

Associazione per la lotta alle malattie del cuore (ALMAC)

Medical news

Il diabetico con malattia cardiovascolare. Quali ipoglicemizzanti utilizzare?

a cura del

Prof **Renato M. Piancone**

già Direttore della SC Cardiologia dell'Ospedale di San Severo
e del Dipartimento di Cardiologia della ASL FG
Presidente della Associazione ALMAC

Presentazione

Questi brevi appunti hanno lo scopo di favorire lo scambio di informazioni tra Medici su tematiche in continuo aggiornamento come quelle di Medicina Cardiovascolare. In tal modo è possibile condividere percorsi clinici nel solco delle più recenti acquisizioni scientifiche. Spero che questa iniziativa possa giungere gradita. Un caloroso saluto.



Il diabetico con malattia cardiovascolare. Quali ipoglicemizzanti utilizzare?

(Con riferimenti alla NOTA AIFA 100)

Diabete e patologia cardiovascolare sono condizioni strettamente correlate fra loro. Infatti nei diabetici le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morbilità e mortalità e, rispetto alla popolazione non diabetica, il rischio di morte per cause cardiovascolari aumenta di oltre 2 volte e quello di infarto e ictus fino a 4 volte. Per questo motivo, attualmente, il diabete mellito viene considerato alla stessa stregua di una malattia cardiovascolare.

Il diabete viene considerato come un "equivalente di rischio di CHD" ATP III

Equivalenti di rischio di Malattia Coronarica (CHD)

- * arteriopatia periferica
- * aneurisma dell'aorta addominale
- * arteriopatia carotidea
- * diabete mellito
- * fattori di rischio multipli che conferiscono un rischio di CHD a 10 anni > 20%



La prognosi di un soggetto diabetico che non ha avuto eventi coronarici acuti è sovrapponibile a quella di un non diabetico reduce da un infarto miocardico.

Di conseguenza negli ultimi anni il trattamento del diabete tipo 2 ha subito una radicale evoluzione passando da una terapia basata sul raggiungimento del target glicemico ad una basata sul target "globale" che include il profilo di rischio cardiovascolare del paziente.

Nei diabetici la prevenzione delle complicanze cardiovascolari si fonda sull'efficace controllo glicemico, sul trattamento dei vari fattori di rischio (ipertensione arteriosa, eccesso ponderale, dislipidemia) e sulle modifiche dello stile di vita (fumo, sedentarietà).

Pertanto, non appena posta la diagnosi di diabete, è necessario avviare un trattamento tempestivo e "adeguato" poiché i danni tissutali indotti dalla iperglicemia sono precoci e persistono nel tempo (**memoria metabolica**).

Il concetto di “memoria metabolica”

Nella prevenzione della morbilità e della mortalità dei soggetti diabetici esiste un **effetto tempo-dipendente** della terapia.

Uno **stretto controllo glicemico** a partire dal momento della diagnosi conferisce protezione verso le complicanze cardiovascolari a lungo termine.

I danni cellulari e mitocondriali provocati dalla esposizione ad elevati livelli di glucosio persistono nel tempo e richiedono diversi anni per il ripristino di condizioni normali.

È dimostrato che nei pazienti con diabete mellito tipo 2, per ridurre il rischio di malattia microvascolare, occorrono 8-10 anni di buon controllo glicemico mentre per ridurre il rischio di complicanze macrovascolari e la mortalità ne sono necessari circa 20.

Nella pratica clinica è quindi necessario affrontare tempestivamente la **condizione diabete-malattia cardiovascolare** secondo una visione complessiva e secondo un approccio terapeutico innovativo che privilegi farmaci che, oltre ad agire sulla iperglicemia, esercitino contestualmente un effetto positivo sugli altri fattori di rischio cardiovascolare e che non esponano al rischio di ipoglicemia.

Attualmente tale obiettivo può essere raggiunto grazie alla disponibilità di una vasta gamma di **farmaci ipoglicemizzanti** (Tab.1) dei quali è necessario conoscere i differenti profili di **efficacia** e di **sicurezza cardiovascolare** nonché le raccomandazioni delle Linee Guida e dei Documenti di Consenso inerenti all'**appropriatezza** del loro impiego.

Tab. 1 Farmaci ipoglicemizzanti

- **Metformina**
- **Sulfaniluree e glinidi**
- **Pioglitazone**
- **Acarbosio**
- **Inibitori di DPP-4**
- **Agonisti recettoriali di GLP-1**
- **Inibitori di SGLUT-2**
- **Analoghi dell'insulina**

Consensus Statement dell'American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD)

Per i nuovi farmaci antidiabetici esiste una vasta disponibilità di dati riguardanti l'efficacia e la sicurezza, requisiti questi che attualmente vengono richiesti dall'EMA (*European Medicines Agency*) e dalla FDA (*Food and Drug Administration*) per l'approvazione ad immettere in

commercio le varie molecole. Le Agenzie che controllano la sicurezza dei medicinali *in primis* controllano che la terapia antidiabetica non determini un aumento del rischio cardiovascolare.

Metformina

È il farmaco ipoglicemizzante orale più prescritto. È utilizzata da oltre 50 anni ed il suo profilo di sicurezza è ben studiato e conosciuto. Agisce attraverso diversi **meccanismi**. Riduce la produzione di glucosio epatico inibendo la gluconeogenesi e la glicogenolisi, aumenta la sensibilità dei muscoli all'insulina migliorando l'utilizzo del glucosio periferico, ritarda l'assorbimento intestinale del glucosio. Ai fini del controllo glicemico può risultare efficace anche in monoterapia e non provoca ipoglicemia.

La metformina è tuttora il farmaco di prima scelta per il diabete tipo 2. È raccomandabile fin dalla diagnosi iniziale ed in genere accompagna tutte le scelte terapeutiche successive, compresa l'insulina.

L'effetto protettivo nei confronti degli eventi cardiovascolari (riduzione della mortalità) si fonda principalmente sui risultati di un unico studio denominato UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) pubblicato nel 1998.

La metformina generalmente è ben tollerata. È controindicata in presenza di insufficienza renale severa (eGFR < 30 mL/min/1,73m²) e di insufficienza respiratoria mentre valori di eGFR tra 60-30 mL/min/1,73m²) richiedono un aggiustamento delle dosi.

L'acidosi lattica da metformina è una complicanza grave ma molto rara. È dovuta ad un accumulo del farmaco ed è stata descritta in pazienti diabetici con una importante insufficienza renale.

Esistono diverse formulazioni di metformina. (Tab.2)

Tab.2

posologia	
Metformina	500mg, 850mg, 1000mg Il dosaggio massimale è di 3000 mg/die da ripartire in due o tre somministrazioni iniziando con una titolazione graduale onde evitare eventuali effetti collaterali gastrointestinali (flatulenza e diarrea).
Metformina a lento rilascio: Slowmet, Glucophage Unidie.	E' indicata per evitare gli effetti collaterali della Metformina a rilascio immediato.
Metformina associata	ad un Inibitore di DPP-4 (vedi Tab.6) o a un inibitore di SGLT-2 (vedi Tab.9)

In caso di procedure chirurgiche o di esami diagnostici che prevedono l'infusione di mezzo di contrasto, la metformina deve essere sospesa 48 ore prima e reintrodotta 48 ore dopo l'intervento/procedura.

Sulfaniluree e glinidi

Aumentano la secrezione insulinica stimolando le beta-cellule pancreatiche in modo glucosio-indipendente (segretagoghi). (Tab.3) Si associano ad un **possibile rischio di ipoglicemia** che, sebbene il più delle volte moderata, nei cardiopatici è sicuramente da evitare. Il rischio di eventi ipoglicemici è maggiore con la glibenclamide e minore con la gliclazide, ma tutte le sulfaniluree possono indurre ipoglicemia. Le sulfaniluree **comportano un lieve incremento ponderale**. Sono contraddistinte da un **alto tasso di fallimento secondario** e sono **sconsigliate nella insufficienza renale cronica**.

Tab.3

Sulfaniluree: Glibenclamide, Glipizide, Gliclazide, Glimepiride, Gliburide
Glinidi: Repaglinide

Contrastanti sono i dati riguardanti il **rischio cardiovascolare** ma sembra che sia le sulfaniluree che le glinidi **non esercitino un sicuro effetto protettivo sull'apparato cardiovascolare**.

Nei diabetici già in trattamento, sulfaniluree e glinidi non dovrebbero essere usati in monoterapia ma associati con un inibitore di SGLT-2 o con un agonista recettoriale di GLP-1.

Pioglitazone

Agisce migliorando la sensibilità all'insulina dei tessuti adiposo, muscolare ed epatico (azione insulino-sensibilizzante). Non causa ipoglicemia. Spesso provoca un aumento del peso corporeo. Può essere usato da solo o associato alla metformina. (Tab.4)

Tab.4

	nome commerciale	posologia
Pioglitazone	Actos	cp da 15mg, 30mg, 45mg
Pioglitazone + Metformina	Competact	cp da 15 mg/850 mg.

Il pioglitazone riduce significativamente (16%) il rischio di eventi cardiovascolari maggiori (*MACE Major Adverse CV Events*) quali mortalità e infarto del miocardico. Il suo impiego in pazienti insulino-resistenti con un recente evento ischemico cerebrale, ha evidenziato una riduzione del rischio di stroke.

Il pioglitazone interferisce con il rimodellamento osseo per cui può favorire le fratture scheletriche. In qualche casistica è stato anche segnalato un lieve aumento di casi di cancro della vescica per cui è raccomandabile una accurata selezione dei pazienti da avviare a trattamento con questo farmaco e la esclusione dei soggetti con storia di cancro vescicale.

Ad ogni modo si ritiene (comunicato dell'EMA dell'ottobre 2007 richiamato dall'AIFA) che i benefici del pioglitazone sono da considerare superiori ai suoi rischi per cui il farmaco resta una valida opzione terapeutica per alcuni pazienti affetti da diabete di tipo 2.

Il pioglitazone provoca **ritenzione di liquidi** ed aumenta (41%) il **rischio di scompenso cardiaco** ragione per cui in questi pazienti non è raccomandabile o dovrebbe essere impiegato in associazione con un inibitore di SGLT-2 o con un agonista recettoriale di GLP-1.

Acarbosio

Agisce inibendo l'enzima *alfa-glucosidasi* intestinale per cui rallenta la digestione dei carboidrati ed il conseguente assorbimento di glucosio a livello intestinale. È indicato per il controllo della glicemia postprandiale. In genere viene usato in associazione con altri antidiabetici. Non ha effetti significativi sul peso corporeo. Non provoca ipoglicemia ma può aumentare l'effetto ipoglicemizzante di altri farmaci (sulfaniluree, insulina). In genere è ben tollerato ma talvolta, in rapporto alla dose assunta, può provocare meteorismo, diarrea o dolori addominali. Di rado provoca aumento delle transaminasi AST e ALT. È controindicato nei soggetti con malattie infiammatorie croniche dell'intestino (colite ulcerosa o morbo di Crohn), o con storia di interventi chirurgici all'apparato digerente o con grave insufficienza renale. (Tab. 5)

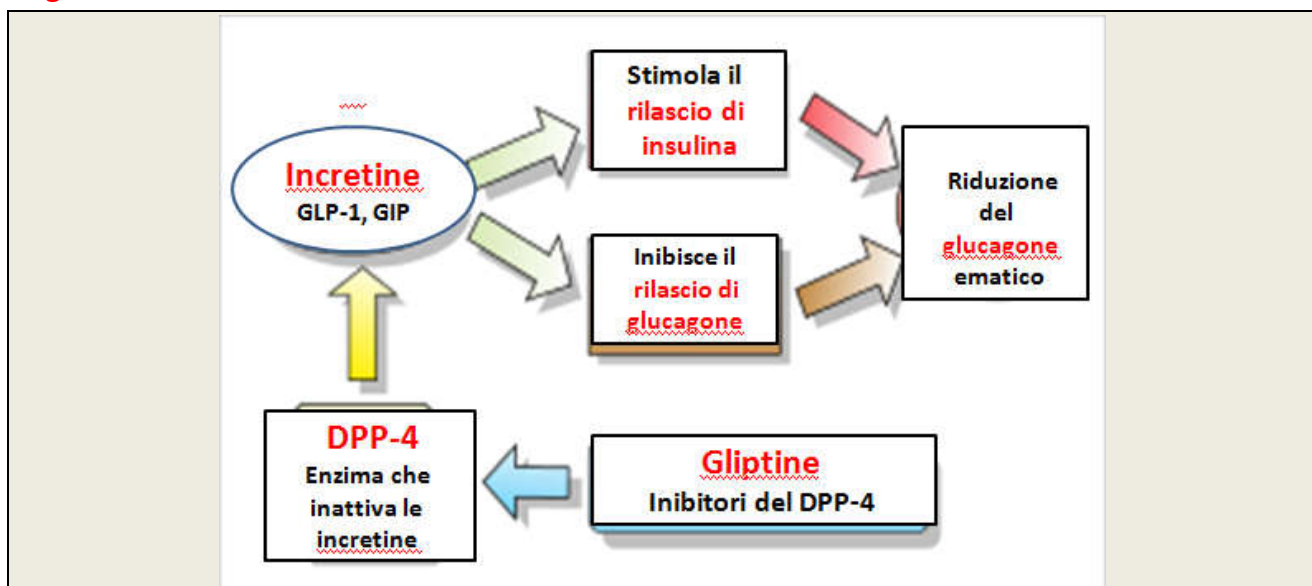
Tab.5

	nome commerciale	posologia
Acarbosio	Acarphage, Glicobase, Glucobay	cp da 50 mg. 100 mg

Inibitori di DPP-4 (Dipeptidil-Dipeptidasi-4)

Agiscono inibendo l'enzima DPP-4 (Fig. 1) una glicoproteina transmembrana che degrada le incretine (GLP-1) con conseguente riduzione della secrezione insulinica. Appartengono a questa categoria le **Gliptine: Sitagliptin, Linagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin, Alogliptin**. (Tab. 6)

Fig. 1



Meccanismo d' azione degli inibitori della DPP-4

Le **incretine** GLP-1 (*Glucagon-like peptide-1*, e GIP (*Gastric inhibitory peptide*), sono ormoni prodotti dall'intestino che li rilascia dopo il pasto, quando la glicemia sale, per cui non causano ipoglicemia. Stimolano la secrezione di insulina e inibiscono quella di glucagone da parte del pancreas. In tal modo riducono la glicemia. Il GLP-1 rallenta lo svuotamento gastrico, aumentando il senso di sazietà e riduce l'appetito, agendo direttamente a livello del sistema nervoso centrale sui centri che regolano la fame. Viene rapidamente degradato da **DPP-4**. Le **gliptine**, inibendo il DPP-4 prolungano l'effetto ipoglicemizzante delle incretine.

Le **gliptine differiscono tra loro** per potenza, durata d'azione, metabolismo ed eliminazione per cui, nella pratica clinica, può non essere agevole orientarsi sulla scelta del farmaco più appropriato in base al profilo del paziente. Inoltre mancano dati di confronto "testa a testa" tra le varie molecole.

Tab.6

Gliptine Inibitori del DPP-4		
	nome commerciale	posologia
Sitagliptin	Januvia, Tesavel	cp da 25mg, 50mg, 100mg
Linagliptin	Trajenta	cp da 5mg
Vildagliptin	Galvus	cp da 50mg
Saxagliptin	Onglyza	cp da 5mg
Alogliptin	Vipidia	cp da 6,25 mg, 12,5 ,25mg

Le gliptine sono farmaci caratterizzati da un buon profilo di tollerabilità, maneggevolezza e semplicità di uso. Non provocano ipoglicemia né aumento ponderale.

Esistono preparati commerciali in cui una gliptina è associata con la metformina. (Tab.7)

Tab.7

Gliptine	
associazione	nome commerciale
Sitagliptin 50mg / Metformina 500mg, 50mg/ 850mg, 50mg/1000mg	Janumet
Linagliptin 2,5mg/Metformina 850mg oppure 2,5mg/1000mg	Jentaduetto
Vildagliptin 50mg/Metformina 850mg oppure 50mg/1000/mg	Eucreas
Saxagliptin 2,5mg/Metformina 850mg oppure 2,5mg/1000mg	Komboglyze
Alogliptin 12,5mg/Metformina 850 mg oppure 12,5mg/1000mg	Vipdomet
Alogliptin 12,5 mg/Pioglitazone 30 mg oppure 12,5 mg/45 mg, 25mg/ 30mg, 25 mg/45 mg	Incesync

Sitagliptin e Linagliptin non hanno evidenziato effetti protettivi sul rischio di scompenso cardiaco. Il Saxagliptin invece nello studio SAVOR-TIMI 53 è stato associato ad un maggior rischio di scompenso cardiaco non confermato dai dati dello studio TECOS. Tuttavia le *Linee Guida ESC/EASD* sconsigliano l'uso di saxagliptin in pazienti diabetici ad elevato rischio di scompenso cardiaco.

Nei diabetici con scompenso cardiaco, le gliptine dovrebbero essere usati assieme a un inibitore di SGLT-2.

Agonisti recettoriali di GLP-1 (*Glucagone Like Peptide -1*)

Sono peptidi sintetici, con struttura ed effetti glicoregolatori simili a quelli del GLP-1, sviluppati per ovviare al problema della rapida degradazione dell' incretina da parte della DPP-4. (Tab.8)

Tab.8

Agonisti recettoriali di GLP-1 (analoghi del GLP-1)
dulaglutide, liraglutide, exenatide, lixisenatide, semaglutide, albiglutide

Gli agonisti recettoriali di GLP-1 modulano la glicemia postprandiale con **meccanismo glucosio-dipendente**, migliorano il controllo glicemico, esercitano **effetti favorevoli** sul peso corporeo (riduzione o mantenimento), sull'ipertensione arteriosa, sul profilo lipidico e sul danno renale.

Hanno un ridotto rischio di ipoglicemia e **riducono significativamente il rischio cardiovascolare** (mortalità, infarto miocardico, stroke non fatale).

Gli **effetti collaterali** più comuni degli agonisti recettoriali di GLP-1 sono la nausea, che in genere scompare nelle prime settimane di trattamento e, meno frequentemente, il vomito e la diarrea.

Gli agonisti ricettoriali di GLP-1 sono indicati in qualsiasi fase della malattia diabetica, da quella iniziale (*early treatment*), per il controllo della glicemia e dei diversi fattori di rischio cardiovascolare, a quelle più avanzate quando è già presente il danno cardiovascolare e renale.

Si somministrano con iniezione sottocutanea (come l'insulina) ad intervalli regolari: una volta al giorno (liraglutide, lixisenatide) o due volte al giorno (exenatide) oppure una volta alla settimana (dulaglutide, exenatide LAR, albiglutide, semaglutide). (Tab.9)

Tab.9

Agonisti recettoriali di GLP-1		
molecola	nome commerciale	posologia
<i>short-acting</i>		
Exenatide	Byetta	5mcg BID per 2 settimane dopo 10mcg BID
Lixisenatide	Lyxumia	dose iniziale 10mcg OD per 14gg. In seguito 20mcg OD
Liraglutide	Victoza	0,6mg OD per 1 settimana, dopo 1,2mg OD o fino a 1,8mg OD
<i>long-acting</i>		
Dulaglutide	Trulicity	0,75mg una volta alla settimana; dopo almeno 4 settimane 1,5mg/settimana (*)
Exenatide LAR	Bydureon	2 mg 1 volta a settimana
Albiglutide	Eperzan	dose iniziale 30mg/settimana., se necessario, 50mg/ settimana
Semaglutide	Ozempic	dose iniziale 0,25mg/settimana per 4 settimane. Proseguire se necessario, con 0,5mg/settimana fino a 1mg/settimana
<i>per via orale</i>		
Semaglutide	Rybelsus	dose iniziale 3 mg OD per 1 mese. In seguito 7-14 mg OD

(*) Se necessario: • la dose di 1,5 mg può essere aumentata dopo almeno 4 settimane a 3 mg una volta/ settimana.
• la dose di 3 mg può essere aumentata dopo almeno 4 settimane a 4,5 mg una volta a settimana.

In pratica possiamo dividere gli agonisti recettoriali di GLP-1 in due gruppi: gli *short-acting* (**exenatide, lixisenatide, liraglutide**) a breve emivita, la cui somministrazione richiede iniezioni giornaliere, oppure i *long-acting* (**dulaglutide, liraglutide, exenatide LAR, albiglutide, semaglutide**) con emivita più lunga che vengono somministrate con iniezioni settimanali.

I soggetti trattati con agonisti recettoriali di GLP-1 raggiungono una riduzione di HbA1c simile a quella che si osserva nei pazienti trattati con insulina ma con minor rischio di eventi ipoglicemici ed un minore aumento del peso corporeo.

Le molecole *long-acting* hanno mostrato possedere una maggiore efficacia di quelle *short-acting* nel ridurre la HbA1c e la glicemia a digiuno mentre le molecole *short-acting* sembrano esercitare un migliore controllo sulla glicemia postprandiale e si accompagnano a un minor numero di effetti collaterali.

Inibitori di SGLT2 (Sodio glucosio co-trasportatore tipo 2)

Appartengono a questa categoria le **gliflozine**: **dapagliflozin**, **canagliflozin**, **empagliflozin**, **ertugliflozin**. (Tab.10)

Agiscono inibendo i co-trasportatori sodio-glucosio (SGLT) di tipo 1 e 2 che a livello nella parte spessa del tubulo contorto prossimale renale facilitano il riassorbimento del Na⁺ e del glucosio filtrato dai glomeruli.

Nei diabetici la massima capacità di riassorbimento del glucosio renale (TmG), così come la soglia per la comparsa del glucosio nelle urine, sono più elevate che nei soggetti normali e contribuiscono ad elevare i valori glicemici.

In questi soggetti, la somministrazione di inibitori di SGLT-2 riduce la soglia della glicosuria e la massima capacità di riassorbimento del glucosio renale, produce nelle urine un aumento dose-dipendente della eliminazione di glucosio e nel plasma la riduzione dei livelli di glucosio e di emoglobina glicata (HbA1c), sia a digiuno che nel periodo post-prandiale.

La aumentata escrezione urinaria di Na⁺ e glucosio favorisce la riduzione del volume intravascolare. Gli effetti favorevoli si estendono oltre il controllo glicemico e riguardano la riduzione della pressione arteriosa (per l'azione sul volume intravascolare e sul contenuto di Na⁺ della tonaca muscolare dei vasi arteriosi), la diminuzione del peso corporeo, il miglioramento del profilo emodinamico, la riduzione del danno renale. Per l'effetto natriuretico che si associa a quello glicosurico, gli inibitori di SGLT-2 riducono l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone.

La somministrazione di inibitori di SGLT-2 fa aumentare la escrezione urinaria di Na⁺ e di glucosio anche nei soggetti non diabetici

Gli inibitori di SGLT2 esercitano una significativa azione cardioprotettiva, riducono gli episodi di scompenso cardiaco e la mortalità cardiovascolare sia nei pazienti diabetici che nei non diabetici affetti da scompenso cardiaco, inoltre rallentano la progressione del danno renale motivo per cui negli ultimi anni hanno richiamato fortemente l'attenzione dei cardiologi e dei diabetologi.

Nei soggetti con scompenso cardiaco l'impiego degli inibitori di SGLT2 ha evidenziato una riduzione delle ospedalizzazioni del 30%. La terapia con dapagliflozin ha fatto registrare un minor

rischio di peggioramento dello scompenso o di morte cardiovascolare nei soggetti con ridotta frazione di eiezione con o senza diabete mellito.

Gli Inibitori di SGLT-2 generalmente sono ben tollerati e non inducono ipoglicemia. Il più comune effetto collaterale è costituito dalle **infezioni genitali micotiche** legate alla glicosuria che di solito sono benigne e rispondono al trattamento topico. Nei pazienti anziani è necessario porre attenzione al **rischio di deplezione di volume**.

Tab.10

Inibitori di SGLT2 (Gliflozine)		
Molecola	Nome commerciale	Posologia
da sola o in associazione precostituita		
Dapagliflozin	Forxiga	cp 5mg o 10mg OD
Dapagliflozin/Metformina	Xigduo	cp 5mg/850mg 1-2 al di
Canagliflozin	Invokana	cp 100mg o 300mg OD
Canagliflozin/Metformina	Vokanamet	cp 50mg/850mg, 150/850mg, 150/1000mg
Empagliflozin	Jardance	cp 10mg, cp 25mg
Empagliflozin/Metformina	Synjardy	cp 5mg/850, 5mg/1000mg, 12,5mg/850, 12,5mg/1000mg
Ertugliflozin	Steglatro	cp 5mg, 15mg
Ertugliflozin/ Metformina	Segluromet	cp 2,5mg/850mg, 2,5mg/1000mg, 7,5mg/850mg e 7,5mg/1000 mg
Associazioni Gliptine/Gliflozine		
Saxagliptin / Dapagliflozin	Qtern	cp 5mg/10mg 1 al di
Empagliflozin/linagliptin	Glyxambi	cp 10mg/5mg, 25mg/5mg 1 cp al di

Non esistono finora studi comparativi sull'efficacia tra le diverse gliflozine.

Gli inibitori di SGLT-2 differiscono per la **selettività SGLT-2 vs SGLT-1** che è elevata per **Forxiga** (>1400 volte) e **Jardance** (5000 volte). L'importanza della selettività deriva dal fatto che SGLT-1 a differenza di SGLT-2, oltre che a livello renale, è espressa in maniera importante anche a livello intestinale per cui la sua inibizione potrebbe provocare malassorbimento di glucosio e di galattosio.

Le gliflozine richiedono un aggiustamento posologico in presenza di un eGFR < 50 ml/min/1.73m² e sono controindicate nei soggetti con eGFR < 30 ml/min/1.73 m². (Vedi Tab.15)

Insulina

L'insulina è un ormone peptidico indispensabile per l'ingresso del glucosio nelle cellule, l'utilizzo del glucosio nei tessuti periferici, in special modo fegato e muscoli, e l'inibizione della glicogenesi epatica. Come farmaco è la sostanza più efficace per raggiungere gli obiettivi glicemici e ridurre l' HbA1c ma necessita di una titolazione accurata, non sempre semplice, e di una buona compliance da parte del paziente. Spesso è causa di eventi ipoglicemici.

Nei soggetti con **diabete mellito tipo 1** la terapia insulinica è insostituibile e pertanto non deve essere mai sospesa.

Talvolta è indispensabile anche nel **diabete mellito tipo 2**, temporaneamente, in caso di interventi chirurgici, traumi o malattie concomitanti, o in via definitiva.

L'insulina non ha controindicazioni ed è sempre ben tollerata. Le insuline attualmente disponibili sono di due tipi:

- **insulina umana regolare**, prodotta con un metodo noto come "tecnologia del DNA ricombinante" riproduce esattamente l'insulina umana:
 - ad azione rapida (**Humulin R, Actrapid, Insuman Rapid**)
- **analoghi dell'insulina umana**:
 - ad azione rapida (**aspart, lispro, glulisina**)
 - ad azione ritardata (**glargine, detemir, degludec, lisproprotamina**).

A seconda della rapidità e della durata d' azione si distinguono in: **ultrarapide** (rapidissime), **rapide**, **intermedie**, **lente** (a lunga durata), **miscelate** (rapida/NPH). (Tab.11)

Tab.11

Insuline: rapidità e durata d'azione

1. Insulina **ultrarapida**: aspart (**NovoRapid**), lispro (**Humalog**), glulisina (**Apidra**). L'azione inizia dopo 10/15 minuti dall'iniezione e raggiunge il picco (intervallo tra la somministrazione e il massimo effetto ipoglicemizzante) in 30 minuti circa. Ha una durata d'azione dalle 3 alle 5 ore.
2. Insulina **rapida**: umana regolare (**Humulin R, Actrapid, Insuman Rapid**). Agisce dopo 20-40 minuti dall'iniezione, raggiunge il picco massimo dopo 2 ore e continua ad agire per 6/8 ore.
3. Insulina **intermedia**: Insulina umana isofano, insulina NPH (**Humulin I, Protaphane**). Inizia ad agire dopo circa 90 minuti, raggiunge il picco dopo almeno 6 ore dall'iniezione e continua l'azione per 18-24 ore.
4. Insulina **lenta**: glargine (**Lantus, Toujeo**), detemir (**Levemir**), degludec (**Tresiba**). Ha una lunga durata d'azione, fino alle 22-24 ore. La Lantus ha un inizio d'azione abbastanza rapido, 45 min-1 ora. Detemir ha una durata d'azione più breve di glargine (circa 17 ore nei pazienti con diabete tipo 1) per cui, a seconda dei casi, deve essere somministrata una o due volte al di.
5. Insulina **miscelata**: rapida/NPH: **Actraphane** (Insulina Umana + Insulina Umana Isofano) **30 e 50**, **Humalog Mix** (insulina lispro+insulina lispro protamina) **25 e 50**, **Novomix** (Insulina aspart solubile+insulina aspart protamino-cristallizzata) **30, 50 e 70**. È la combinazione di insulina ultrarapida o rapida con insulina intermedia e riunisce in una sola iniezione due tipi di insulina premiscelati con rapporti differenti. Ha una azione bifasica: un picco rapido seguito da una azione più prolungata nel tempo.

La terapia insulinica basale, per la possibilità di ottenere effetti biologici per almeno 20-24 ore, è fondamentale nel trattamento del diabete mellito purchè il suo utilizzo sia personalizzato e ottimizzato. Ha l'obiettivo di riprodurre la secrezione insulinica continua delle beta cellule pancreatiche che nei periodi interprandiali e a digiuno determina la insulinizzazione fisiologica.

L'insulinizzazione basale nel diabete tipo 1 evita il progressivo aumento della glicemia che si verifica quando si esaurisce l'effetto delle iniezioni di insulina prandiale. Nel diabete tipo 2 agisce sopprimendo l'eccessiva produzione epatica di glucosio che in questi pazienti si verifica a causa della insulinoresistenza, in special modo durante le ore notturne.

Gli analoghi lenti riproducono in maniera più fisiologica la secrezione pancreatica continua e in virtù della loro lunga emivita, dell' assenza di picco e della stabilità dell'azione espongono meno il paziente al rischio di ipoglicemie.

Nei soggetti con **diabete mellito tipo 1** è consigliabile usare:

- come insulina prandiale un analogo rapido: aspart (**NovoRapid**), lispro (**Humalog**), glulisina (**Apidra**)
- come insulina basale un analogo ad azione ritardata: glargine (**Lantus**, **Toujeo**), detemir (**Levemir**) lisproprotamina (**Humalog Mix**), degludec (**Tresiba**).

Nei soggetti con **diabete mellito tipo 2**, e in special modo negli anziani, è preferibile, per il minor rischio di ipoglicemia, usare gli analoghi dell'insulina piuttosto che l'insulina umana.

Terapia combinata con Analoghi dell'Insulina e Agonisti recettoriali del GLP-1

Nei pazienti in cui la terapia insulinica basale con un analogo dell'insulina non sia sufficiente a raggiungere un adeguato controllo glicemico, può essere aggiunta o l'insulina prandiale oppure un agonista recettoriale del GLP-1. La combinazione di insulina basale con un agonista recettoriale del GLP-1, rispetto alla associazione insulina prandiale + l'insulina basale si è dimostrata più efficace sia in termini di miglior controllo glicemico (riduzione della glicemia a digiuno e postprandiale), che di minor rischio di ipoglicemie e incremento ponderale, evenienze queste frequenti nei diabetici in terapia con insulina.

Associazione insulina degludec+liraglutide (iDegLira = Xultophy)

Xultophy Contiene 100 U/ml di Insulina degludec + 3,6 mg/ml di liraglutide. Una dose unitaria contiene 1 unità di insulina degludec e 0,036 mg di liraglutide. La dose iniziale raccomandata di Xultophy è 10 dosi unitarie (10 unità di insulina degludec e 0,36 mg di liraglutide). Nei soggetti in terapia con insulina basale o con agonisti recettoriali del GLP-1, prima di iniziare il trattamento con Xultophy, è necessario sospendere questi farmaci e somministrare una dose iniziale di

Xultophy uguale a 16 dosi unitarie (16 unità di insulina degludec e 0,6 mg di liraglutide). Nella fase di trasferimento è bene non superare questa dose iniziale e monitorare costantemente la glicemia.

Associazione insulina glargine+lixisenatide (iGlarLixi = Suliqua)

Suliqua è disponibile in due penne preriempite contenenti diverse opzioni di dosaggio.

La penna **Suliqua 10-40** contiene 100 unità/ml di Insulina glargine + 50 microgrammi/ml di lixisenatide. Può erogare dosi unitarie contenenti 10-40 unità di insulina glargine in associazione con 5-20 µg di lixisenatide.

La penna **Suliqua 30-60** contiene 100 unità/ml di insulina glargine + 33 microgrammi/ml di lixisenatide. Può erogare dosi unitarie contenenti 30-60 unità di insulina glargine in associazione con 10-20 µg di lixisenatide.

Suliqua, eventualmente associata con metformina e con o senza inibitori del SGLT-2, è indicata negli adulti con diabete mellito di tipo 2 che non riescono a raggiungere il *target* glicemico.

Le associazioni analogo dell'Insulina + agonista recettoriale del GLP-1 sono indicate per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 ma non devono essere usate nei soggetti con diabete mellito di tipo 1 o con chetoacidosi diabetica.

Chi può prescrivere

La NOTA AIFA 100 del 25 gennaio 2022 ha introdotto le regole per la prescrizione degli inibitori del SGLT-2, degli agonisti recettoriali del GLP-1, degli inibitori del DPP-4 e delle loro associazioni nei soggetti con diabete mellito tipo 2 ed ha indicato i medici che possono prescrivere questi farmaci.

In pratica la Nota ha autorizzato i medici di medicina generale (MMG), che finora potevano prescrivere solo alcune classi di farmaci per la terapia del diabete mellito, a prescrivere gli **inibitori del SGLT-2**, gli **agonisti recettoriali del GLP-1** e gli **inibitori del DPP-4**, tre categorie di farmaci di importanza rilevante, la cui prescrizione prima era di esclusiva pertinenza degli specialisti.

Pertanto, per effetto della Nota 100, sia la prima prescrizione dei farmaci su indicati che il rinnovo della prescrizione ai pazienti già in trattamento o le modifiche del piano prescrittivo, potranno essere effettuate o da parte di uno specialista operante nelle strutture del SSN dedicate al trattamento dei pazienti con diabete mellito, o da qualsiasi altro specialista del SSN (cardiologi e nefrologi) o da parte dei MMG.

Resta prerogativa esclusiva degli specialisti dei Centri per la cura del diabete mellito la sola prescrizione di associazioni precostituite o estemporanee tra i farmaci su indicati

(da NOTA AIFA 100 del 25 gennaio 2022)

Prescrittori	Farmaci
Tutti i MMG e gli specialisti SSN autorizzati dalle Regioni [^]	Inibitori SGLT2 (SGLT2i) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con agonisti recettoriali del GLP1 o con inibitori del DPP4)
	Agonisti recettoriali GLP1 (GLP1-RA) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)
	Inibitori DPP4 (DPP4i) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)
Esclusivamente specialisti del SSN che operano in strutture individuate dalle Regioni per il trattamento del diabete mellito	Le associazioni fisse o estemporanee di: - inibitori del SGLT2 + inibitori del DPP4 - inibitori del SGLT2 + agonisti recettoriali del GLP1 (in associazione o in alternativa ad altri farmaci antidiabetici)

[^]può prescrivere chi è autorizzato dalle Regioni ad accedere al sistema Tessera Sanitaria per la Scheda di valutazione e prescrizione.

Per effetto della Nota AIFA 100 la prescrizione dei farmaci antidiabetici viene ad essere così modificata:

- la prescrizione di SGLT2i, GLP1-RA, DPP4i passa da A/RRL a A/RR/Nota 100;
- la prescrizione delle associazioni di SGLT2i, GLP1-RA, DPP4i con altri principi attivi non in Nota (ad esempio metformina o insulina) passa da A/RRL a A/RR/Nota 100;
- la prescrizione delle associazioni di SGLT2i e DPP4i rimane in A/RRL (compilazione a carico di centri ospedalieri o specialisti internista, endocrinologo, geriatra).

Come procedere nella pratica clinica

Negli ultimi anni si è passati da una terapia antidiabetica basata sul raggiungimento del target glicemico ad una terapia basata sul target "globale" del diabetico e l'armamentario terapeutico si è arricchito di alcuni nuovi farmaci antidiabetici efficaci anche nella prevenzione delle complicanze cardiovascolari e renali.

Nella pratica clinica, sia in caso di prima diagnosi che di soggetti con diabete di vecchia data, è necessario prioritariamente valutare:

- le **caratteristiche del paziente** (quadro clinico generale, comorbidità, glicemia ed altri esami routinari),
- il **rischio cardiovascolare** (Tab.12),
- la **funzione renale** (creatininemia, eGFR, albuminuria) (Fig.4),
- il **livello di emoglobina glicata** (HbA1c) da raggiungere. (Tab. 16)

La terapia deve essere personalizzata in base a tali elementi tenendo conto degli effetti dei vari principi attivi.

Valutazione del rischio cardiovascolare

Il profilo di rischio cardiovascolare dipende dalla storia clinica del paziente, dalla presenza di alcuni fattori di rischio e dai risultati dei vari esami clinici. (Tab. 12)

Tab. 12 Valutazione del rischio cardiovascolare in soggetti affetti da diabete mellito (*)

Rischio molto alto
<ul style="list-style-type: none">- paziente con diabete mellito e malattia cardiovascolare stabile: scompenso cardiaco, stenosi coronarica, carotidea o delle arterie periferiche >50%;- paziente con danno d'organo target: proteinuria, insufficienza renale, ipertrofia ventricolare sinistra, retinopatia, neuropatia;- paziente con 3 o più dei maggiori fattori di rischio: età ≥50 anni. Iperensione, dislipidemia, fumo di sigaretta, obesità;- paziente con precoce insorgenza di diabete tipo 1 di lunga durata (>20 anni).
Rischio alto
<ul style="list-style-type: none">- paziente con diabete di durata > 10 anni senza danno d'organo target ma con un fattore di rischio.
Rischio moderato
<ul style="list-style-type: none">- paziente con diabete tipo 1 ed età inferiore a 35 anni;- paziente con diabete tipo 2 ed età inferiore a 50 anni. <p>Con diabete mellito di durata <10 anni, senza altri fattori di rischio</p>

(*) I fattori di rischio sono l'età ≥50 anni, l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia, l'obesità, il tabagismo, la durata del diabete.

Il rischio cardiovascolare di un paziente diabetico è pari a quello di un paziente che ha avuto un evento cardiovascolare.

Le tecniche di imaging come l'ecocardiografia, l'esame doppler dei vasi arteriosi, l'angio TAC coronarica, il calcolo del calcium score coronarico (CAC), la RM cardiaca, lo stress test e gli esami ematochimici rivestono un ruolo fondamentale nel valutare le anomalie cardiovascolari associate al diabete mellito. I diabetici hanno una prevalenza più elevata di calcificazioni delle arterie coronarie rispetto ai non diabetici di stesso sesso ed età.

Valutazione della funzione renale

Si parla di malattia renale cronica in presenza di una eGFR (*estimated Glomerular Filtration Rate*) inferiore a 60 mL/min/1.73m² e/o presenza di albuminuria (micro e macro). (Vedi Fig. 4)

Livello di emoglobina glicata

I livelli *target* della glicemia e dell'emoglobina glicata da raggiungere devono essere appropriati per le condizioni cliniche del paziente. Quando si impiegano farmaci non associati al rischio di ipoglicemia, il *target* di HbA1c da raggiungere è al di sotto di 53 mmol/mol (7.0%). Questi livelli consentono di ridurre l'incidenza e la progressione delle complicanze micro e macrovascolari e la mortalità. Altre volte, in base alle caratteristiche cliniche del paziente può rendersi necessario un controllo più intensivo del diabete con valori di HbA1c inferiori a 48 mmol/mol (6.5%). Se invece si impiegano farmaci comportanti rischio di ipoglicemia (insulina, sulfaniluree, glinidi), è consigliabile mantenere livelli di HbA1c più elevati, tra 49 mmol/mol (6.6%) e 58 mmol/mol (7.5%). Per la conversione HbA1c (%) – HbA1c (mmol/mol) – Glicemia media (mg/dL) vedi Tab. 15. Il controllo dell' HbA1c deve essere effettuato almeno 2 volte all'anno; più spesso (ogni 3 mesi) nei soggetti con instabilità dei valori glicemici o in cui è stato modificato di recente il programma terapeutico.

Cosa prescrivere

Come dianzi detto, attualmente sono disponibili farmaci ipoglicemizzanti di varia natura (metformina, pioglitazone, inibitori del SGLT-2, agonisti recettoriali del GLP-1, inibitori del DPP4 e loro associazioni, insuline) che devono essere utilizzati in base alle loro proprietà ed alle caratteristiche del paziente.

In ogni caso il primo *step* terapeutico nei diabetici di qualsiasi età e condizione clinica è costituito dalle **modifiche dello stile di vita** (dieta, attività fisica, astensione dal fumo).

Se le modifiche dello stile di vita effettivamente attuate per almeno 3 mesi non danno risultati soddisfacenti rispetto al target di HbA1c prefissato occorre dare avvio alla terapia farmacologica.

La **metformina**, salvo controindicazioni o intolleranza, è il farmaco di prima scelta per la terapia del diabete mellito tipo 2.

Tale farmaco dovrebbe essere associato con un inibitore di SGLT-2 o con un agonista recettoriale di GLP-1 nei seguenti casi:

- se da sola non è sufficiente per il raggiungimento o il mantenimento del *target* terapeutico di HbA1c;
- quando uno degli obiettivi del trattamento è la riduzione del rischio cardiovascolare, come nei pazienti con malattia cardiovascolare o a rischio cardiovascolare alto o molto alto già in trattamento con metformina. (*Linee Guida ESC/EASD*)

Nei pazienti con rischio cardiovascolare alto o molto alto *naïve* al trattamento antidiabetico, il farmaco di prima scelta dovrebbe essere un inibitore di SGLT-2 e/o un agonista recettoriale di GLP-1 cui associare la metformina nel caso che non si riesca a raggiungere il target di HbA1c.

La metformina deve essere usata con cautela nei soggetti con alterata funzione renale ed è **controindicata in presenza di una eGFR <30 ml/min/1.73m².**

Le **sulfaniluree** non dovrebbero essere utilizzate nei diabetici ad alto rischio cardiovascolare o con malattie cardiovascolari. Infatti oltre ad esporre il paziente a possibili episodi ipoglicemici, particolarmente dannosi nei cardiopatici, non esercitano nessun effetto protettivo sugli eventi cardiovascolari.

Il **pioglitazone** può trovare impiego nei diabetici con pregressa malattia cardiovascolare. Poiché causa ritenzione di liquidi e può aumentare il rischio di scompenso cardiaco, in questi pazienti, se possibile, dovrebbe essere evitato oppure associato con un inibitore di SGLT-2 o con un agonista recettoriale di GLP-1.

Gli **inibitori del SGLT-2**, come dimostrato da diversi studi clinici randomizzati, nei diabetici con malattia cardiovascolare accertata o multipli fattori di rischio comportano rilevanti benefici in termini di riduzione di eventi cardiovascolari maggiori e della mortalità cardiovascolare. (*Raccomandazione di Classe 1 A*) Inoltre riducono le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco con un probabile "effetto di classe".

Nei soggetti diabetici con diagnosi o a rischio di scompenso cardiaco gli inibitori di SGLT-2 sono il trattamento di prima scelta, specie quando coesiste una iniziale alterazione della funzione renale.

Anche gli **agonisti recettoriali del GLP-1** sono farmaci di prima scelta nei diabetici con malattia cardiovascolare o ad alto rischio di eventi cardiovascolari e/o e con iniziale alterazione della funzione renale.

Gli effetti cardiovascolari sono più evidenti per alcuni principi attivi come: dulaglutide, liraglutide, exenatide LAR, semaglutide sc e orale. Rilevante sembra anche essere l'effetto degli agonisti recettoriali del GLP-1 sulla riduzione dell'ictus ischemico.

Nonostante esistano evidenze che gli agonisti recettoriali di GLP-1 siano non-inferiori alla insulina basale nella riduzione e nel raggiungimento del *target* di HbA1c, in un certo numero di diabetici in trattamento con questi farmaci, per raggiungere un adeguato controllo glicemico, si rende necessario associare l'insulina.

I benefici clinici ottenuti con gli inibitori del SGLT-2 e gli agonisti recettoriali del GLP-1 appaiono essere indipendenti dai livelli di HbA1c di partenza. Pertanto la prescrizione di questi farmaci non è vincolata ai valori di HbA1c.

Nei pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica o con rischio cardiovascolare molto elevato/elevato o con scompenso cardiaco o malattia renale cronica, l'utilizzo degli inibitori del SGLT-2 e degli agonisti recettoriali del GLP-1 deve essere considerato indipendentemente dai livelli basali di HbA1c, dal *target* di HbA1c e dall'uso di metformina.

Nei diabetici in trattamento con sola insulina, per poter ottenere un effetto protettivo sul rischio cardiovascolare, è necessario associare, in base alle caratteristiche cliniche del paziente, un inibitore di SGLT-2 o un agonista recettoriale di GLP-1.

Inibitori del DPP-4.

È stato dimostrato che questi farmaci non esercitano nessun beneficio sulla prevenzione di eventi cardiovascolari o sul rischio di scompenso cardiaco né hanno un ruolo protettivo sulla progressione della malattia renale.

Per questo rappresentano farmaci di seconda scelta sia nei soggetti con malattia cardiovascolare o con fattori di rischio per malattia cardiovascolare, che in quelli con malattia renale cronica. In questi casi gli inibitori del DPP-4 dovrebbero essere usati in associazione con un inibitore di SGLT-2 o un agonista di GLP-1 a meno che questi farmaci non siano controindicati. In genere sono ben tollerati e sicuri.

Trovano indicazione nei casi in cui gli inibitori di SGLT-2 e gli agonisti recettoriali del GLP-1 sono controindicati (eGFR <30 mL/min/1.73 m²) o non tollerati e negli **anziani fragili**.

Gli inibitori del SGLT-2, gli agonisti recettoriali del GLP-1 e gli inibitori del DPP-4 possono essere associati alla terapia insulinica, nei casi in cui questo farmaco rappresenti una opzione terapeutica.

In sintesi

Paziente senza pregressi eventi cardiovascolari (*prevenzione CV primaria*): come farmaco di prima scelta per la terapia iniziale è raccomandata la metformina e, come farmaci di seconda scelta, gli inibitori del SGLT-2 e gli agonisti recettoriali del GLP-1.

Paziente con pregressi eventi cardiovascolari (*prevenzione CV secondaria*) o **a rischio cardiovascolare alto/molto alto** (*prevenzione CV primaria*), specie se sovrappeso/obeso: deve essere scelto un ipoglicemizzante con dimostrato beneficio cardiovascolare. In questo caso, come farmaci di prima scelta, sono da preferire oltre alla metformina, gli analoghi di GLP-1 e/o, gli inibitori di SGLT-2.

Paziente a rischio cardiovascolare moderato senza malattia aterosclerotica cardiovascolare e senza malattia renale cronica: il farmaco di prima scelta è la metformina in monoterapia. In caso di fallimento del *target* di HbA1c, deve essere aggiunto un secondo farmaco a scelta tra pioglitazone, inibitori del DPP4, inibitori del SGLT-2 o agonisti recettoriali del GLP-1. Le sulfaniluree costituiscono una opzione di seconda e terza scelta, solo nel caso in cui il fattore economico sia il problema preminente. (Nota AIFA 100) In ogni caso la scelta terapeutica deve tenere conto delle caratteristiche individuali del paziente, del *target* di HbA1c da raggiungere e degli effetti che si vogliono ottenere sul peso corporeo.

Pazienti con scompenso cardiaco e/o **malattia renale cronica** (VFG <60 mL/min/1.73 m² e/o di albuminuria micro o macro): come farmaci di prima scelta sono raccomandati gli inibitori di SGLT-2, da soli o eventualmente associati con un inibitore di DPP-4, mentre la metformina e gli agonisti recettoriali del GLP-1 sono di seconda scelta. Saxagliptin e pioglitazone, come si è detto, non sono raccomandabili. In ogni caso devono essere rispettati le Caratteristiche di Prodotto dei singoli farmaci riportate nelle rispettive schede tecniche. (Vedi Tab. 14 e 15)

Appendice

Scompenso cardiaco e diabete.

I pazienti con pre-diabete o diabete mellito hanno un maggiore rischio di sviluppare scompenso cardiaco sia con frazione di eiezione ridotta (HFrEF) che con frazione di eiezione conservata (HFpEF) poiché il diabete mellito è un fattore di rischio indipendente per la comparsa di scompenso cardiaco. (Fig. 2)

Fig. 2

DIABETE MELLITO E SCOMPENSO CARDIACO

Il Diabete Mellito è un forte predittore di Scompenso Cardiaco che è causato da:
Malattia coronarica con o senza infarto miocardico
Cardiopatia ipertensiva
Miocardiopatia diabetica

La miocardiopatia diabetica è indistinguibile a livello clinico da quella idiopatica.



Nei diabetici lo scompenso cardiaco è la causa più frequente di ospedalizzazione. Il 25-30% dei diabetici va incontro a scompenso cardiaco sintomatico con funzione sistolica conservata (4/5 dei casi) o con funzione sistolica ridotta (1/5 dei casi). Lo Studio UKPDS ha evidenziato che per ogni riduzione del 1% dell'emoglobina glicata il rischio di sviluppare scompenso cardiaco si riduce del 16%.

La coesistenza di diabete mellito e scompenso cardiaco comporta un più elevato rischio di ricovero, mortalità per tutte le cause e mortalità cardiovascolare. Pertanto è importante cogliere precocemente i sintomi e i segni dell'insufficienza cardiaca, perseguire il controllo ottimale della glicemia e dei vari fattori di rischio e dare inizio al trattamento. L'ecocardiografia e il dosaggio del BNP sono molto utili ai fini di una diagnosi precoce.

Nei diabetici con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ridotta (HFrEF), in aggiunta allo standard di cura con ACE inibitori, sartanici, betabloccanti, diuretici, antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (antialdosteronici), sacubitril/valsartan (ARNI), trovano indicazione anche gli **inibitori di SGLT-2**.

Su raccomandazione dell'EMA (*European Medicines Agency*), in base ai risultati dello studio DAPA-HF, la Commissione Europea ha approvato Dapagliflozin (**Forxiga 10 mg OD**) per il trattamento dello scompenso cardiaco cronico a ridotta frazione di eiezione in **pazienti adulti con e senza diabete mellito tipo 2**. Dapagliflozin è il primo inibitore del SGLT-2 dimostratosi in grado di migliorare i sintomi e di ridurre i ricoveri ospedalieri per scompenso cardiaco e la mortalità sia cardiovascolare che totale. Gli effetti favorevoli del dapagliflozin sembrano essere incrementali anche quando la terapia dello scompenso cardiaco comprende gli inibitori della neprilisina.

Recentemente i trial EMPEROR, hanno pienamente confermato le osservazioni riportate nello studio DAPA-HF dimostrando che anche l'Empagliflozin (**Jardance 10-25 mg OD**) è in grado di migliorare l'outcome riduzione dei ricoveri nei pazienti affetti da scompenso cardiaco con funzione sistolica preservata (HFpEF) (trial EMPEROR-Preserved) o ridotta (HFrEF) (trial EMPEROR-Reduced) in **pazienti diabetici e non diabetici**.

Gli inibitori del SGLT-2, farmaci anti-diabetici, sono indicati per la terapia dello scompenso cardiaco anche in pazienti non-diabetici

Quando un inibitore del SGLT-2 viene introdotto nella terapia dello scompenso cardiaco in un paziente con una terapia già in atto, è necessario controllare attentamente la funzione renale, gli elettroliti plasmatici, il peso corporeo e la pressione arteriosa riducendo, se necessario, la terapia diuretica preesistente per evitare il rischio di ipotensione arteriosa, specie in presenza di condizioni in grado di causare disidratazione (aumento della temperatura corporea, gastroenterite, stress chirurgico). Se il paziente è già in terapia con un diuretico tiazidico, l'inibitore del SGLT-2 può essere aggiunto senza modificare la dose del diuretico. Nel caso invece che il paziente stia assumendo un diuretico dell'ansa, la dose del diuretico dovrebbe essere ridotta della metà prendendo eventualmente in considerazione la possibilità di ripristinare il dosaggio precedente in caso di rialzo pressorio o di incremento ponderale.

Nei **pazienti diabetici con fibrillazione atriale**, con o senza scompenso cardiaco, è necessario avviare la terapia anticoagulante con gli AVK o i NAO (preferibilmente se non controindicati e se condivisi dal paziente) poiché in questi soggetti la coesistenza del diabete fa aumentare il rischio tromboembolico. (Fig. 3)

Fig. 3

❑ Nei soggetti con fibrillazione atriale Il diabete mellito è un predittore di rischio tromboembolico per cui è indicata la terapia anticoagulante (AVK o NAO).

❑ La FA è più frequente nel diabetico per cui è consigliabile uno screening sistematico di tale aritmia.

Fibrillazione atriale
Stratificazione del rischio tromboembolico
CHA₂DS₂ VASc Risk Score

Fattori di rischio	Punteggio
C Scompenso cardiaco (FE< 40%)	1
H Ipertensione arteriosa	1
A ₂ Età ≥ 75 anni	2
D Diabete mellito	1
S ₂ Stroke/TIA	2
V Vasculopatia, coronaropatia pregresso IMA, placca aortica	1
A Età 65-74 anni	1
Sc Sesso Femminile	1
Punteggio massimo 9	

0= rischio basso : nessuna terapia antitrombotica
 1= rischio intermedio : TAO / NAO (da preferirsi) o antiplastrinici
 22= rischio alto : TAO/NAO

ESC GuidaLinea 2010

Ipoglicemie

Una gestione ottimale della terapia antidiabetica deve mirare a raggiungere i target glicemici minimizzando gli effetti indesiderati propri della maggior parte dei farmaci disponibili.

Molto importante è **prevenire l' ipoglicemia** (Tab.13) condizione che si associa ad un aumentato rischio di eventi avversi cardiovascolari e di morte cardiovascolare e che nei pazienti trattati con insulina o con sulfaniluree spesso è il principale fattore limitante per un controllo glicemico ottimale. Spesso non è riconosciuta. Episodi ipoglicemici asintomatici sono comuni specie nei diabetici anziani.

Tab. 13 Importanza della ipoglicemia nel diabetico

La **ipoglicemia moderata** (glicemia 41-70 mg/dL) o **grave** (glicemia \leq 40 mg/dL) comporta un aumentato rischio di eventi avversi cardiovascolari poiché innesca meccanismi molecolari di vario tipo quali:

- **anomalie dell'ECG**: QT lungo, anomalie della conduzione, aritmie severe,
- **alterazioni dello stato emocoagulativo** (attivazione piastrinica patologica),
- **infiammazione** (aumento delle citochine infiammatorie),
- **disfunzione endoteliale**,
- **variazioni emodinamiche, aumento dell'adrenalina e del consumo di O₂**.

Diabetes Care 2013;36(4):894-900

Conclusioni

Nei pazienti diabetici con pregressi eventi cardiovascolari:

- per prevenire o ridurre il danno cardiovascolare è importante raggiungere un ottimale controllo glicemico ed evitare eventi ipoglicemici;
- è importante utilizzare farmaci che possiedono effetti protettivi sull'apparato cardiovascolare quali gli inibitori di SGLT-2 o/o gli agonisti recettoriali di GLP-1;
- gli agonisti recettoriali di GLP-1 sembrano più efficaci nel ridurre i livelli di HbA1c e il peso corporeo per cui dovrebbero essere preferiti nei pazienti in sovrappeso con scarso controllo glicemico;
- gli inibitori di SGLT-2 dovrebbero essere preferiti nei soggetti con diagnosi di scompenso cardiaco o a rischio di scompenso cardiaco e nei pazienti con alterata funzione renale;
- l'impiego combinato di inibitori di SGLT-2 e di agonisti recettoriali di GLP-1, poiché le due classi di farmaci esercitano i loro effetti positivi con meccanismi diversi, potrebbero amplificare i benefici sugli *outcome* cardiovascolari.

Tab. 14 Potenziali rischi dei farmaci per il trattamento del diabete mellito tipo 2 (modificata da Standard italiani per la cura del diabete mellito, 2018 e aggiornata in base alle schede tecniche all'agosto 2021). (Nota AIFA 100, gennaio 2022)

	Acarbosio	DPP4i	GLP1-RA	Insulina umana/analoghi dell' insulina	Metformina	Pioglitazone	SGLT2i	SU/repaglinide
Interazione con altri farmaci	-	-	-	-	-	+	-	++
Ipoglicemie	-	-	-	++	-	-	-	+++
Aumento di peso	-	-	-	++	-	++	-	+
Disturbi gastrointestinali	+++	-	++	-	++	-	-	-
Pancreatiti acute	-	+	+/-	-	-	-	-	-
Fratture ossee	-	-	-	-	-	+++	+/- ^a	-
Deplezione di volume/disidratazione	-	-	+/-	-	-	-	+	-
Ritenzione idrica/edemi	-	-	-	-	-	++	-	-
Scompenso cardiaco	-	+/- ^b	-	-	-	++	-	+
Infezioni genito-urinarie	-	-	-	-	-	-	+	-
Chetoacidosi	-	-	-	-	-	-	+	-
Retinopatia diabetica	-	-	+/- ^c	-	-	+	-	-
Amputazioni arti inferiori	-	-	-	-	-	-	+/- ^a	-
Fascite necrotizzante del perineo	-	-	-	-	-	-	+	-

DPP4i=inibitori del DPP4; GLP1-RA=agonisti recettoriali del GLP1; SGLT2i=inibitori del SGLT2; SU=sulfaniluree;

^asegnalato per canagliflozin; ^bsegnalato per saxagliptin; ^csegnalato per semaglutide

Tab. 15 Utilizzo dei farmaci per il trattamento del diabete mellito tipo 2 nell'insufficienza renale (modificata da Standard italiani per la cura del diabete mellito, 2018 e aggiornata in base alle schede tecniche all'agosto 2021). (Nota AIFA 100, gennaio 2022)

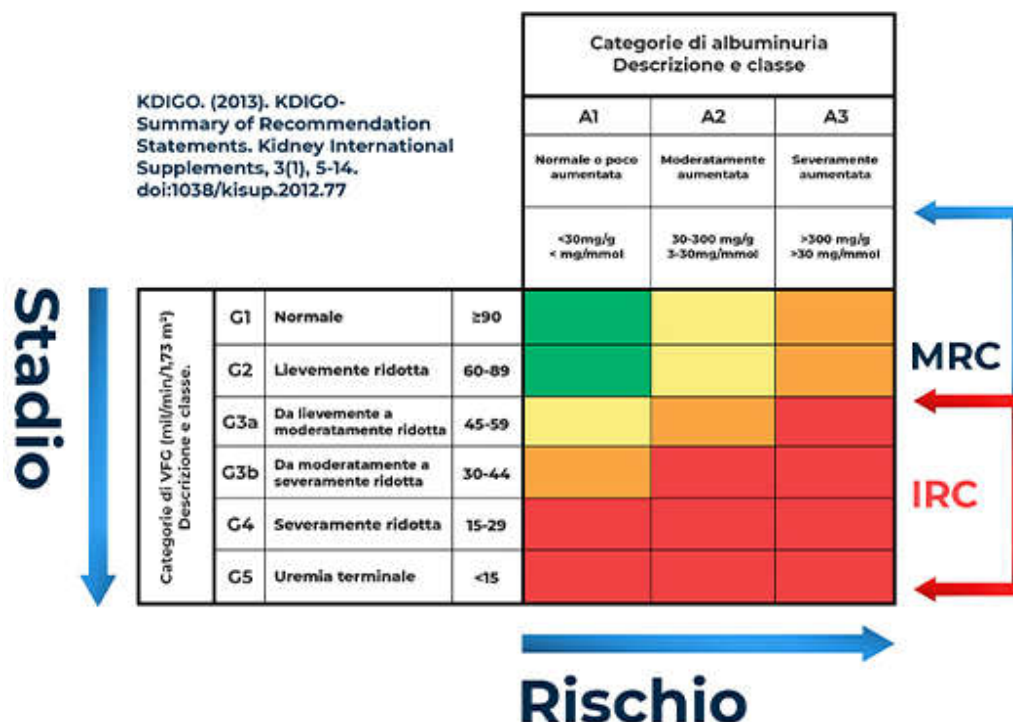
VFG fino a (mL/min*1.73 m ²)	90	80	70	60	50	40	30	20	15	dialisi
Acarbosio ^a										
DPP4i										
Alogliptin										
Linagliptin										
Saxagliptin										
Sitagliptin										
Vildagliptin										
GLP1-RA										
Dulaglutide										
Exenatide										
Exenatide LAR										
Liraglutide										
Lixisenatide										
Semaglutide s.c.										
Semaglutide orale										
Insulina umana/analoghi dell'insulina										
Metformina										
Pioglitazone										
Repaglinide										
SGLT2i										
Canagliflozin ^b										
Dapagliflozin ^c										
Empagliflozin ^d										
Ertugliflozin ^e										
Sulfaniluree										
Glibenclamide										
Gliclazide										
Glimepiride										
Glipizide										
Gliquidone										

DPP4i= inibitori del DPP4; GLP1-RA= agonisti recettoriali del GLP1; SGLT2i= inibitori del SGLT2.

Verde: utilizzabile senza aggiustamenti di dose. Giallo: utilizzabile con cautela e/o aggiustando le dosi. Rosso: controindicato.

^aUtilizzabile per VFG fino a 25 mL/min; ^bse VFG <60 mL/min iniziare e continuare la terapia con la dose da 100 mg; se VFG <30 mL/min non iniziare il trattamento mentre è possibile continuarlo fino alla dialisi o al trapianto renale nei pazienti già in trattamento; ^cse VFG <25 mL/min non iniziare il trattamento; ^diniziare la terapia, senza necessità di aggiustamenti di dosi, se VFG >60 mL/min; se durante la terapia VFG scende sotto 45 mL/min persistentemente, sospendere il farmaco.

Fig. 4 Definizione di malattia renale cronica (MRC) e insufficienza renale cronica (IRC).
(Nota AIFA 100, gennaio 2022)



I colori indicano il rischio di mortalità e di evoluzione verso stadi più avanzati della malattia renale cronica:

- verde: rischio basso
- giallo: rischio moderato
- arancione: rischio alto
- rosso: rischio molto alto.

In base ai valori dell'eGFR (VFG) combinati con quelli della albuminurie e della proteinuria la MRC si divide in 5 stadi clinici di gravità crescente.

Stadi dell'Insufficienza renale cronica

- | | |
|------------------|--|
| Stadio 1 | eGFR (VFG) normale: superiore o pari a 90 mL/min/1.73m ² . Proteinuria e/o ematuria lievi, spesso asintomatiche |
| Stadio 2 | eGFR lievemente ridotto: tra 60-89 mL/mim/1.73m ² . Proteinuria e/o ematuria lievi, spesso asintomatiche |
| Stadio 3a | eGFR da lievemente a moderatamente ridottoridotto: tra 45-59 mL/mim/1.73m ² . Può esserci proteinuria di grado variabile. |
| Stadio 3b | eGFR da moderatamene a severamente ridotto: tra 30-44 mL/mim/1.73m ² . Può esserci proteinuria di grado variabile. |
| Stadio 4 | eGFR gravemente ridotto: tra 15-29 mL/mim/1.73m ² |
| Stadio 5 | Insufficienza renale: eGFR meno di 15 mL/mim/1.73m ² . Dialisi |

Tab. 16 Conversione HbA1c e glicemia media stimata (Nota AIFA 100, gennaio 2022)

HbA1c (%)	HbA1c (mmol/mol)	Glicemia media (mg/dL)
5.0	31	97
5.5	37	112
6.0	42	126
6.5	48	140
7.0	53	154
7.5	58	168
8.0	64	183
8.5	69	198
9.0	75	212
9.5	80	226
10.0	86	240

Bibliografia

Associazione Medici Diabetologi (AMD)- Società Italiana di Diabetologia (SID). *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018*

The International Hypoglycaemia Study Group. *Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management*. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 385-396

Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS et al. *Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists inpatients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials*. *Lancet Diabetes Endocrinology* 2019; 7: 776:785

Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. CREDENCE Trial Investigators. *Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy*. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295-2306

Neuen L, Young T, Heerspink HJL et al. *SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet Diabetes Endocrinology* 2019; 7: 845-854

Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. *2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD*. *European Heart Journal* 2020; 41: 255-323

McMurray J J, Solomon S, Inzucchi SE et al. *Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction*. *N Engl J Med* 2019; 381:1995-2008

Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T et al. *Comparative effectiveness of glucose-lowering drugs for type 2 diabetes*. *Ann Intern Med* 2020; 173: 278-286

Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD). *La terapia del diabete mellito di tipo 2*.

Heerspink HJL, Stafansson BV, Correa-Rotter R et al, for the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. *Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease*. N Engl J Med 2020; 383: 1436-1446

Taylor OM, Lam C. *The effect of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on macrovascular and microvascular complications of diabetes mellitus: a systematic review*. Curr Ther Res Clin Exp. 2020; 25: 100596

Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G et al. *Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2020 executive summary*. Endocrine Practice 2020; 26: 107-139

Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. *Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction*. N Engl J Med 2021; 385:1451-1461

Packer M, Anker SD, Butler J, et al. *Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure*. N Engl J Med 2020; 383:1413-1424

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. *KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for diabetes management in Chronic Kidney Disease*. Kidney International 2020; 98: S1-S115

Cherney DZI, Dagogo-Jack S, McGuire DK et al. on the behalf of the VERTIS CV Investigators. *Kidney outcomes using asustained $\geq 40\%$ decline in eGFR: a meta-analysis of SGLT2 inhibitor trials*. Clin Cardiol 2021; 44: 1139-1143

American Diabetes Association. *Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021*. Diabetes Care 2021; 44 (suppl.1): S111-S124

Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA et al. *Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomisedcontrolled trials*. BMJ 2021; 372: m4573

R.M. Piancone
Tel. 3881940802
E-mail renatopiancone@gmail.com