLT-2-in, la scheda tecnica italiana indica di iniziare la terapia nei pazienti con eGFR > 60 mL/min/1.73 m² e continuarla fino a 45 mL/min/1.73 m², livello sotto il quale è indicata la sospensione. Per empagliflozin e canagliflozin è raccomandata la riduzione della dose se eGFR < 60 mL/min/1.73 m².

I GLP-1 RA possono invece essere utilizzati fino a eGFR di 15 mL/min/1.73m² e non richiedono

aggiustamento della dose, ad eccezione di exenatide e lixenatide, che possono essere utilizzate fino a 30 mL/min/1.73 m².

In Italia nei pazienti con eGFR < 45mL/min/1.73m² possiamo utilizzare solo i GLP-1 RA come farmaci nefro-protettivi (nonostante l'efficacia sulla progressione del danno renale sia minore di quella degli SGLT-2-in).

Scompenso cardiaco

Nei pazienti con DM2 e scompenso cardiaco (FE < 45%) e/o IRC (eGFR 30-60 mL/min/1.73m² o rapporto albuminuria/creatininuria > 30 e soprattutto > 300) le LG ADA-EASD (1) indicano una preferenza per gli SGLT-2-in, supportati da evidenze sulla riduzione della mortalità e dell'ospedalizzazione per scompenso cardiaco e/o della progressione del danno renale. In caso di intolleranza o controindicazione agli SGLT-2-in, suggeriscono di optare per un GLP-1 RA con provati benefici CV.

Calo ponderale

Nei pazienti con DM2, non a target glicemico con sola metformina, se l'obiettivo prioritario è promuovere il calo ponderale, le LG ADA-EASD (1) suggeriscono l'introduzione di SGLT-2-in e/o GLP-1 RA

Alto rischio di ipoglicemia

Nei pazienti con DM2 non a target glicemico con metformina ma ad alto rischio ipoglicemico, le LG ADA-EASD (1) suggeriscono l'introduzione di SGLT-2-in o GLP-1 RA o DPP-4-in o TZD, farmaci caratterizzati da basso rischio di ipoglicemie.

L'indicazione a iniziare la terapia farmacologica secondo l'algoritmo AACE basato sul compenso metabolico del paziente (HbA1c) è del tutto condivisibile sul piano evidence-based. L'ente regolatorio AIFA, tuttavia, condiziona al momento in maniera significativa la rimborsabilità di alcune classi di farmaci (cfr appendice). Queste restrizioni riguardano sia l'utilizzo di alcuni farmaci in monoterapia, sia l'utilizzo in combinazione. Ad esempio in Italia:

- è possibile iniziare la terapia con DPP-4 inibitori in monoterapia solo in caso di insufficienza renale (con posologia variabile secondo molecola ed eGFR); nei pazienti fragili la soglia di prescrivibilità è ridotta a un valore di HbA1c pari a 7%;
- è possibile iniziare la terapia con inibitori SGLT-2 in monoterapia solo in caso di intolleranza a metformina;
- non è rimborsabile l'associazione fra terapia insulinica multi-iniettiva e GLP-1 agonisti.
- 1. Davis MJ, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2018, DOI:

- 10.1007/s00125-018-4729-5.
- 2. Perkovic V, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2019, 380: 2295-306.

Ruolo del CGM

L'HbA1c ha un ruolo ben definito come marcatore dell'esposizione glicemica complessiva e i suoi livelli si correlano con le complicanze a lungo termine del diabete, ma non è molto utile per dare raccomandazioni specifiche per la scelta del farmaco ipoglicemizzante nel singolo paziente con DM2. L'accuratezza con cui l'HbA1c riflette la glicemia varia in relazione all'etnia e alla presenza di comorbilità multiple. Il livello di HbA1c non ha grande utilità per far capire al paziente i meccanismi del suo diabete, l'impatto delle misure sullo stile di vita sul controllo glicemico o la risposta alle scelte terapeutiche. I pazienti potrebbero essere restii a cambiare terapia se non sono in grado di capire adeguatamente l'impatto della novità sull'andamento glicemico on riescono a eseguire l'SMBG con una frequenza adeguata. Il CGM aiuta a comprendere tutto questo, il che può migliorare l'aderenza. Questo è il motivo per cui il CGM è preferibile al SMGB.

Sono stati compiuti significativi progressi nell'accuratezza e disponibilità dei dispositivi per CGM. Con il progressivo aumento del loro utilizzo, sia da parte dei medici che dei pazienti, c'è tata un'evoluzione del loro ruolo nel processo decisionale terapeutico. Anche se sono stati pubblicati pochi studi controllati sull'utilizzo del CGM nel DM2, l'attuale consenso suggerisce di considerare l'impiego del CGM professionale (cioè quello di proprietà del clinico) nei pazienti che non hanno ancora raggiunto l'obiettivo glicemico dopo 3 mesi di terapia iniziale e in quelli che necessitano di terapia a rischio di ipoglicemia (SFU, glinidi, insulina). La frequenza di utilizzo dipenderà dalla stabilità delle terapie. L'uso del CGM personale (di proprietà del paziente) deve essere preso in considerazione nei pazienti in terapia insulinica intensiva (3-4 iniezioni/die o micro-infusore), in quelli con incapacità di avvertire l'ipoglicemia, o con ipoglicemie recidivanti. Questi dispositivi possono essere usati a intermittenza nei pazienti stabilizzati, ma la maggior parte di quelli che rispondono a questi criteri di selezione finirà per utilizzarli in modo continuativo.

All'aumentare dell'esperienza con il CGM nel DM2, prevediamo che l'utilizzo sia dei dispositivi professionali che di quelli personali diventerà più frequente, fino a sostituire il SMBG.

<u>RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA</u> <u>SUL MONITORAGGIO GLICEMICO</u>

La frequenza dei controlli con cui effettuare il SMBG dovrebbe essere maggiore nei soggetti insulino-trattati e in gravidanza, minore nei soggetti trattati con euglicemizzanti orali che possono causare ipoglicemia, e minima nei soggetti trattati con farmaci che non possono causare ipoglicemia grave o con sola dieta.

La misurazione della glicemia post-prandiale, da effettuarsi a 2 ore dall'inizio del pasto, è necessaria per la valutazione e il raggiungimento dell'obiettivo glicemico post-prandiale.

Affinché il SMBG sia efficace nel determinare un miglioramento del controllo glicemico, è necessario che sia inserito in un programma di educazione terapeutica strutturata, implementato da un team diabetologico che scelga lo strumento più adeguato, con l'utilizzo di glucometri validati (EN ISO 15197:2015), in relazione alle caratteristiche del paziente e del suo quadro clinico.

Nonostante l'SMBG sia indispensabile per l'ottimizzazione del trattamento nei soggetti in terapia insulinica o non insulinica a rischio di ipoglicemia, i limiti di rimborsabilità (variabili da Regione a Regione) possono determinarne un sotto-utilizzo.

Il monitoraggio continuo in tempo reale (RT-CGM) deve essere considerato nel DMI (bambini, adulti, donne in programmazione di o in corso di gravidanza), allo scopo di ottenere, con un utilizzo continuativo:

- riduzione della variabilità glicemica, dell'HbA1c e del tempo trascorso in ipoglicemia;
- miglioramento della qualità di vita;
- miglioramento dell'esito neonatale nelle donne gravide.

Il RT-CGM mostra benefici in soggetti selezionati con DM2, in trattamento insulinico, nei quali sia necessario ottimizzare la terapia.

Il Flash Glucose Monitoring (FGM) rappresenta un'alternativa nei soggetti in terapia insulinica in cui sia necessario intensificare la frequenza del monitoraggio, in cui la presenza di allarmi potrebbe condizionare la compliance.

RT-CGM e FGM dovrebbero essere prescritti solo a persone fortemente motivate e ben addestrate (utilizzo, interpretazione e azioni correttive).

L'impiego retrospettivo o diagnostico dei dati forniti dal CGM può essere utile per valutare:

- alterazioni glucidiche di natura da determinare (ipoglicemie spontanee);
- l'andamento del profilo glicemico nei soggetti insulino-trattati e decidere le opportune correzioni al trattamento.

L'utilizzo del CGM in Italia è fortemente influenzato dalla rimborsabilità: sebbene vi siano ampie differenze tra i vari Sistemi Sanitari Regionali, in generale si può dire che i sistemi RT-CGM sono rimborsabili soprattutto nel caso in cui vi sia un contemporaneo utilizzo della CSII, mentre il FGM viene sempre rimborsato in sostituzione/complemento al SMBG nei soggetti con DM1 con HbA1c non a target, ipoglicemie inavvertite, elevato consumo di strisce per il SMBG.

1. Ministero della Salute. Piano sulla Malattia

Diabetica.

http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazio ni_1885_allegato.pdf.

- 2. Mannucci E, et al. Effects of structured versus unstructured self-monitoring of blood glucose on glucose control in patients with non-insulintreated type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Diabetes Sci Technol 2018, 12: 183-9.
- 3. ADA. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes-2019. Diabetes Care 2020, 43 suppl 1: S66-76.
- 4. Gasparre A & Commissione Farmaci AME. La rimborsabilità del sistema free style libre: stato dell'arte. AME News Farmaci 18/2017.
- 5. Danne T, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. Diabetes Care

- 2017, 40: 1631-40.
- 6. Feig DS, et al. CONCEPTT Collaborative Group. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. Lancet 2017, 390: 2347-59.
- 7. Adolfsson P, et al. Selecting the appropriate continuous glucose monitoring system a practical approach. Eur Endocrinol 2018, 14: 24-9.
- 8. Hall H, et al. Glucotypes reveal new patterns of glucose dysregulation. PLoS Biol 2018, 16: e2005143.

APPENDICE

FARMACI ANTI-DIABETICI IN ITALIA: PRESCRIVIBILITÀ E RIMBORSABILITÀ (aggiornato al 18 febbraio 2020)

Tabella A1 Farmaci anti-diabetici prescrivibili senza restrizioni normative						
Categoria Molecola Classe						
Biguanidi	Metformina	A	RR			
	Gliclazide	A	RR			
	Glimepiride	A	RR			
Sulfaniluree	Glibenclamide	A	RR			
	Gliquidone	A	RR			
	Glipizide	A	RR			
Glinidi	Repaglinide	A	RR			
Inibitori α-glicosidasi	Acarbosio	A	RR			
Glitazoni	Pioglitazone	A	RR			
	Aspart (Novorapid)	A	RR			
	Faster aspart (Fiasp)	A	RR			
Analoghi insulinici rapidi e ultrarapidi	Glulisina (Apidra)	A	RR			
	Lispro (Humalog, Insulina Lispro Sanofi)	A	RR			
	Lispro 200 (Humalog 200 *kwikpen)	A	RR			
	Aspart + Aspart-protamina (Novomix)	A	RR			
Analoghi insulinici miscele	Lispro-protamina (Humalog*kwikpen)	A	RR			
	Lispro + Lispro-protamina (Humalog Mix)	A	RR			
	Detemir (<i>Levemir</i>)	A	RR			
Analoghi insulinici lenti	Glargine 100 (Abasaglar-Lantus)	A	RR			
	Glargine 300 (<i>Toujeo</i>)	A	RR			

L'AIFA ha posizionato i farmaci di ultima generazione per la cura del diabete nella classe di rimborsabilità A, ma con prescrizione soggetta a diagnosi e piano terapeutico (PT) da parte di un centro specialistico. La compilazione del PT ha l'obiettivo primario di garantire da parte delle agenzie regolatorie il monitoraggio della prescrizione per determinarne l'appropriatezza d'uso, il profilo di efficacia, la tollerabilità e la sicurezza nella normale pratica clinica. Si ricorda che il PT in formato cartaceo è da compilarsi ai fini della rimborsabilità da parte del medico operante nei Centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano. Per ogni prima prescrizione sarà da compilarsi una scheda di raccolta dei dati anagrafici, clinici e di laboratorio. A ogni rinnovo del piano, il diabetologo deve compilare schede di follow-up, segnalando dati clinici relativi all'efficacia della terapia, a eventuali reazioni avverse ed eventi di altra natura.

Tabella A2				
Farmaci anti-diabetici per	a cui rimborsabilità è prescritto il piano terapeutico			
Categoria	Molecola			
	Alogliptin (Vipidia)			
	Linagliptin (Trajenta)			
Inibitori DPP-IV	Saxagliptin (Onglyza)			
	Sitagliptin (Januvia-Tesavel, Xelevia)			
	Vildagliptin (Galvus)			
	Albiglutide (Eperzan)			
	Dulaglutide (Trulicity)			
	Exenatide (<i>Byetta</i>)			
Analoghi GLP-1	Exenatide rilascio prolungato (Bydureon)			
	Liraglutide (Victoza)			
	Lixisenatide (<i>Lyxumia</i>)			
	Semaglutide (Ozempic)			
	Canagliflozin (Invokana)			
Inibitori SGLT-2	Dapagliflozin (Forxiga)			
	Empagliflozin (Jardiance)			
Analoghi insulinici lenti	Degludec (Tresiba)			
Combinazione di insulina basale e GLP-1 RA	Degludec + Liraglutide (Xultophy)			
Comomazione di insuma basale e GLP-1 KA	Glargine + Lixisenatide (Suliqua)			

Validità temporale del PT

 Agonisti GLP-1: dodici mesi; durante tale periodo la continuità di prescrizione può quindi essere affidata al Medico di Medicina Generale. Qualora il valore di HbA1c dopo sei mesi di terapia non rientrasse nei limiti inizialmente indicati dallo specialista redattore del PT, oppure siano sopraggiunte controindicazioni o intolleranza alla terapia prescritta, la rivalutazione della stessa da parte dello specialista dovrà essere anticipata rispetto al limite dei dodici mesi.

- Inibitori DPP-IV: dodici mesi.
- Inibitori SGLT-2: 6 mesi.
- Insulina degludec: 12 mesi.

Indicazioni e rimborsabilità farmaci anti-diabetici in monoterapia e in associazione

L'AIFA, con apposite determine sui singoli farmaci pubblicate sulla GU, stabilisce e aggiorna le indicazioni e le associazioni con altri farmaci per le quali viene concessa la rimborsabilità del farmaco a carico del SSN. Tali indicazioni di rimborsabilità riguardano il SSN italiano e non coincidono necessariamente con le indicazioni e le possibili associazioni riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto approvate dall'EMA.

Inibitori DPP-IV

Prima prescrizione in paziente adulto con diabete di tipo 2 nelle seguenti condizioni:

- 1. fallimento terapeutico, definito da livelli di HbA1c ≥ 7.5% (58 mmol/mol), alla dose massima tollerata della terapia ipoglicemizzante corrente e dopo adeguata e documentata modifica dello stile di vita (dieta e attività fisica);
- HbA1c ≤ 8.5% (69 mmol/mol), cioè un livello dal quale sia ragionevole raggiungere il target desiderato con l'aggiunta del nuovo farmaco, considerata la riduzione media di HbA1c con i farmaci attivi sul sistema delle incretine (circa ≤ 1%);
- 3. rischio di ipoglicemie severe o comunque condizionanti le attività quotidiane, che sconsigli l'utilizzo di altre classi di ipoglicemizzanti. Conseguentemente, la rimborsabilità dell'associazione con sulfoniluree è limitata esclusivamente ai casi di controindicazione o intolleranza alla metformina.

Poiché in determinati pazienti può essere consigliabile un target glicemico meno stringente, il livello di HbA1c di cui al punto 2 può estendersi al 9% (75 mmol/mol) nel caso in cui sussistano uno o più elementi di fragilità: età > 75 anni, insufficienza renale cronica di grado severo (GFR < 30 mL/min) e/o complicanze e/o patologie concomitanti che riducano l'attesa di vita.

Per la **prosecuzione** della terapia considerare il punto 2.

Limitazioni alle indicazioni terapeutiche:

- la prescrizione in monoterapia di sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin è rimborsata limitatamente ai pazienti con insufficienza renale cronica a partire dal grado moderato-severo (in questo caso il limite inferiore per la rimborsabilità è fissato a HbA1c ≥ 7% 53 mmol/mol);
- la rimborsabilità in associazione a insulina è limitata ai casi indicati nel PT e alla sola insulina basale.

Agonisti GLP-1

L'AIFA con la Determina 10 ottobre 2019, pubblicata sulla G.U. n. 249 del 23.10.2019, ha nuovamente aggiornato il Piano Terapeutico AIFA per la prescrizione a carico del SSN dei medicinali a base di agonisti GLP-1R nel diabete di tipo 2, che sostituisce quello pubblicato nel mese di giugno 2019.

Prima prescrizione in paziente adulto con diabete di tipo 2 nelle seguenti condizioni:

- 1. senza pregresso evento cardio-vascolare (CV) con HbA1c \geq 7% (53 mmol/mol);
- 2. senza vincolo di HbA1c per pregresso evento CV o per elevato rischio CV valutato mediante le carte italiane del rischio CV e corrispondente alla probabilità di un evento CV nei successivi 10 anni > 20%.

Inibitori SGLT-2

Rimborsabili nel paziente adulto con diabete di tipo 2 nelle seguenti condizioni:

- 1. monoterapia se metformina controindicata e/o non tollerata;
- 2. in associazione a metformina.
- 3. in associazione a terapia insulinica con o senza metformina.

Le recenti novità introdotte in tema di rimborsabilità nella classe degli SGLT2i riguardano le ultime associazione precostituite saxagliptin + dapagliflozin e empagliflozin + linagliptin, entrambe prescrivibili con PT in triplice (metformina o insulina) o quadruplice terapia (metformina e insulina).

Insulina degludec e combinazioni fisse insulina basale/GLP1Ra

Insulina basale **degludec** è rimborsata dal SSN (scheda PT) nel paziente con diabete di tipo 1 e con diabete di tipo 2 nelle seguenti condizioni:

- 1. in associazione a insulina rapida o altri ipoglicemizzanti per cui è rimborsata l'associazione con un'insulina basale;
- 2. in associazione precostituita con liraglutide (IDegLira) se inadeguatamente controllati dalla precedente linea di terapia con l'insulina basale e altri ipoglicemizzanti diversi dall'insulina.

La rimborsabilità a carico del SSN per **IGlarLixi** (combinazione precostituita di insulina glargine e lixisenatide) è limitata ai pazienti inadeguatamente controllati da precedente linea di terapia con insulina basale e altri ipoglicemizzanti orali.

Riassumendo

I regimi di rimborsabilità hanno subito negli anni diverse modifiche e la situazione risulta al momento ancora in continua evoluzione, pertanto si consiglia di controllare periodicamente l'aggiornamento.

- Per gli inibitori DPP-IV: la rimborsabilità è soggetta a limiti di HbA1c e di associazione farmacologica.
- Per gli agonisti GLP-1: la rimborsabilità è soggetta a limiti di HbA1c (solo in prevenzione CV primaria) e di associazione farmacologica.

Per gli inibitori SGLT-2: la rimborsabilità è soggetta a limiti di associazione farmacologica.

Tabella A3						
Modalità prescrittive e rimborsabilità delle singole associazioni precostituite di farmaci anti-diabetici						
Combinazione	Classe	Ricetta	Note limitative			
Metformina + glibenclamide	A	RR	Nessuna			
Metformina + pioglitazone (Competact, Glubrava)	A	RR	Nessuna			
Metformina + alogliptin (<i>Vipdomet</i>)	A	RRL	Piano terapeutico			
Metformina + linagliptin (Jentadueto)	A	RRL	Piano terapeutico			
Metformina + saxagliptin (Komboglyze)	A	RRL	Piano terapeutico			
Metformina + sitagliptin (<i>Efficib-Janumet-Velmetia-Xelevia</i>)	A	RRL	Piano terapeutico			
Metformina + vildagliptin (Eucreas)	A	RRL	Piano terapeutico			
Pioglitazone + alogliptin (<i>Incresync</i>)	A	RRL	Piano terapeutico			
Metformina + canagliflozin (Vokanamet)	A	RRL	Piano terapeutico			
Metformina + dapagliflozin (Xigduo)	A	RRL	Piano terapeutico			
Metformina + empagliflozin (Sinjardy)	A	RRL	Piano terapeutico			
Dapagliflozin + saxagliptin (<i>Qtern</i>)	A	RRL	Piano terapeutico			
Empagliflozin + linagliptin (Glixambi)	A	RRL	Piano terapeutico			
Insulina degludec + liraglutide (<i>Xultophy</i>)*	A	RRL	Piano terapeutico			
Insulina glargine + lixisenatide (Suliqua)*	A	RRL	Piano terapeutico			

^{*}Rimborsabilità: in soggetti inadeguatamente controllati con altra insulina basale e altri ipoglicemizzanti diversi dall'insulina; non sono rimborsabili in soggetti naive al trattamento, o con regimi insulinici multi-iniettivi, o in trattamento con SGLT-2 in.

	Tabella A4 Prescrivibilità e rimborsabilità delle associazioni di farmaci anti-diabetici in Italia						
	Prescrivibilità e	rimborsabilita delle associ	Associazione terapeutica				
Categoria	Molecola	Posologia	Duplice	Triplice			
	Sitagliptin	25 mg/die 50 mg/die 100 mg/die	Metformina Pioglitazone Sulfanilurea Insulina basale	Metformina e pioglitazone Metformina e sulfanilurea Metformina e insulina basale			
	Sitagliptin + metformina	50/850 mg x 2/die 50/1000 mg x 2/die		Pioglitazone Sulfanilurea Insulina basale			
	Vildagliptin	50 mg/die 50 mg x 2/die	Metformina Pioglitazone Sulfanilurea Insulina basale	Metformina e sulfanilurea Metformina e insulina basale			
Inibitori	Vildagliptin + metformina	50/850 mg x 2/die 50/1000 mg x 2/die		Sulfanilurea Insulina basale			
DPP-IV	Saxagliptin	2.5 mg/die 5 mg/die	Metformina Pioglitazone Sulfanilurea Insulina basale	Metformina e sulfanilurea Metformina e insulina basale			
	Saxagliptin + metformina	2.5/850 mg x 2/die 2.5/1000 mg x 2/die		Sulfanilurea Insulina basale			
	Linagliptin			Metformina e sulfanilurea Metformina e insulina basale			
	Linagliptin + metformina	2.5/850 mg x 2/die 2.5/1000 mg x 2/die		Sulfanilurea Insulina basale			
	Alogliptin	6.25 mg/die 12.5 mg/die	Metformina Pioglitazone	Metformina e pioglitazone Metformina e insulina basale			

		25 mg/die	Sulfanilurea Insulina basale	
	Alogliptin + metformina	12.5/850 mg x 2/die 12.5/1000 mg x 2/die	mounna outsure	Pioglitazone e insulina basale
	Alogliptin + pioglitazone	12.5/30 mg/die 12.5/45 mg/die 25/30 mg/die 25/45 mg/die		Metformina
	Exenatide	1° prescrizione: 5 μg x 2/die per 1 mese, poi 10 μg x 2/die Prosecuzione: 10 μg x 2/die	Metformina Sulfanilurea Pioglitazone	Metformina e sulfanilurea Metformina e pioglitazone Metformina e insulina basale Metformina e dapagliflozin
	Exenatide rilascio prolungato	2 mg/settimana	Metformina Sulfanilurea Pioglitazone Dapagliflozin Insulina basale	Metformina e sulfanilurea Metformina e pioglitazone Metformina e insulina basale Metformina e dapagliflozin
	Lixisenatide	1° prescrizione: 10 μg/die per 14 giorni, poi 20 μg/die Prosecuzione: 20 μg/die	Metformina Sulfanilurea Pioglitazone Insulina basale	Metformina e sulfanilurea Metformina e pioglitazone Metformina e insulina basale
Analoghi GLP-1	Liraglutide	Penne pre-riempite 6 mg/mL (posologia variabile da 0.6 a 1.8 mg/die, secondo risposta clinica)	Metformina Sulfanilurea Pioglitazone Insulina basale	Metformina e pioglitazone Metformina e sulfanilurea Metformina e insulina basale
	Dulaglutide	Penne pre-riempite 0.75 -1.5 mg/settimana	Metformina Sulfanilurea Pioglitazone Insulina basale	Metformina e sulfanilurea Metformina e pioglitazone Metformina e insulina basale
	Albiglutide	30 mg/settimana 50 mg/settimana	Metformina Sulfanilurea Pioglitazone	Metformina e sulfanilurea Metformina e pioglitazone
	Semaglutide	1° prescrizione: 0.25 mg/settimana per 4 settimane, poi 0.5 mg/settimana. Prosecuzione: 0.5 mg/settimana o 1 mg/settimana.	Metformina Sulfanilurea Pioglitazone Insulina basale	Metformina e sulfanilurea Metformina e pioglitazone Metformina e insulina basale
	Dapagliflozin	5 mg/die 10 mg/die	Metformina	Insulina e metformina
	Dapagliflozin + metformina	5/850 mg x 2/die 5/1000 mg x 2/die		Insulina
	Dapagliflozin + saxagliptin	10/5 mg		Metformina Sulfanilurea
	Canagliflozin	100 mg/die 300 mg/die	Metformina Insulina	Insulina e metformina
Inibitori SGLT-2	Canagliflozin + metformina	50/850 mg x 2/die 50/1000 mg x 2/die 150/850 mg x 2/die 150/1000 mg x 2/die		Insulina
	Empagliflozin	10 mg/die 25 mg/die	Metformina	Insulina e metformina
	Empagliflozin + metformina	5/850 mg x 2/die 5/1000 mg x 2/die 12.5/850 mg x 2/die 12.5/1000 mg x 2/die		Insulina
	Empagliflozin + linagliptin	10/5 mg 25/5 mg		Metformina Sulfanilurea

PRESCRIZIONE E DISPENSAZIONE DEI DISPOSITIVI PER DIABETICI IN ITALIA

Il controllo glicemico è una componente fondamentale e insostituibile di un appropriato percorso diagnosticoterapeutico per il trattamento del diabete.

La legge 115/87 sancisce il diritto di cura e l'assistenza alle persone con diabete e garantisce l'erogazione dei dispositivi necessari e più adatti per l'auto-controllo della glicemia.

La prescrizione di dispositivi per l'auto-controllo e l'auto-gestione a favore di soggetti affetti da diabete mellito deve avvenire in presenza e nel rispetto del Programma di Cura, effettuato da un diabetologo di un Servizio di diabetologia pubblico o accreditato su modello regionale (Piano di Auto-controllo). **Tale prescrizione può variare da Regione a Regione.** La scelta dei dispositivi, nell'ambito dei prodotti regolarmente in commercio per le rispettive finalità di impiego, compete al Diabetologo o altro clinico addetto alla stesura del Programma di Cura.

Il piano deve essere registrato direttamente dal Diabetologo sul sito della Regione e successivamente il materiale, prescritto secondo le modalità regionali, può essere ritirato presso le farmacie pubbliche e private della Regione di appartenenza e le farmacie, al momento dell'erogazione, accedendo al sito regionale, scalano, di volta in volta, il quantitativo previsto dal piano registrato, fino al raggiungimento del fabbisogno annuale prescritto dal diabetologo.

La validità del piano terapeutico viene indicata nel piano stesso dallo specialista che lo ha redatto, a decorrere dalla data in cui viene rilasciato, e può avere una durata massima di dodici mesi.

Ogni ulteriore consumo di materiale che esuli dal piano terapeutico individuale non sarà coperto dalla gratuità della fornitura, come previsto dall'art. 3 della L. 115/1987.

La quantità dei materiali di auto-controllo per gli strumenti di misurazione della glicemia (lancette e dispositivi pungi-dito, strisce reattive) indicata nel Piano individuale può essere modificata prima della scadenza, da un nuovo piano redatto dal prescrittore, sempre nei limiti previsti dalle "Linee Guida" Regionali.

Uso e periodicità dell'auto-controllo glicemico per ogni paziente variano in funzione della terapia in atto. I limiti massimi di dispositivi erogabili a carico del SSN sono determinati da ciascuna Regione sulla base delle caratteristiche di ogni paziente.

Glucometro

Il Programma di Cura deve riportato marca e modello del glucometro sul quale il paziente è stato addestrato.

Il paziente può ricevere a carico del SSR strisce per la misurazione della glicemia relative esclusivamente al glucometro indicato dal medico nel Programma di Cura.

Al fine di evitare scorte non utilizzate di dispositivi e conseguenti sprechi, la sostituzione di marca e modello del glucometro al paziente va effettuata solo se sussistono reali esigenze cliniche. È comunque fortemente raccomandato che la sostituzione avvenga dopo che il paziente abbia esaurito le strisce per la misurazione della

glicemia già in suo possesso, qualora queste non siano fruibili nel nuovo strumento. È fortemente raccomandato che in occasione delle visite ambulatoriali il paziente diabetico porti con sé il glucometro e/o il diario della glicemia correttamente compilato, affinché il diabetologo rivaluti il quantitativo di dispositivi effettivamente necessario.

Diabete non insulino-trattato

Sono dispensabili a carico del SSR i dispositivi riportati di seguito, sulla base del quantitativo indicato nel Programma di Cura:

- strisce reattive per la misurazione della glicemia capillare;
- apparecchi e lancette pungi-dito;
- aghi per iniettori a penna per somministrazione di incretine.

Diabete insulino-trattato

Sono dispensabili a carico del SSR i dispositivi riportati di seguito, sulla base del quantitativo indicato nel Programma di Cura:

- siringhe per la somministrazione ipodermica di insulina;
- aghi per iniettore di insulina a penna;
- strisce reattive per la misurazione della glicemia capillare;
- apparecchi e lancette pungi-dito;
- reattivi rapidi per la determinazione di glicosuria, chetonuria e chetonemia;
- iniettori di insulina a penna.

Diabete gestazionale non insulino-trattato

Il Programma di Cura deve essere redatto da un diabetologo. Sono dispensabili a carico del SSR i dispositivi riportati di seguito, sulla base del quantitativo riportato nel Programma di Cura:

strisce reattive per la misurazione della glicemia capillare; apparecchi e lancette pungi-dito;

reattivi rapidi per la determinazione della chetonuria.

Diabete gestazionale insulino-trattato

Vengono applicate le stesse disposizioni relative al diabete insulino-trattato.

I nuovi dispositivi di monitoraggio

In alcune Regioni possono essere prescritti i nuovi dispositivi di auto-monitoraggio della glicemia, che adottano il sistema FGM (Flash Glucose Monitor), erogabili a carico del SSR nelle seguenti categorie di pazienti:

- bambini/adolescenti dai 4 ai 17 anni;
- pazienti in terapia con micro-infusore;
- pazienti in terapia insulinica basal-bolus, che effettuano abitualmente 5 o più determinazioni di glicemia al giorno.

I suddetti dispositivi sono sistemi composti da un sensore mono-uso, che legge i livelli di glucosio nel liquido interstiziale, e da un lettore, che scansiona i dati registrati dal sensore e funge anche da glucometro. I sensori possono essere applicati sul braccio fino ad un massimo di 14 giorni, eliminando così il fastidio di molteplici punture d'ago quotidiane e favorendo una migliore aderenza alla terapia.

Pazienti diabetici non residenti

Per i pazienti diabetici domiciliati ma residenti fuori regione, è necessaria l'autorizzazione da parte dell'Azienda Sanitaria di residenza dell'assistito, prima di procedere alla dispensazione dei dispositivi per l'autogestione e l'auto-monitoraggio del diabete. Ai fini dell'autorizzazione, il paziente dovrà fare richiesta al Servizio Farmaceutico dell'Azienda Sanitaria di domicilio.

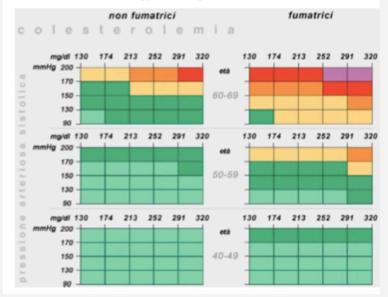
CARTE CUORE DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ PER IL CALCOLO DEL RISCHIO CV

donne diabetiche

rischio cardiovascolare a 10 anni

Come utilizzare la carta

- · Posizionarsi nella zona fumatore / non fumatore.
- · Identificare il decennio di età.
- Collocarsi sul livello corrispondente a pressione arteriosa sistolica e colesterolemia.
- · Identificato il colore, leggere nella legenda a fianco il livello di rischio.

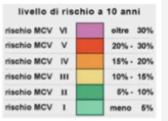


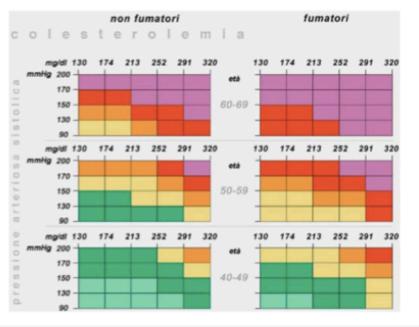
uomini diabetici

rischio cardiovascolare a 10 anni

Come utilizzare la carta

- Posizionarsi nella zona fumatore / non fumatore.
- · Identificare il decennio di età.
- Collocarsi sul livello corrispondente a pressione arteriosa sistolica e colesterolemia.
 rischio MCV III rischio MCV III
- Identificato il colore, leggere nella legenda a fianco il livello di rischio.





CONFLITTI DI INTERESSE

Presidente della Task Force

Dr. Alan J. Garber: riferisce di non avere potenziali conflitti di interesse.

Membri della Task Force

- **Dr. Martin Julian Abrahamson:** consulente per Novo Nordisk.
- **Dr. Joshua I. Barzilay:** riferisce di non avere potenziali conflitti di interesse.
- **Dr. Lawrence Blonde:** consulente per AstraZeneca, Gilead Sciences Inc, Merck, Janssen Pharmaceuticals, Novo Nordisk, Sanofi; oratore per Sanofi, Janssen Pharmaceuticals, Novo Nordisk; sostegno alla ricerca da Novo Nordisk, Sanofi.
- **Dr. Michael A. Bush:** consulente e/o oratore per Eli Lilly, Novo Nordisk, AstraZeneca, Janssen.
- **Dr. Ralph Anthony DeFronzo:** oratore per Novo Nordisk, AstraZeneca; sostegno alla ricerca da Boehringer Ingelheim, Janssen Pharmaceuticals, Merck e AstraZeneca; membro del comitato consultivo di Novo Nordisk, Astra Zeneca, Janssen, Intarcia.
- **Dr. Daniel Einhorn:** consulente, oratore o sostegno alla ricerca da Novo Nordisk, Eli Lilly, Abbott, Sanofi, Janssen, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim; possesso di azioni di Halozyme.
- **Dr. Jeffrey R. Garber:** riferisce di non avere potenziali conflitti di interesse.
- **Dr. W. Timothy Garvey:** consulente per Novo Nordisk, Boehringer-Ingelheim, BOYDSense, Sanofi, Gilead, Amgen; sostegno alla ricerca da Pfizer, Sanofi, and Novo Nordisk.
- **Dr. George Grunberger:** oratore per Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Boehringer Ingelheim; sostegno alla ricerca da Medtronic, Novo Nordisk.
- **Dr. Yehuda Handelsman:** consulente e/o oratore per Amarin, AstraZeneca, BI-Lilly, Merck, Sanofi; sostegno alla ricerca da Amgen, AstraZeneca, BMS, Gan & Lee, Mylan, Novo Nordisk, Sanofi.
- **Dr. Irl B. Hirsch**: onorari per consulenze da Abbott, Roche, Bigfoot, Becton Dickinson; sostegno alla ricerca da Medtronic Diabetes.
- **Dr. Paul S. Jellinger:** oratore per Regeneron/Sanofi, Amgen, Janssen Pharmaceuticals, Merck, Amarin, AstraZeneca.
- **Dr. Janet B. McGill:** consulente e/o oratore per Aegerion.
- **Dr. Jeffrey I. Mechanick:** consulente per Abbott Nutrition International.
- **Dr. Leigh Perreault:** consulente e/o oratore per Novo Nordisk, Sanofi, AstraZeneca, Merck, Boehringer-Ingelheim, Janssen.
- **Dr. Paul D. Rosenblit:** consulente per Akcea, Esperion, Novo Nordisk; oratore per Akcea, Amarin, Amgen, Merck; sostegno alla ricerca da Amgen, Dexcom, GlaxoSmithKine, Ionis, Lilly, Mylan, Novo Nordisk.
- **Dr. Dr. Susan L. Samson:** riferisce di non avere potenziali conflitti di interesse.

Guillermo E. Umpierrez: sostegno alla ricerca da Sanofí, Dexcom, Novo Nordisk.

Amanda M. Justice (medical writer) ha ricevuto onorari per scrittura di testi medici da Asahi Kasei Pharma Corp, Lexicon Pharmaceuticals Inc, Metavant Sciences Inc, Sanofi.

Collaboratori alla traduzione e contestualizzazione italiana. Negli ultimi 2 anni:

- Roberto Attanasio: iscrizione a congressi da IBSA, Novartis e Pfizer
- Giorgio Borretta: riferisce di non avere avuto nessuna relazione finanziaria o nessun interesse commerciale
- Davide Brancato: iscrizione a congressi da IBSA e Novo Nordisk
- Marco Chianelli: iscrizione a congressi da Astra-Zeneca, Eli-Lilly, Menarini, Novo Nordisk
- Carmela Coccaro: iscrizione a congressi da Astra-Zeneca, Eli Lilly, IBSA, Ipsen, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, Sigma-Tau; finanziamento alla ricerca dell'istituto da Astra-Zeneca, Eli Lilly, IBSA
- Olga Eugenia Disoteo: comitato consultivo di Astra-Zeneca, Boehringer, Eli-Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Takeda; compensi come oratore da Novo Nordisk; rimborso viaggi da Astra-Zeneca, Boehringer, Eli-Lilly, Menarini Diagnostici, Novo Nordisk, Sanofi; consulenze per Novo Nordisk; sostegno alla ricerca da Eli-Lilly, Novo Nordisk, Sanofi
- Alessandra Fusco: iscrizione a congressi da Novo Nordisk; compensi come oratore da Boehringer Ingelheim, Eli-Lilly, Takeda
- Silvia Galasso: compensi come oratore da Abbott e Sanofi; consulenze per Eli-Lilly; iscrizione a congressi da Abbott, Astra-Zeneca, Eli-Lilly, Menarini, Roche Diagnostic; membro del comitato consultivo di Sanofi
- Vito Angelo Giagulli: iscrizione a congressi e consulenze da Baver
- Carla Greco: riferisce di non avere avuto nessuna relazione finanziaria o nessun interesse
- Edoardo Guastamacchia: iscrizioni a congressi da IBSA, Novo-Nordisk. Serono. Shire
- Maurizio Nizzoli: riferisce di non avere avuto nessuna relazione finanziaria o nessun interesse
- Enrico Papini: finanziamento alla ricerca dell'istituto da Astra-Zeneca, Eli Lilly, IBSA
- Barbara Pirali: iscrizione a congressi da Eli-Lilly e Merck
- Achiropita Pucci: finanziamenti per organizzazione ed iscrizione a congressi da Astra-Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Eli-Lilly, IBSA, LoLi, Roche-Diagnostics, Sanofi-Aventis
- Silvio Settembrini: comitato consultivo di Astra-Zeneca e Boehringer Ingelheim; consulente per Astra-Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Eli-Lilly, Takeda; relatore per Astra-Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Eli-Lilly, Sanosi-Aventis, Takeda
- Francesco Tassone: iscrizione a congressi da Alfasigma, Sanofi-Aventis, Novo Nordisk; comitato consultivo di Astra-Zeneca, Mylan, Novo Nordisk
- Elena Tortato: iscrizione a congressi da Astra-Zeneca, Eli-Lilly, Mundipharma, Novo-Nordisk, Sanofi; finanziamento alla ricerca da Sanofi; compensi come oratore da Takeda
- Vincenzo Triggiani: iscrizione a congressi da Alpha-Sigma, Eli-Lilly, Guidotti, IBSA, Medtronic, Merck-Serono, Neo-Pharmed Gentili, Sanofi-Aventis, Shire