

# il Diabete

Vol. 33, N. 1, maggio 2021



## – RASSEGNE

Gestione del paziente con diabete e cancro: è tempo di un approccio dedicato/integrato

Ipercolesterolemia e diabete: up-to-date sulla terapia

Vaccini per il diabete di tipo 1: a che punto siamo?

## – EDITORIALI

Attività fisica in gravidanza di donne con diabete

## – AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

Programma di realtà virtuale per dispositivi mobili per il “self-management” delle donne con diagnosi di diabete gestazionale

## – JOURNAL CLUB

## – MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE

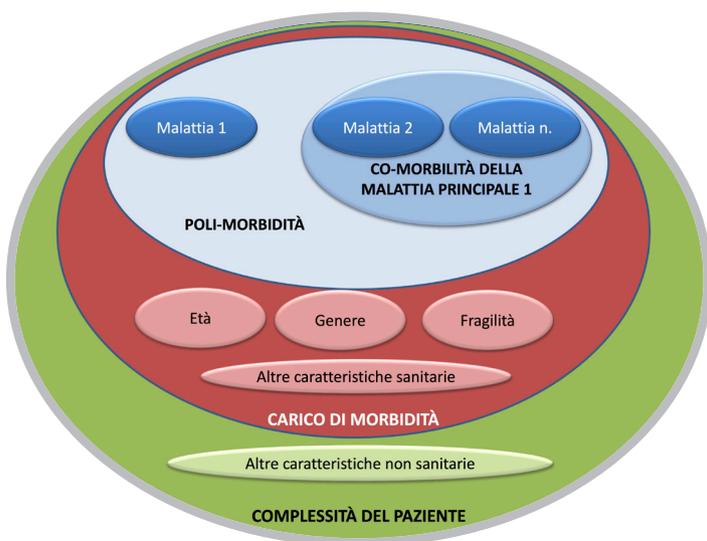
Intelligenza artificiale in ambito diabetologico: prospettive, dalla ricerca di base alle applicazioni cliniche

## – AGGIORNAMENTO CLINICO E TECNOLOGIE

Quando la centrale elettrica va in black-out: un caso di diabete mitocondriale

## – VITA DELLA SID

Gestione del rischio cardiovascolare nel diabete: un documento congiunto delle Società Italiane di Cardiologia (SIC) e di Diabetologia (SID)



# il Diabete

---

Organo ufficiale della  
Società Italiana di Diabetologia

## *Direttore Scientifico*

Paolo Cavallo Perin (Torino)

## *Co-direttori*

Francesco Dotta (Siena)  
Simona Frontoni (Roma)  
Marta Letizia Hribal (Catanzaro)  
Lorella Marselli (Pisa)  
Anna Solini (Pisa)  
Roberto Trevisan (Bergamo)

## *Comitato di Redazione*

Danila Capoccia (Roma)  
Franco Cavalot (Torino)  
Giuseppe Daniele (Pisa)  
Gian Paolo Fadini (Padova)  
Teresa Vanessa Fiorentino (Catanzaro)  
Francesca Fiory (Napoli)  
Gabriella Gruden (Torino)  
Annunziata Lapolla (Padova)  
Luigi Laviola (Bari)  
Roberto Miccoli (Pisa)  
Matteo Monami (Firenze)  
Andrea Natali (Pisa)  
Annalisa Natalicchio (Bari)  
Antonio Nicolucci (Pescara)  
Emanuela Orsi (Milano)  
Gabriele Perriello (Perugia)  
Piermarco Piatti (Milano)  
Lorenzo Piemonti (Milano)  
Salvatore Piro (Catania)  
Paolo Pozzilli (Roma)  
Sabrina Prudente (Roma)  
Giuseppe Pugliese (Roma)  
Gregory Alexander Raciti (Napoli)  
Laura Sciacca (Catania)

## *Responsabili di Redazione*

Maria Felice Brizzi (Torino)  
Fabio Broglio (Torino)  
Paolo Fornengo (Torino)  
Ivana Rabbone (Torino)

## **CONSIGLIO DIRETTIVO SID**

### *Presidente*

Francesco Purrello (Catania)

### *Presidente Eletto*

Agostino Consoli (Chieti)

### *Tesoriere*

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

### *Segretario*

Salvatore Piro (Catania)

### *Consiglieri*

Fabio Broglio (Torino)  
Angelo De Pascale (Genova)  
Massimo Federici (Roma)  
Frida Leonetti (Roma)  
Edoardo Mannucci (Firenze)  
Annalisa Natalicchio (Bari)  
Gianluca Perseghin (Milano)  
Massimiliano Petrelli (Ancona)  
Ferdinando Carlo Sasso (Napoli)  
Anna Solini (Pisa)  
Giovanni Targher (Verona)

## **UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2018-2020**

Agostino Consoli (Chieti)  
Francesco Purrello (Catania)  
Giorgio Sesti (Catanzaro)

## Sommario

### – RASSEGNE

- 1 **Gestione del paziente con diabete e cancro: è tempo di un approccio dedicato/integrato**

*Laura Sciacca, Agostino Milluzzo*

- 17 **Ipercolesterolemia e diabete: up-to-date sulla terapia**

*Marco Giorgio Baroni, Marcello Arca*

- 28 **Vaccini per il diabete di tipo 1: a che punto siamo?**

*Federica Vecchio, Roberto Mallone*

### – EDITORIALI

- 35 **Attività fisica in gravidanza di donne con diabete**

*Nicolina Di Biase, Stefano Balducci, Angela Napoli*

### – AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA A CURA DI M.L. HRIBAL

- 49 **Programma di realtà virtuale per dispositivi mobili per il “self-management” delle donne con diagnosi di diabete gestazionale**

### 52 – JOURNAL CLUB

### – MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE A CURA DI L. MARSELLI

- 56 **Intelligenza artificiale in ambito diabetologico: prospettive, dalla ricerca di base alle applicazioni cliniche**

*Cecilia Panigutti, Emanuele Bosi*

### – AGGIORNAMENTO CLINICO E TECNOLOGIE A CURA DI F. DOTTA, A. SOLINI

- 63 **Quando la centrale elettrica va in black-out: un caso di diabete mitocondriale**

*Alex Brocchi, Cristina Bianchi, Stefano Del Prato*

### – VITA DELLA SID

- 70 **Gestione del rischio cardiovascolare nel diabete: un documento congiunto delle Società Italiane di Cardiologia (SIC) e di Diabetologia (SID)**

*Il numero corrente è stato realizzato dal Comitato scientifico e di Redazione attivo nel 2020; la Direzione scientifica si rinnoverà a partire dal n. 2, luglio 2021.*

PLATINUM CIRCLE



GOLDEN CIRCLE



SILVER CIRCLE



# il Diabete

---

Vol. 33, N. 1, maggio 2021

**Direzione Scientifica**

Paolo Cavallo Perin, Torino

**Direttore Responsabile**

Stefano Melloni

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2021 SID  
Società Italiana di Diabetologia  
ISBN Online 978-88-6923-788-1  
ISSN Online 1720-8335

Nessuna parte può essere duplicata o riprodotta senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.



Bononia University Press

**Bononia University Press**

Via Ugo Foscolo 7, 40123 Bologna  
tel. (+39) 051 232 882; fax (+39) 051 221 019  
e-mail: [info@buponline.com](mailto:info@buponline.com)  
[www.buponline.com](http://www.buponline.com)

*Periodico riconosciuto "di elevato valore culturale" dal Ministero per i Beni e le Attività Culturali*

Autorizzazione Tribunale di Milano  
n. 706 del 2/11/1988

Progetto grafico: Alessio Bonizzato

**Avvertenza ai lettori**

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio e impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, e invita il lettore a controllarne personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

# Gestione del paziente con diabete e cancro: è tempo di un approccio dedicato/integrato

Laura Sciacca, Agostino Milluzzo

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione Endocrinologia, Università degli Studi di Catania

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2101a>

## INTRODUZIONE

Diabete e cancro sono malattie diffuse e dalla prevalenza in continua crescita. Attualmente i pazienti affetti da diabete nel mondo sono circa 400 milioni, la maggior parte affetta da diabete mellito di tipo 2 (T2D) e si prevede un aumento fino a 650 milioni nei prossimi due decenni (1). Il rapporto mondiale dell'*International Agency for Research on Cancer* ha indicato 18 milioni di nuovi casi di cancro e quasi 10 milioni di decessi correlati al cancro nel 2018 (2). Entrambe le malattie hanno una complessa patogenesi multifattoriale e condividono molti fattori di rischio (sedentarietà, obesità, alcol e assunzione di tabacco, invecchiamento) (2-3). Negli ultimi decenni, la diffusione dello stile di vita occidentale ha favorito un rapido aumento della prevalenza di sovrappeso e obesità e delle condizioni sfavorevoli ad essi correlati come iperinsulinemia, iperglicemia, aumento di citochine infiammatorie (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17, TGF- $\beta$ ), tutte coinvolte nell'eziopatogenesi sia del T2D sia del cancro (2-4). In particolare, l'iperinsulinemia favorisce la crescita cellulare e, insieme ai fattori sopra citati, la progressione e l'aggressività del cancro (4-7). Inoltre, è noto che la maggior parte delle cellule tumorali iperesprimono l'isoforma A del recettore dell'insulina (IR-A) e sono più sensibili all'effetto mitogeno dell'insulina rispetto agli effetti prevalentemente metabolici dell'isoforma B del recettore insulinico (IR-B) (4-5, 8).

I malati di cancro in una percentuale compresa tra l'8 e il 18% sono anche affetti da diabete (9). A conferma dell'influenza reciproca delle due patologie, dati osservazionali mostrano un aumento del rischio di cancro (fegato, mammella, pancreas, colon-retto, vescica, endometrio) nei soggetti diabetici (10-11). Inoltre, i pazienti con diabete presentano una più elevata mortalità cancro-specifica a causa di una maggiore predisposizione alle infezioni, un'aumentata mortalità intra- e post-operatoria e una maggiore tossicità delle terapie anti-tumorali (12-14). In aggiunta, la complessità di tali pazienti, soprattutto in

### FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID ([www.fad.siditalia.it](http://www.fad.siditalia.it)).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line al quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

**Per ulteriori informazioni: [www.fad.siditalia.it](http://www.fad.siditalia.it)**

caso di comorbidità micro- e macro-vascolari, potrebbe costringere all'utilizzo di chemioterapici a dosaggi subottimali, riducendone l'efficacia e quindi la sopravvivenza del paziente. Infine, i sopravvissuti al cancro avrebbero un aumentato rischio di diabete, in particolare nei pazienti con cancro pancreatico, renale, epatico, colo-rettale e mammario, indipendentemente dai tradizionali fattori di rischio (15-16).

La gestione clinica dei pazienti con diabete e cancro presenta diverse criticità (17). Sul versante diabetologico, i maggiori problemi riguardano il livello di controllo glicemico da perseguire, i farmaci da utilizzare e la gestione delle complicanze croniche. Per quanto riguarda l'ambito oncologico, gli aspetti critici sono relativi alla gestione delle terapie antitumorali in rapporto alle eventuali complicanze croniche del diabete, agli effetti sulla glicemia della terapia steroidea di supporto, alla gestione di aspetti nutrizionali (mancanza di appetito, vomito, nutrizione artificiale) e il fine vita.

A complicare la gestione clinica dei pazienti con diabete e cancro vi è l'attuale mancanza di protocolli clinici e linee guida standardizzate.

Questa rassegna riassume le evidenze più recenti relative alla gestione della malattia "cancro-diabete" con l'obiettivo di fornire ai clinici uno strumento aggiornato per la cura di questi pazienti.

## GESTIONE DEL COMPENSO GLICEMICO

La gestione del cancro focalizza l'attenzione di medici e pazienti. Tuttavia, il compenso glicemico dei pazienti affetti da cancro e diabete non può essere sottovalutato. Studi osservazionali indicano che il diabete, se non controllato, influenza negativamente la prognosi del cancro riducendo durata di remissione e sopravvivenza (18-23). Una meta-analisi di 23 studi di Barone et al. (12) ha dimostrato un aumento del 41% di mortalità nei malati di cancro affetti anche da diabete, in particolare nei soggetti con cancro mammario, dell'endometrio e del colon-retto (HR: 1,76; 1,61 e 1,32, rispettivamente) (12). I motivi sono molteplici: il diabete, soprattutto se in presenza di complicanze renali, cardiovascolari e neuropatiche, aumenta il rischio di infezioni, mortalità operatoria e post-operatoria, la tossicità delle terapie e peggiora lo stato nutrizionale e il *performance status* (9, 12-14).

## Target glicemici

La scelta degli obiettivi glicemici dovrebbe essere guidata principalmente dall'aspettativa di vita e dalle comorbidità del paziente.

In caso di aspettativa di vita inferiore a cinque anni, la priorità consiste nell'evitare le complicanze acute del diabete (ipoglicemia, chetoacidosi, sindrome iperglicemica iperosmolare), ridurre i sintomi osmotici correlati all'iperglicemia (poliuria, polidipsia, disidratazione) e le infezioni (24). Di contro, la prevenzione delle complicanze croniche micro- e macro-vascolari diventa secondaria. Target di emoglobina glicata (HbA1c) tra l'8-9% con valori di glicemia compresi tra 120-270 mg/dL possono considerarsi ragionevoli (25-26).

Nei soggetti con aspettativa di vita molto breve (giorni o settimane) i valori di glicemia dovrebbero essere mantenuti entro un intervallo compreso tra 180-360 mg/dL (26-27).

Negli ultimi decenni, grazie al miglioramento delle procedure di diagnosi precoce e delle terapie antitumorali, una percentuale crescente di pazienti affetti da cancro ha una lunga aspettativa di vita e può anche guarire. In tali casi, gli obiettivi glicemici da perseguire sono simili a quelli dei pazienti diabetici non affetti da cancro (24).

## Farmaci per il diabete

Allo stato attuale, non esistono raccomandazioni specifiche sulla gestione della terapia del diabete nei pazienti affetti da cancro. Pertanto, le decisioni terapeutiche si basano sul quadro clinico generale di ciascun paziente e delle caratteristiche delle classi di farmaci disponibili (rapidità d'insorgenza dell'effetto euglicemizzante, eventi avversi, potenziali interazioni con le terapie antitumorali, influenza sul rischio di progressione o recidiva del cancro) (28).

L'insulina è spesso praticata nei pazienti affetti da T2D e cancro. La sua efficacia e rapida insorgenza d'azione sono particolarmente utili in caso di iperglicemia grave. Inoltre, la flessibilità dello schema insulinico ben si adatta al trattamento dell'iperglicemia acuta e intermittente, conseguenza dell'utilizzo dei chemioterapici antitumorali - soprattutto se somministrati ciclicamente - e dei glucocorticoidi (GC), frequentemente utilizzati nella terapia di supporto per ridurre i sintomi collaterali della chemioterapia, contrastare il dolore, oppure come componenti della chemioterapia nei tumori ematologici (9).

Nei pazienti con iperglicemia prevalentemente post-prandiale gli analoghi dell'insulina a breve durata d'azione (lispro, aspart, glulisine) sono da preferire per le loro caratteristiche farmacocinetiche: rapida insorgenza d'azione e possibilità di somministrazione anche subito dopo la fine del pasto ben si prestano alle esigenze dei pazienti con nausea, vomito e difficoltà ad alimentarsi, in cui l'assunzione di cibo è molto variabile e poco prevedibile (9, 29).

Nei casi in cui è necessaria una correzione anche della glicemia a digiuno potrebbe essere necessario un regime insulinico basal-bolus. Degludec e glargine 300 U/mL sono da preferire per la loro maggiore flessibilità nei tempi di somministrazione rispetto a glargine 100 U/mL e detemir (9, 30).

Di contro, la gestione della terapia con insulina, soprattutto in pazienti naïve o con diabete di nuova insorgenza, risulta spesso complessa determinando un ulteriore carico emotivo e assistenziale. Il paziente o chi lo assiste devono essere adeguatamente formati riguardo all'autocontrollo glicemico, ad una corretta tecnica di iniezione dell'insulina e alla sua titolazione. L'ipoglicemia resta il principale effetto collaterale dell'insulina, soprattutto in un regime basal-bolus.

Le evidenze sugli effetti cancerogeni degli analoghi dell'insulina ad azione prolungata sono incerte e talvolta contrastanti. Considerando la carenza di dati conclusivi a riguardo, la decisione di utilizzare gli analoghi dell'insulina ad azione prolungata nei pazienti diabetici con cancro deve essere valutata singolarmente sulla base dei rischi metabolici e non metabolici (31-34).

I farmaci secretagoghi orali (sulfoniluree e glinidi), stimolando la secrezione di insulina endogena, rappresentano un'alternativa all'insulina. Tuttavia, l'iperinsulinemia che ne deriva può determinare episodi ipoglicemici ed aumento ponderale.

Tra le sulfoniluree andrebbero preferite le molecole a breve durata d'azione (gliclazide) per l'efficacia sulla glicemia post-prandiale e il minor rischio di ipoglicemia rispetto a glibenclamide, glimepiride e glipizide (34-35).

Nei pazienti in cui l'introito alimentare non è prevedibile o varia da pasto a pasto, la repaglinide, meglitinide con effetto secretagogo di breve durata, a rapida insorgenza e con diverse posologie disponibili (0,5- 1 e 2 mg), potrebbe rappresentare una valida opzione terapeutica (29).

Le evidenze sul rischio di cancro nei pazienti trattati con secretagoghi sono contrastanti e non univoche. Alcuni studi osservazionali hanno mostrato un aumento del rischio di cancro mammario, studi successivi, meglio disegnati, hanno mitigato tale rischio e confinato all'uso di glibenclamide (3, 36). Di contro, esistono evidenze su un rischio ridotto di cancro ovarico e prostatico correlato all'assunzione di sulfoniluree (3).

In caso di iperglicemia post-prandiale di lieve entità, l'acarbose, inibitore dell'alfa-glucosidasi che riduce l'assorbimento dei carboidrati nell'intestino tenue, rappresenta un'alternativa terapeutica. Rispetto all'insulina e ai secretagoghi ha un minore effetto sui livelli di glicemia post-prandiale, ma anche un rischio molto più basso di ipoglicemia. Tuttavia, l'effetto lieve sulla glicemia e la possibile presenza di eventi avversi intestinali (flatulenza, dolore addominale e diarrea) ne limita l'uso nei pazienti oncologici (9).

L'uso degli insulino-sensibilizzanti (metformina e pioglitazone) nei pazienti affetti da T2D e cancro è supportato dal razionale di contrastare l'insulino-resistenza, che può essere peggiorata dall'utilizzo di alcuni farmaci antineoplastici e dai GC.

Una grande mole di dati è disponibile sull'uso della metformina, biguanide ampiamente utilizzata nei pazienti con T2D. Oltre agli effetti euglicemizzanti, studi preclinici e clinici ne hanno evidenziato proprietà antitumorali. In vitro, la metformina riduce la proliferazione delle cellule tumorali, la transizione epitelio-mesenchimale e induce l'apoptosi (36). Molteplici studi osservazionali hanno mostrato che l'utilizzo di metformina riduce sia il rischio di insorgenza di diverse neoplasie maligne (colon-retto, mammella, prostata, fegato, stomaco pancreas, ovaie) che di mortalità cancro-correlata (10, 37-38). Inoltre, l'uso della metformina è stato associato ad un'aumentata radiosensibilità dei tessuti tumorali: una meta-analisi di 17 studi di coorte, che ha incluso circa 14.000 pazienti con diversi tipi di cancro (prostata, testicolo, retto, polmone, esofago e fegato), ha osservato nei pazienti in terapia con metformina una migliore risposta dei tessuti tumorali alla radioterapia e una migliore sopravvivenza globale (39). Sebbene tali evidenze, derivate da studi clinici retrospettivi, non siano abbastanza forti per raccomandare l'uso della metformina in tutte le persone con diabete e cancro, il suo utilizzo è ragionevole in assenza di eventi avversi (disturbi gastrointestinali)

o controindicazioni (insufficienza renale cronica, somministrazione di mezzo di contrasto per il rischio di nefropatia acuta e ipossia sistemica) (24, 40).

Altra classe di insulino-sensibilizzanti orali sono i tiazolidinedioni (TZD). Il pioglitazone, unica molecola disponibile in commercio, ha dimostrato una certa sicurezza nei pazienti oncologici, ad eccezione di un possibile aumento del rischio di cancro alla vescica osservato in studi sugli animali e che successivi studi osservazionali e di meta-analisi non hanno escluso né confermato (41-43). Pertanto, l'uso di pioglitazone deve essere evitato nei pazienti con cancro vescicale o ematuria non studiata (3, 44). Per quanto riguarda l'efficacia sulla glicemia, la lenta insorgenza d'azione potrebbe essere un inconveniente nei pazienti con iperglicemia acuta e grave.

#### **Nuove classi di farmaci per il diabete**

Gli inibitori dell'enzima dipeptidil peptidasi-4 (DPP4-I) e gli agonisti del recettore del peptide-1 simile al glucagone (GLP1-RA) che agiscono modulando il sistema incretinico, sono sempre più utilizzati nella terapia del T2D e potenzialmente utili nei pazienti affetti anche da cancro. Studi preclinici e osservazionali hanno mostrato un possibile aumento del rischio di cancro alla tiroide e al pancreas correlato all'uso delle incretine (45-46). Tuttavia, tale rischio, evidenziato da studi con criticità metodologiche, è stato mitigato da successive osservazioni (47-49). I DPP4-I (sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin, linagliptin, alogliptin) si caratterizzano per una insorgenza d'azione lenta ed un effetto lieve-moderato sulla riduzione della glicemia che possono limitarne l'utilizzo nei casi di iperglicemia acuta o moderata-grave. I pochi dati disponibili relativi all'influenza del DPP4-I sulla prognosi del cancro hanno evidenziato un profilo di sicurezza di questi farmaci sul rischio di progressione, recidiva e mortalità della neoplasia (50-51).

I GLP1-RA (exenatide, liraglutide, lixisenatide, dulaglutide, semaglutide) sono più efficaci nel ridurre il livello di glucosio rispetto ai DPP4-I. Tuttavia, possono determinare la comparsa di effetti collaterali gastrointestinali (mancanza di appetito, nausea, vomito e perdita di peso) indesiderabili in pazienti con cancro.

La più recente classe di ipoglicemizzanti orali, gli inibitori del trasportatore di sodio glucosio-2 (SGLT2-I) (empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin, ertugliflozin), riduce i livelli di glucosio plasmatico inibendone il rias-

sorbimento renale e aumentandone l'escrezione urinaria. Questi farmaci non solo non aumentano il rischio di cancro (52-53), ma studi preclinici hanno indicato, principalmente per canagliflozin, un interessante effetto antiproliferativo a carico delle cellule tumorali epatiche (54-56). Gli SGLT2-I sono potenzialmente utili per il trattamento del diabete nei pazienti oncologici, sebbene sia necessario tenere in mente il possibile rischio di infezioni genito-urinarie, la deplezione di volume e la chetoacidosi diabetica euglicemica.

#### **TERAPIE ANTITUMORALI E GESTIONE DEL DIABETE**

Tra gli effetti collaterali dei farmaci antitumorali si annoverano anche quelli a carico del metabolismo glucidico. Inoltre, tali terapie possono incidere, in maniera indipendente dal compenso glicemico, sull'insorgenza e la progressione delle complicanze micro e macro-vascolari correlate al diabete (57-58).

#### **Effetti sul compenso glicemico**

Le terapie antitumorali possono peggiorare il controllo glicemico in pazienti già diabetici o indurre iperglicemia transitoria o permanente in soggetti con una normale tolleranza ai carboidrati prima della diagnosi di cancro (16). In quest'ultimo caso, per distinguere un'iperglicemia insorta durante il trattamento antitumorale da una preesistente ma misconosciuta è utile valutare i livelli di HbA1c (9).

Sia i chemioterapici antitumorali sia le terapie di supporto possono influenzare negativamente l'omeostasi glicemica nei pazienti con cancro. I GC - comunemente impiegati per ridurre gli effetti collaterali delle terapie antitumorali o come componenti dello schema chemioterapico delle neoplasie ematologiche - inducono insulino-resistenza e quindi aumento della glicemia (57, 59).

La maggior parte delle evidenze sulla gestione della glicemia durante e immediatamente dopo i trattamenti antitumorali deriva da studi osservazionali e non sono disponibili raccomandazioni o linee guida specifiche. È noto che un controllo glicemico subottimale in corso di chemioterapia si traduce in un aumento del rischio di esiti sfavorevoli cancro-specifici e in una ridotta sopravvivenza (22-23). Inoltre, è importante raggiungere un compenso glicemico adeguato fin dall'inizio della chemioterapia: in una osservazione longitudinale di 12 settimane di

18 pazienti affetti da T2D con varie neoplasie solide e del sangue, è stato dimostrato che uno scarso controllo glicemico all'inizio della chemioterapia aumenta il rischio di eventi avversi (infezioni, ospedalizzazione, riduzione o interruzione della chemioterapia) (60).

Tuttavia, l'effetto sulla glicemia di molti farmaci chemioterapici non è del tutto noto e il loro impatto a breve termine sull'andamento della glicemia è incerto e difficile da prevedere (58, 61-62). I farmaci antitumorali possono influenzare il metabolismo del glucosio interferendo sia sulla sintesi o secrezione di insulina che sulla sensibilità all'insulina (9, 63) (Tab. 1).

Molti studi hanno valutato l'effetto dei chemioterapici antitumorali sull'insorgenza di nuovi casi di diabete (16). Di contro, sono poche le osservazioni, principalmente retrospettive, che hanno indagato l'effetto di tali terapie sui profili glicemici di pazienti con diabete già noto. Una meta-analisi di otto studi retrospettivi che ha incluso pazienti affetti da T2D con diversi tipi di cancro (prostata, mammella, stomaco, colon e mieloma multiplo) ha riportato un peggioramento dell'HbA1c dopo 12 e 24 mesi dall'inizio del trattamento per il cancro (61). Tale peggioramento è risultato più marcato nei pazienti con cancro prostatico in terapia di deprivazione androgenica con agonisti dell'ormone di rilascio della gonadotropina (GnRH), anti-androgeni steroidei (ciproterone acetato) e non steroidei (flutamida, bicalutamida, nilutamida) per i ben noti effetti sfavorevoli sul peso corporeo, incremento della massa grassa e sensibilità insulinica (61, 64-68) (Tab. 1).

Recentemente il nostro gruppo ha valutato, in una casistica retrospettiva di 168 pazienti con T2D affetti da vari tipi di cancro, l'effetto a breve termine di vari farmaci antitumorali sul compenso glicemico (58). Nei sei mesi successivi all'inizio delle terapie antitumorali, l'HbA1c media è aumentata significativamente (da 7,1% a 7,5%,  $p < 0,005$ ) e in più di due terzi dei pazienti è stato osservato un aumento dei livelli di HbA1c superiore allo 0,5%. Inoltre, in metà dei pazienti è stato necessario potenziare la terapia anti diabete nella maggior parte dei casi introducendo l'insulina. Infine, valutando l'effetto di ciascuna classe di farmaci antitumorali sul controllo glicemico, è stato osservato un impatto negativo nei pazienti trattati con GC ad alte dosi, inibitori di mTOR, anticorpi citotossici,

agenti alchilanti, anti-microtubuli e antimetaboliti (58).

L'effetto sfavorevole dei GC sull'omeostasi del glucosio è ben noto ed è determinato da un'aumentata insulino-resistenza, gluconeogenesi epatica e da una ridotta secrezione di insulina (68-69) (Tab. 1). L'utilizzo di GC (prednisone, prednisolone, metilprednisolone e desametasone) in pazienti con T2D determina un marcato rialzo glicemico, principalmente post-prandiale. Pertanto, il paziente diabetico dev'essere informato sulla necessità di intensificare il monitoraggio della glicemia capillare per individuare e contrastare prontamente l'iperglicemia (24, 62, 70-71). In questi casi, l'uso di analoghi dell'insulina a breve durata d'azione rappresenta la prima scelta e si raccomanda la dose iniziale di 0,1 U/kg per pasto. Potrebbe essere necessario un dosaggio supplementare di insulina in base al livello di iperglicemia pre-prandiale (0,04 o 0,08 U/kg per pasto per valori glicemici pre-prandiali compresi tra 200-300 mg/dL o superiori a 300 mg/dL, rispettivamente) (72). Nei pazienti già in terapia insulinica, il bolo prandiale deve essere aumentato in base ai livelli di glucosio capillare (62). Nei pazienti che assumono GC in una singola somministrazione giornaliera, le indicazioni delle *Joint British Diabetes Societies* suggeriscono l'uso mattutino di insulina basale (dose iniziale di 0,4 U/kg) (82-83) o di sulfoniluree ad alte dosi (gliclazide fino a 240 mg al mattino e 80 mg alla sera) (73).

Gli inibitori di mTOR (everolimus, sirolimus, temsirolimus), utilizzati nel cancro della mammella, nel carcinoma a cellule renali avanzato e nei tumori neuroendocrini (NET), svolgono la loro azione antitumorale inibendo vie normalmente coinvolti nel metabolismo cellulare, proliferazione e angiogenesi (74-76). Tuttavia, tali molecole aumentano l'insulino-resistenza e i livelli di glicemia sia nei soggetti con che senza diabete (62, 77) (Tab. 1). L'everolimus induce iperglicemia nel 10-15% dei casi, richiedendo quindi una stretta sorveglianza glicemica nei pazienti che lo utilizzano (78) (Tab. 1).

Nell'ultimo decennio, nuove molecole che agiscono modulando la risposta del sistema immunitario alle cellule tumorali hanno acquisito un ruolo rilevante nel trattamento del melanoma metastatico, del carcinoma polmonare non a piccole cellule, del carcinoma a cellule renali, del carcinoma della vescica, del cancro della testa e del collo e dei linfomi (63).

**Tabella 1** ♦ **Effetti dei farmaci antitumorali sull'omeostasi glicemica**

FARMACI	GLICEMIA	HbA1c	MECCANISMO
<b>Agenti ormonali</b> - Agonisti GnRH ( <i>triptorelina, leuprorelina</i> ) - Anti-androgeni ( <i>ciproterone acetate, flutamide, bicalutamide, nilutamide</i> )	↑ [64]	↑ [68]	Aumentata Ins-Res
<b>Glucocorticoidi</b> ( <i>prednisone, prednisolone, metilprednisolone, desametasone</i> )	↑ [70, 71]	↑ [58, 71]	Aumentata Ins-Res
<b>Inibitori mTOR</b> ( <i>everolimus, sirolimus, temsirolimus</i> )	↑ [77]	↑ [58]	Aumentata Ins-Res
<b>ICIs</b> - Anticorpi Anti-CTLA-4 ( <i>ipilimumab</i> ) - Inibitori PDL-1 ( <i>atezolizumab, avelumab</i> ) - Inibitori PD-1 ( <i>nivolumab, pembrolizumab</i> )	↑ [89]	↑ [79]	Ridotta P/S Ins
<b>Analoghi della somatostatina</b> ( <i>octreotide, lanreotide, pasireotide</i> )	↑ (pasireotide) [83] ↓ (octreotide) [84]	↑ [83]	Ridotta P/S Ins Ridotta P/S Gluc
<b>L-asparaginasi</b>	↑ [85, 86]		Ridotta P/S Ins
<b>Agenti alchilanti</b> ( <i>cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, ciclofosfamide, ecc.</i> )	↑ [87-89]	↑ [58]	Ridotta P/S Ins?
<b>Anti-microtubuli</b> ( <i>docetaxel, paclitaxel, vinorelbina, vincristina, ecc.</i> )	↑ [87, 90]	↑ [58]	Ridotta P/S Ins?
<b>Anti-metaboliti</b> ( <i>5-fluorouracile, gemcitabina, capecitabina, metotrexate, ecc.</i> )	↑ [88, 91]	↑ [58]	Ridotta P/S Ins?
<b>Antracicline</b> ( <i>doxorubicina, epirubicina, ecc.</i> )	↑ [87]		Ridotta P/S Ins?

**Abbreviazioni:** GnRH, gonadotropin-releasing hormone; Ins-Res, insulino-resistenza; HbA1c, emoglobina glicosilata; mTOR, mammalian target of rapamycin; ICIs, immune checkpoint inhibitors; CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte 4-antigen; PDL-1, programmed cell death ligand-1; PD-1 programmed cell death-1, P/S Ins, produzione/secrezione insulinica; P/S Gluc, produzione/secrezione glucagone.

Tuttavia, gli anticorpi citotossici diretti verso l'antigene 4 dei linfociti T (anti-CTLA-4), gli inibitori del ligando della morte cellulare programmata (inibitori del PDL-1) e della morte cellulare programmata 1 (inibitori del PD-1) possono innescare una risposta immuno-mediata anche verso le cellule beta pancreatiche con conseguente distruzione e insorgenza di diabete che si riscontra in circa l'1% dei pazienti trattati con questi farmaci (79-81) (Tab. 1). L'iperglicemia che ne deriva è spesso acuta e grave. Una meta-analisi di Akturk et al. (79) indica un esordio di diabete dopo una mediana di 49 giorni dalla prima dose di farmaco, con valori medi di glicemia e HbA1c di 602 mg/dL e 7,9% rispettivamente e chetoacidosi nel 76% dei casi. Considerando tale modalità di insorgenza dell'iperglicemia, potenzialmente pericolosa per la vita, si raccomanda nei soggetti diabetici e non trattati con ICI, un attento monitoraggio clinico e biochimico.

Un'altra classe di farmaci a cui porre particolare attenzione sono gli analoghi della somatostatina (SST-A) (octreotide, lanreotide e pasireotide), utilizzati per la cura di acromegalia e NET. Fisiologicamente, la somatostatina (SST) si lega ai recettori pancreatici che inibiscono il rilascio di insulina e glucagone (82). Gli SST-A hanno un duplice effetto sull'omeostasi del glucosio, spiegato dalla diversa affinità di questi farmaci per i recettori della SST (SSTR) (63) (Tab. 1). Pasireotide inibisce il rilascio di insulina legando SSTR5 con elevata affinità. Muhammad et al. (83) hanno osservato un aumento della glicemia nell'88,5% degli acromegalici trattati con pasireotide per 24 settimane e un aumento di HbA1c da 6,1% a 7,8%. Inoltre, la percentuale di pazienti affetti da diabete è aumentata dal 32,8% al 68,9% a distanza di sei mesi dall'inizio del trattamento. Invece, il trattamento con octreotide è

stato correlato ad eventi ipoglicemici correlati alla sua attivazione preferenziale di SSTR2 con conseguente soppressione della produzione di glucagone (84).

Il farmaco L-asparaginasi, impiegato per la cura della leucemia linfoblastica acuta, riduce la secrezione di insulina impoverendo le riserve di L-asparagina nelle cellule beta (9) e determinando, in circa il 7% dei trattati, una citolisi pancreatica (85-86) (Tab. 1).

Le classiche terapie citolitiche (agenti alchilanti, antimicrotubuli, antimetaboliti, inibitori della topoisomerasi) sono ancora ampiamente utilizzati, rappresentando il cardine di molti trattamenti per il cancro (71). Il loro impatto sul compenso glicemico di pazienti con T2D non è chiaro a causa della mancanza di studi prospettici longitudinali (57-58). Inoltre, la comprensione di come queste molecole alterino l'omeostasi glicemica è resa difficoltosa dagli schemi chemioterapici multi-farmaco, spesso includenti anche i GC, che rendono difficile analizzare il contributo di ciascuna classe, evidenziando la necessità di studi longitudinali mirati. Una revisione sistematica di Hershey et al. (57) che ha analizzato 22 studi su pazienti con tumori solidi, ha mostrato che cisplatino (agente alchilante) (87-89), docetaxel e vinorelbine (agenti antimicrotubuli) (87, 90), 5-fluorouracile (antimetabolita) (88, 91) e doxorubicina (inibitore della topoisomerasi) (87) sono associati a vari gradi di iperglicemia in pazienti non diabetici. In un nostro studio retrospettivo su pazienti con T2D e vari tipi di tumori maligni abbiamo riscontrato che le classi di farmaci antitumorali associate all'aumento di HbA1c sono le stesse riportate da Hershey et al. in pazienti non diabetici (57-58).

### **Effetti sulle complicanze croniche del diabete**

L'obiettivo primario per tutti i pazienti con diabete è evitare le complicanze croniche micro e macro-vascolari, la cui comparsa è strettamente correlata all'entità del compenso glicemico. I farmaci antitumorali possono favorire, sia direttamente che indirettamente (aumento della glicemia), l'insorgenza o la progressione di complicanze vascolari (58). La prevenzione di tali complicanze è fondamentale, soprattutto nei pazienti con cancro con una buona aspettativa di vita, ma anche nei pazienti con prognosi di cancro incerta o cattiva, in cui una improvvisa compromissione delle condizioni renali, oculari, cardiovascolari e neurologiche potrebbe determinare l'inter-

ruzione o la rimodulazione degli schemi chemioterapici riducendo la risposta antitumorale (92-93).

Le evidenze sull'impatto a breve e lungo termine delle chemioterapie sulle complicanze croniche del diabete sono poche e non sono disponibili raccomandazioni specifiche sulla loro gestione nei pazienti oncologici (17).

Il rene è tra gli organi più esposti all'effetto dei farmaci antitumorali. Un aumento significativo della creatinina sierica con conseguente riduzione della velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) sono stati osservati, entro i sei mesi successivi alla chemioterapia, in pazienti con T2D esposti a differenti classi di farmaci antitumorali (58) (Tab. 2). In circa il 10% dei pazienti si è avuto anche un rialzo della microalbuminuria. Le classi di farmaci più a rischio di determinare eventi avversi renali sono gli inibitori di mTOR e gli inibitori chinasi (58). È noto che everolimus e temsirolimus aumentano il livello di creatinina nel 10% dei pazienti trattati (94). Ciò sembra essere dovuto all'effetto iperglicemizzante degli inibitori di mTOR più che a un effetto intrinseco di queste molecole sulle cellule renali (95-96) (Tab. 2). Per gli inibitori della tirosin-chinasi (TKIs), in particolare pazopanib, sunitinib, axitinib, sorafenib, è stato descritto un aumento dei livelli delle proteine urinarie (albuminuria asintomatica o sindrome nefrosica) (97-98). Eventi avversi simili sono stati riportati per bevacizumab e aflibercept, anticorpi monoclonali diretti contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF), con un'incidenza compresa tra l'1% e il 38% nei diversi studi clinici (98) (Tab. 2). Nei pazienti trattati con ICI sono stati descritti casi di nefrite interstiziale acuta, con insorgenza entro 3-12 mesi dal trattamento (98-100) (Tab. 2).

Queste evidenze suggeriscono la necessità di un monitoraggio clinico (idratazione, pressione arteriosa, ecc.) e biochimico (creatinina, elettroliti e proteine urinarie) di questi pazienti, in particolare se presenti nausea e vomito, per rilevare tempestivamente l'insorgenza di eventi avversi renali (24, 98).

Le conoscenze sugli effetti dei farmaci antitumorali sulla retinopatia diabetica sono estremamente limitate (Tab. 2). In una nostra casistica abbiamo osservato che il 6% dei pazienti affetti da T2D e cancro manifestava l'insorgenza o la progressione della retinopatia nei sei mesi successivi alla chemioterapia. Tuttavia, non è stato possibile stabilire una correlazione con specifiche molecole o con protocolli antitumorali (58).

**Tabella 2** ♦ Effetti dei farmaci antitumorali su rene, retina, sistema nervoso periferico e apparato cardiovascolare

FARMACI	EVENTI AVVERSI	MECCANISMO	BIBLIOGRAFIA
<b>Nefropatia</b>			
<b>Inibitori mTOR</b> ( <i>everolimus, sirolimus</i> )	Incremento creatinina Incremento UAE	Iperglicemia e infezioni urinarie	[58, 94-95]
<b>Multi-target TKIs</b> ( <i>pazopanib, sunitinib, sorafenib, axitinib</i> )	Incremento UAE Sindrome nefrosica	Danno endotelio glomerulare Danno podociti	[58, 94, 97-98]
<b>Anti-VEGF</b> ( <i>bevacizumab aflibercept</i> )	Incremento UAE	Danno endotelio glomerulare Danno podociti	[94, 97-98]
<b>ICIs</b> ( <i>ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab</i> )	Nefrite interstiziale acuta	Ipersensibilità ritardata con reazione granulomatosa (attivazione linfociti T CD4+ e macrofagi, produzione interferon-gamma) Danno podociti	[98-100]
<b>Retinopatia</b>			
<b>Anti-estrogeni</b> ( <i>tamoxifene</i> )	Essudati ed emorragie retiniche	Tromboembolie retiniche	[101-104]
<b>Agenti alchilanti</b> ( <i>cisplatino, carboplatino, carmustina</i> )	Ischemia retinica e neoangiogenesi	Trombosi e occlusioni retiniche (iperattivazione fosfolipasi A2 e piastrinica)	[104-105]
<b>ICIs</b> ( <i>nivolumab</i> )	Occlusione vasi retinici Assottigliamento retinico	Autoimmune (anticorpi anti proteine retiniche)	[106]
<b>Anti-VEGF orali</b> ( <i>pazopanib, sunitinib, sorafenib</i> )	Sanguinamento/ occlusione vasi retinici Distacco retina Edema maculare	Alterata permeabilità della coroide; Microemboli vascolari	[109]
<b>Inibitori MAPK</b> ( <i>selumetinib, binimetinib, pimasertib</i> )	Occlusione vasi retinici Distacco retina Liquido sottoretinico	Alterata permeabilità della coroide; Autoimmune (anticorpi anti proteine retiniche)	[107-110]
<b>Neuropatia</b>			
<b>IMIDs</b> ( <i>talidomide</i> )	Neuropatia sensitiva	Inibizione fattori neurotrofici (NGF, NF-kB); Riduzione fattori angiogenetici	[111-112]
<b>Inibitori proteasoma</b> ( <i>bortezomib</i> )	Neuropatia sensitiva e autonoma	Inibizione fattori neurotrofici (NF-kB); Autoimmunità; Alterazione miRNA (miR-20a, -29b, -34a, -128, -181, -342-3p, -17-92)	[111-113]

FARMACI	EVENTI AVVERSI	MECCANISMO	BIBLIOGRAFIA
<b>Malattia cardiovascolare</b>			
<b>Antracicline</b> (doxorubicina, epirubicina, idarubicina)	Disfunzione VS/ scompenso cardiaco	Aumento radicali liberi ossigeno; Disfunzione mitocondriale; Apoptosi	[114-115, 118-119]
<b>Anti-HER2</b> (trastuzumab, lapatinib, pertuzumab)	Disfunzione VS/ scompenso cardiaco Ipertensione	Inibizione ErbB2 con apoptosi cardiomiociti	[114-115, 118, 110]
<b>Anti-VEGF e Multi-target TKIs</b> (bevacizumab, pazopanib, sunitinib, sorafenib, vandetanib, regorafenib, axitinib)	Disfunzione VS/ scompenso cardiaco Ipertensione Ischemia miocardica (rara) Aterosclerosi	Disfunzione endoteliale ossido nitrico- mediata	[114, 118]
<b>Anti BCR-ABL1</b> (imatinib, nilotinib, ponatinib)	Aumento QTc Scompenso cardiaco	Aumento radicali liberi dell'ossigeno Disfunzione mitocondriale; Apoptosi cardiomiociti	[114, 118]
<b>ICIs</b> (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab)	Rari casi di: - Fibrosi miocardica - Miocardite autoimmune - Cardiomiopatia - Scompenso cardiaco acuto - Miocardite fulminante	Danno immune-mediato?	[114, 122]
<b>Inibitori proteasoma</b> (bortezomib, carfilzomib, ixazomib, oprozomib)	Disfunzione VS Ipertensione Infarto del miocardio (raro) Arresto cardiaco (raro)	Aumento radicali liberi dell'ossigeno; Disfunzione mitocondriale	[118, 121]
<b>Antimetaboliti</b> (5-fluorouracile, capecitabina, gemcitabine)	Spasmi coronarici/ ischemia	Aumento radicali liberi dell'ossigeno; Riduzione ossido nitrico; Aumentata trombogenicità	[117-118]
<b>Tassani</b> (docetaxel, paclitaxel)	Bradycardia Disfunzione VS Ischemia miocardica	Alterazioni della polimerizzazione tubulare e della divisione cellulare; Attivazione dei recettori dell'istamina	[116, 118]

Abbreviazioni: mTOR, mammalian target of rapamycin; UAE, escrezione urinaria di albumina; TKIs, tyrosine kinase inhibitors; VEGF, vascular endothelial growth factor; ICIs, immune checkpoint inhibitors; MAPK, mitogen-activated protein kinase; IMiDs, immunomodulatory drugs; NGF, nerve growth factor; NF- $\kappa$ B, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; miRNA, microRNA; VS, ventricolo sinistro; HER-2, human epidermal growth factor receptor 2; BCR-ABL, breakpoint cluster region Abelson gene

Il tamoxifene, antiestrogeno ampiamente utilizzato nel cancro al seno, può determinare la comparsa di essudati retinici ed emorragie (101-103) (Tab. 2). Casi sporadici

di diversi tipi di danno retinico indotto da vari farmaci antitumorali sono stati descritti per varie classi di che-

mioterapici (agenti alchilanti, ICI, inibitori della MAP chinasi, anti-VEGF) (104-110) (Tab. 2).

Per quanto riguarda gli eventi avversi a carico del sistema nervoso, è noto un effetto negativo di bortezomib e talidomide. Tali molecole, entrambe utilizzate per il trattamento del mieloma multiplo, agiscono sul sistema nervoso periferico tramite meccanismi poco conosciuti, che coinvolgono l'inibizione di fattori angiogenici e neurotrofici (111) (Tab. 2). Bortezomib in circa il 40% dei pazienti causa neuropatia (112). Sono descritti quadri di neuropatia sensoriale (parestesie, dolore) e autonoma (vertigini posturali, sincope, diarrea, impotenza, disturbi urinari), spesso reversibili entro sei mesi dalla sospensione del farmaco, e la cui incidenza si riduce in caso di somministrazione sottocutanea e nelle formulazioni settimanali (111, 113).

Il 70% dei pazienti con esposizione prolungata (12 mesi) alla talidomide manifesta disturbi sensoriali bilaterali e simmetrici e, raramente, disturbi autonomi o motori (112) (Tab. 2).

Sia le terapie antitumorali convenzionali (antracicline, tassani, antimetaboliti) che le nuove terapie biologiche possono determinare il verificarsi di eventi avversi cardiovascolari come ipertensione, prolungamento dell'intervallo QT, disfunzione del ventricolo sinistro e insufficienza cardiaca (114-117) (Tab. 2). Questi eventi avversi, potenzialmente pericolosi per la vita, possono essere irreversibili, come nel caso di quelli derivanti dalle classiche terapie citolitiche, o reversibili, più spesso correlati all'utilizzo delle nuove terapie biologiche (118). Le antracicline (doxorubicina, epirubicina, idarubicina), utilizzate sia nei tumori solidi che ematologici, determinano disfunzione ventricolare sinistra con insufficienza cardiaca fino al 20% dei pazienti trattati. La cardiotossicità acuta, ad esordio precoce della doxorubicina è dose dipendente (dosi  $\geq 450$  mg/m<sup>2</sup>) ed è mediata principalmente da un aumento delle specie reattive dell'ossigeno. Di contro, gli eventi avversi a insorgenza tardiva sono dose indipendenti e si verificano nella metà circa dei pazienti entro sei anni (114, 119) (Tab. 2).

Trastuzumab e TKI agiscono sul recettore del fattore di crescita epidermico umano (HER-2) e possono determinare ipertensione arteriosa e ridotta funzionalità cardiaca che, a differenza della cardiotossicità da antracicline, sono spesso reversibili (120) (Tab. 2). È stata anche descritta un'alta incidenza di ipertensione, disfunzione ven-

tricolare sinistra e aterosclerosi in pazienti trattati con anti-VEGF, terapie TKIs multi-target e inibitori del proteasoma (114, 121) (Tab. 2).

Anche se raramente, le immunoterapie contro il cancro possono determinare la comparsa di cardiomiopatia, fibrosi miocardica, miocardite, insufficienza cardiaca acuta e miocardite letale (114) (Tab. 2). Tale rischio aumenta nei casi di utilizzo combinato di questi anticorpi (ad esempio ipilimumab e nivolumab) (122).

La diagnosi precoce delle complicanze cardiovascolari correlate all'uso dei farmaci antitumorali è fondamentale per evitare lesioni gravi e/o permanenti. L'uso di biomarcatori (troponina-I, peptide natriuretico di tipo cerebrale e N-terminale-pro-BNP) e tecniche di *imaging* (ecocardiografia, risonanza magnetica cardiaca) potrebbero essere utili, sebbene non siano disponibili raccomandazioni o linee guida specifiche (114). Il dexrazoxano, interferendo con i meccanismi redox ferro-dipendenti, può ridurre il rischio di cardiotossicità acuta e cronica da antracicline ma il suo utilizzo è limitato ai casi più gravi a causa del rischio rilevante di depressione midollare (123-124). I beta-bloccanti, l'inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina, gli inibitori dell'angiotensina e gli antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi hanno dato risultati incoraggianti nella prevenzione del danno cardiaco correlato alle terapie antitumorali (125).

## CONCLUSIONI

La gestione clinica dei pazienti affetti da diabete e cancro è complessa e rappresenta una sfida per i medici. Le evidenze a riguardo sono in gran parte limitate a studi retrospettivi e osservazionali e la mancanza di linee guida o protocolli standardizzati rappresenta la principale criticità (17).

Il target glicemico appropriato, l'influenza dei farmaci antitumorali sull'omeostasi glicemica e le complicanze vascolari, le interazioni farmacologiche e lo stato nutrizionale dei pazienti sono solo alcuni degli aspetti clinici la cui conoscenza deve essere migliorata (126).

Gli obiettivi glicemici, principalmente orientati al rischio di complicanze a breve termine e alla riduzione degli effetti osmotici dell'iperglicemia, costituiscono il tallone d'Achille della difficile gestione dei pazienti con diabete e cancro e necessitano di una revisione. La valutazione dell'aspettativa e della qualità di vita del pazien-

te dovrebbe essere costantemente aggiornata per indirizzare gli sforzi di tutti gli specialisti coinvolti e ottenere i migliori risultati per il paziente (17).

Sono necessari studi prospettici mirati per identificare predittori clinici e facilmente disponibili (genere, età, durata del diabete, BMI, ecc.) degli eventi avversi descritti. Ciò aiuterebbe l'identificazione precoce dei pazienti particolarmente a rischio che richiedono un più attento monitoraggio.

Tale complessità clinica rende necessario un approccio personalizzato e incentrato sul paziente. Il team multidisciplinare (MDT) deve coinvolgere più professionisti che prendono in considerazione tutte le opzioni di trattamento e sviluppano un piano di trattamento su misura per ciascun paziente. Questo approccio, sempre più diffuso soprattutto nei centri medici con un grande volume di pazienti, è considerato universalmente lo standard per la gestione dei pazienti oncologici. La mancanza di un MDT comporta una gestione scoordinata ed eccessivamente compartimentalizzata con conseguente riduzione del livello di assistenza e della qualità della vita di questi pazienti.

Diabetologi, oncologi ma anche cardiologi, nefrologi, oftalmologi, neurologi, nutrizionisti, psicologi e infermieri dedicati dovrebbero lavorare simultaneamente in un team "oncometabolico" (17, 127). Un tale percorso clinico dedicato porterebbe a ottimizzare le risorse umane ed economiche e, principalmente, a ottenere i migliori risultati clinici in questi pazienti fragili affetti da diabete e cancro.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 138: 271-81, 2018.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 144(8): 1941-53, 2019.
3. Cignarelli A, Genchi VA, Caruso I, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, et al. Diabetes and cancer: pathophysiological fundamentals of a 'dangerous affair'. *Diabetes Res Clin Pract* 143: 378-88, 2018.
4. Vella V, Milluzzo A, Scalisi NM, Vigneri P, Sciacca L. Insulin Receptor Isoforms in Cancer. *Int J Mol Sci* 19: 3615, 2018.
5. Belfiore A, Malaguarnera R, Vella V, Lawrence MC, Sciacca L, Frasca F, et al. Insulin receptor isoforms in physiology and disease: an updated view. *Endocr Rev* 38: 379-431, 2017.
6. Sciacca L, Vigneri R, Tumminia A, Frasca F, Squatrito S, Frittitta L, et al. Clinical and molecular mechanisms favouring cancer initiation and progression in diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 23: 808-15, 2013.
7. Sciacca L, Cassarino MF, Genua M, Vigneri P, Pennisi MC, Malandrino P, et al. Biological effects of insulin and its analogs on cancer cells with different insulin family receptor expression. *J Cell Physiol* 229: 1817-21, 2014.
8. Sciacca L, Scalisi NM, Cassarino MF, Milluzzo A, Tumminia A, Sciacchitano S, et al. Different effects of the insulin receptor isoforms on 32D cell growth and differentiation. *J Diabetes Endocrinol Metab Disord* 1-9, 2017. doi:<https://doi.org/10.29199/DEMD.101013>.
9. Gallo M, Muscogiuri G, Felicetti F, Faggiano A, Trimarchi F, Arvat E, et al. Adverse glycaemic effects of cancer therapy: indications for a rational approach to cancer patients with diabetes. *Metabolism* 78: 141-54, 2018.
10. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 33: 1674-85, 2010.
11. Pearson-Stuttard J, Zhou B, Kontis V, Bentham J, Gunter MJ, Ezzati M. Worldwide burden of cancer attributable to diabetes and high body-mass index: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6: 95-104, 2018.
12. Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, Peairs KS, Stein KB, Derr RL, et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 300: 2754-64, 2008.
13. Zhou XH, Qiao Q, Zethelius B, Pyörälä K, Söderberg S, Pajak A, et al. Diabetes, prediabetes and cancer mortality. *Diabetologia* 53: 1867-76, 2010.
14. Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, Peairs KS, Stein KB, Derr RL, et al. Postoperative mortality in cancer patients with preexisting diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 33: 931-9, 2010.
15. Lipscombe LL, Chan WW, Yun L, Austin PC, Anderson GM, Rochon PA. Incidence of diabetes among postmeno-

- pausal breast cancer survivors. *Diabetologia* 56: 476-83, 2013.
16. Hwangbo Y, Kang D, Kang M, Kim S, Lee EK, Kim YA, et al. Incidence of diabetes after cancer development: a Korean national cohort study. *JAMA Oncol* 4: 1099-105, 2018.
  17. Milluzzo A, Vigneri P, Martorana F, Vigneri R, Sciacca L. Type 2 diabetes and cancer: problems and suggestions for best patient management. *Explor Med* 1: 184-204, 2020. <https://doi.org/10.37349/emed.2020.00013>.
  18. Handelsman Y, Leroith D, Bloomgarden ZT, Dagogo-Jack S, Einhorn D, Garber AJ, et al. Diabetes and cancer--an AACE/ACE consensus statement. *Endocr Pract* 19: 675-93, 2013.
  19. Weiser MA, Cabanillas ME, Konopleva M, Thomas DA, Pierce SA, Escalante CP, et al. Relation between the duration of remission and hyperglycemia during induction chemotherapy for acute lymphocytic leukemia with a hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone/methotrexate-cytarabine regimen. *Cancer* 100: 1179-85, 2004.
  20. Currie CJ, Poole CD, Jenkins-Jones S, Gale EA, Johnson JA, Morgan CL. Mortality after incident cancer in people with and without type 2 diabetes: impact of metformin on survival. *Diabetes Care* 35: 299-304, 2012.
  21. Lee W, Yoon YS, Han HS, Cho JY, Choi Y, Jang JY, et al. Prognostic relevance of preoperative diabetes mellitus and the degree of hyperglycemia on the outcomes of resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 113: 203-8, 2016.
  22. Shi HJ, Jin C, Fu DL. Impact of postoperative glycemic control and nutritional status on clinical outcomes after total pancreatectomy. *World J Gastroenterol* 23: 265-274, 2017.
  23. Lee H, Kuk H, Byun SS, Lee SE, Hong SK. Preoperative glycemic control status as a significant predictor of biochemical recurrence in prostate cancer patients after radical prostatectomy. *PLoS One* 10:e0124761, 2015.
  24. Chowdhury TA, Jacob P. Challenges in the management of people with diabetes and cancer. *Diabet Med* 36: 795-802, 2019.
  25. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018. <http://www.siditalia.it/clinica/standard-di-cura-amd-sid>. (Ultimo accesso 20 marzo 2020).
  26. Fracchia AC, Ragni A, D'Angelo V, Nervo A, Arvat E, Gallo M. Gestione clinica del diabete nel paziente oncologico: esperienza di un centro di riferimento terziario. *JAMD* 21: 278-86, 2019.
  27. McCoubrie R, Jeffrey D, Paton C, Dawes L. Managing diabetes mellitus in patients with advanced cancer: a case note audit and guidelines. *Eur J Cancer Care* 14: 244-8, 2005.
  28. Gloyd AL, Drucker DJ. Precision medicine in the management of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6: 891-900, 2018.
  29. Jacob P, Chowdhury TA. Management of diabetes in patients with cancer. *QJM* 108: 443-8, 2015.
  30. Meneghini L, Atkin SL, Gough SCL, Raz I, Blonde L, Shestakova M, et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 36: 858-64, 2013.
  31. Sciacca L, Vella V, Frittitta L, Tumminia A, Manzella L, Squatrito S, et al. Long-acting insulin analogs and cancer. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 28: 436-43, 2018.
  32. Wu JW, Filion KB, Azoulay L, Doll MK, Suissa S. Effect of long-acting insulin analogs on the risk of cancer: a systematic review of observational studies. *Diabetes Care* 39: 486-94, 2016.
  33. ORIGIN Trial Investigators; Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 367: 319-28, 2012.
  34. Andersen SE, Christensen M. Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 82: 1291-302, 2016.
  35. Chan SP, Colagiuri S. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and hypoglycemic safety of gliclazide versus other insulinotropic agents. *Diabetes Res Clin Pract* 110: 75-81, 2015.
  36. Vigneri R, Sciacca L. Diabetes and Cancer. In: Bonora E, DeFronzo RA, editors. *Endocrinology: Diabetes Complications, Comorbidities and Related Disorders*. Switzerland: Springer, pp. 377-410, 2018.
  37. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, Alessi DR, Morris AD, Evans JMM. New users of metformin are at low risk of

- incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 32: 1620-5, 2009.
38. Yin M, Zhou J, Gorak EJ, Quddus F. Metformin is associated with survival benefit in cancer patients with concurrent type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist* 18: 1248-55, 2013.
  39. Rao M, Gao C, Guo M, Law BYK, Xu Y. Effects of metformin treatment on radiotherapy efficacy in patients with cancer and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res* 10: 4881-90, 2018.
  40. Suissa S, Azoulay L. Metformin and the risk of cancer: time-related biases in observational studies. *Diabetes Care* 35: 2665-73, 2012.
  41. Tseng CH. A review on thiazolidinediones and bladder cancer in human studies. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 32: 1-45, 2014.
  42. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderston M, Bilker WB, Quesenberry CP Jr, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 34: 916-22, 2011.
  43. Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, Strom BL, Peng T, Hedderston MM, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer and other common cancers in persons with diabetes. *JAMA* 314: 265-77, 2015.
  44. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Thiazolidinediones and cancer: results of a meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Diabetol* 51: 91-101, 2014.
  45. Tseng C, Lee K, Tseng F. An updated review on cancer risk associated with incretin mimetics and enhancers. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 33:67-124, 2015.
  46. Vangoitsenhoven R, Mathieu C, Van der Schueren B. GLP1 and cancer: friend or foe? *Endocr Relat Cancer* 19: F77-88, 2012.
  47. Dankner R, Roth J. More recent, better designed studies have weakened links between antidiabetes medications and cancer risk. *Diabet Med* 37: 194-202, 2020.
  48. Monami M, Nreu B, Scatena A, Cresci B, Andreozzi F, Sesti G, et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 19: 1233-41, 2017.
  49. Dicembrini I, Nreu B, Monterecci C, Mannucci E, Monami M. Risk of cancer in patients treated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: an extensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 57: 689-96, 2020.
  50. Bishnoi R, Hong YR, Shah C, Ali A, Skelton WP 4th, Huo J, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors as novel agents in improving survival in diabetic patients with colorectal cancer and lung cancer: a Surveillance Epidemiology and Endpoint Research Medicare study. *Cancer. Med* 8: 3918-27, 2019.
  51. Noh Y, Jeon SM, Shin S. Association between glucose-lowering treatment and cancer metastasis among patients with preexisting type 2 diabetes and incident malignancy. *Int J Cancer* 144: 1530-9, 2019.
  52. Dicembrini I, Nreu B, Mannucci E, Monami M. Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors and cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 21: 1871-7, 2019.
  53. Tang H, Dai Q, Shi W, Zhai S, Song Y, Han J. SGLT2 inhibitors and risk of cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia* 60: 1862-72, 2017.
  54. Jojima T, Wakamatsu S, Kase M, Iijima T, Maejima Y, Shimomura K, et al. The SGLT2 inhibitor canagliflozin prevents carcinogenesis in a mouse model of diabetes and non-alcoholic steatohepatitis-related hepatocarcinogenesis: association with SGLT2 expression in hepatocellular carcinoma. *Int J Mol Sci* 20: 5237, 2019.
  55. Kaji K, Nishimura N, Seki K, Sato S, Saikawa S, Nakanishi K, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitor canagliflozin attenuates liver cancer cell growth and angiogenic activity by inhibiting glucose uptake. *Int J Cancer* 142: 1712-22, 2018.
  56. Hung MH, Chen YL, Chen LJ, Chu PY, Hsieh FS, Tsai MH, et al. Canagliflozin inhibits growth of hepatocellular carcinoma via blocking glucose-influx-induced  $\beta$ -catenin activation. *Cell Death Dis* 10: 420, 2019.
  57. Hershey DS, Bryant AL, Olausson J, Davis ED, Brady VJ, Hammer M. Hyperglycemic-inducing neoadjuvant agents used in treatment of solid tumors: a review of the literature. *Oncol Nurs Forum* 41: E343-54, 2014.
  58. Milluzzo A, Tumminia A, Vella V, Gianì F, Manzella L, Frittitta L, et al. Short-term adverse effects of anticancer drugs in patients with type 2 diabetes. *J Chemother* 31: 150-9, 2019.
  59. Leak A, Davis ED, Houchin LB, Mabrey M. Diabetes management and self-care education for hospitalized patients with cancer. *Clin J Oncol Nurs* 13: 205-10, 2019.

60. Hershey DS, Hession S. Chemotherapy and glycemic control in patients with type 2 diabetes and cancer: a comparative case analysis. *Asia Pac J Oncol Nurs* 4: 224-32, 2017.
61. Pettit S, Cresta E, Winkley K, Purssell E, Armes J. Glycaemic control in people with type 2 diabetes mellitus during and after cancer treatment: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 12: e0176941, 2017.
62. Ariaans G, de Jong S, Gietema JA, Lefrandt JD, de Vries EG, Jalving M. Cancer-drug induced insulin resistance: innocent bystander or unusual suspect. *Cancer Treat Rev* 41: 376-84, 2015.
63. Shariff AI, Syed S, Shelby RA, Force J, Clarke JM, D'Alessio D, et al. Novel cancer therapies and their association with diabetes. *J Mol Endocrinol* 62: R187-99, 2019.
64. Keating NL, Liu PH, O'Malley AJ, Freedland SJ, Smith MR. Androgen-deprivation therapy and diabetes control among diabetic men with prostate cancer. *Eur Urol* 65: 816-24, 2014.
65. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 16: 1103-23, 2009.
66. Saylor PJ, Smith MR. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 189(Suppl 1): S34-42; discussion S43-4, 2013.
67. Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Schoenfeld DA, et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 599-603, 2002.
68. Derweesh IH, Diblasio CJ, Kincade MC, Malcolm JB, Lamar KD, Patterson AL, et al. Risk of new-onset diabetes mellitus and worsening glycaemic variables for established diabetes in men undergoing androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *BJU Int* 100: 1060-5, 2007.
69. Hwang JL, Weiss RE. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes Metab Res Rev* 30: 96-102, 2014.
70. Kasayama S, Tanaka T, Hashimoto K, Koga M, Kawase I. Efficacy of glimepiride for the treatment of diabetes occurring during glucocorticoid therapy. *Diabetes Care* 25: 2359-60, 2002.
71. Hans P, Vanthuyne A, Dewandre PY, Brichant JF, Bonhomme V. Blood glucose concentration profile after 10 mg dexamethasone in non-diabetic and type 2 diabetic patients undergoing abdominal surgery. *Br J Anaesth* 97: 164-70, 2006.
72. Tamez-Pérez HE, Quintanilla-Flores DL, Rodríguez-Gutiérrez R, González-González JG, Tamez-Peña AL. Steroid hyperglycemia: prevalence, early detection and therapeutic recommendations: a narrative review. *World J Diabetes* 6: 1073-81, 2015.
73. Management of Hyperglycaemia and Steroid (Glucocorticoid) Therapy. [http://www.diabetologists-abcd.org.uk/JBDS/JBDS\\_IP\\_Steroids.pdf](http://www.diabetologists-abcd.org.uk/JBDS/JBDS_IP_Steroids.pdf). (Ultimo accesso 20 marzo 2020).
74. Tanimura J, Nakagawa H, Tanaka T, Kikuchi A, Osada S, Tanaka Y, et al. The clinical course and potential underlying mechanisms of everolimus-induced hyperglycemia. *Endocr J* 66: 615-20, 2019.
75. Morviducci L, Rota F, Rizza L, Di Giacinto P, Ramponi S, Nardone MR, et al. Everolimus is a new anti-cancer molecule: Metabolic side effects as lipid disorders and hyperglycemia. *Diabetes Res Clin Pract* 143: 428-31, 2018.
76. Sivendran S, Agarwal N, Gartrell B, Ying J, Boucherk KM, Choueiri TK, et al. Metabolic complications with the use of mTOR inhibitors for cancer therapy. *Cancer Treat Rev* 40: 190-6, 2014.
77. Araki M, Flechner SM, Ismail HR, Flechner LM, Zhou L, Derweesh IH, et al. Posttransplant diabetes mellitus in kidney transplant recipients receiving calcineurin or mTOR inhibitor drugs. *Transplantation* 81: 335-41, 2006.
78. Paplomata E, Zelnak A, O'Regan R. Everolimus: side effect profile and management of toxicities in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 140: 453-62, 2013.
79. Akturk HK, Kahramangil D, Sarwal A, Hoffecker L, Murad MH, Michels AW. Immune checkpoint inhibitor-induced Type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 36: 1075-81, 2019.
80. Liu J, Zhou H, Zhang Y, Fang W, Yang Y, Huang Y, et al. Reporting of immune checkpoint inhibitor therapy-associated diabetes, 2015-2019. *Diabetes Care* 43: e79-80, 2020.
81. Monami M, Naletto L, Nreu B, Dicembrini I, Sesti G, Mannucci E. Immune checkpoints inhibitors and hyperglycemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 162: 108115, 2020.
82. Singh P, Alex JM, Bast F. Insulin receptor (IR) and insulin-like growth factor receptor 1 (IGF-1R) signaling systems: novel treatment strategies for cancer. *Med Oncol* 31: 805, 2014.
83. Muhammad A, van der Lely AJ, Delhanty PJD, Dallenga AHG, Haitsma IK, Janssen JAMJL, et al. Efficacy and

- safety of switching to pasireotide in patients with acromegaly controlled with pegvisomant and first-generation somatostatin analogues (PAPE Study). *J Clin Endocrinol Metab* 103: 586-95, 2018.
84. Schmid HA, Schoeffter P. Functional activity of the multiligand analog SOM230 at human recombinant somatostatin receptor subtypes supports its usefulness in neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 80(Suppl 1): 47-50, 2004.
  85. Yoshida H, Imamura T, Saito AM, Takahashi Y, Suenobu S, Hasegawa D, et al; Japan Association of Childhood Leukemia Study. Protracted administration of L-asparaginase in maintenance phase is the risk factor for hyperglycemia in older patients with pediatric acute lymphoblastic leukemia. *PLoS One* 10: e0136428, 2015.
  86. Flores-Calderón J, Exiga-González E, Morán-Villota S, Martín-Trejo J, Yamamoto-Nagano A. Acute pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukemia treated with L-asparaginase. *J Pediatr Hematol Oncol* 31: 790-3, 2009.
  87. Lee YJ, Doliny P, Gomez-Fernandez C, Powell J, Reis I, Hurley J. Docetaxel and cisplatin as primary chemotherapy for treatment of locally advanced breast cancers. *Clin Breast Cancer* 5: 371-6, 2004.
  88. Okabe S, Ishikawa T, Tanami H, Kuwabara H, Fukahara T, Udagawa M, et al. Investigation into the usefulness and adverse events of CDDP, 5-FU and dl-leucovorin (PFL-therapy) for advanced colorectal cancer. *J Med Dent Sci* 49: 77-84, 2002.
  89. Fury MG, Sherman E, Haque S, Korte S, Lisa D, Shen R, et al. A phase I study of daily everolimus plus low-dose weekly cisplatin for patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 69: 591-8, 2012.
  90. Infante JR, Yardley DA, Burris HA 3rd, Greco FA, Farley CP, Webb C, et al. Phase II trial of weekly docetaxel, vinorelbine, and trastuzumab in the first-line treatment of patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 9: 23-8, 2009.
  91. Feng JP, Yuan XL, Li M, Fang J, Xie T, Zhou Y, et al. Secondary diabetes associated with 5-fluorouracil-based chemotherapy regimens in non-diabetic patients with colorectal cancer: results from a single-centre cohort study. *Colorectal Dis* 15: 27-33, 2013.
  92. Fedeli U, Zoppini G, Gennaro N, Saugo M. Diabetes and cancer mortality: a multifaceted association. *Diabetes Res Clin Pract* 106: e86-9, 2014.
  93. Richardson LC, Pollack LA. Therapy insight: influence of type 2 diabetes on the development, treatment and outcomes of cancer. *Nat Clin Prac Oncol* 2: 48-53, 2005.
  94. Eisen T, Sternberg CN, Robert C, Mulders P, Pyle L, Zbinden S, et al. Targeted therapies for renal cell carcinoma: review of adverse event management strategies. *J Natl Cancer Inst* 104: 93-113, 2012.
  95. Kajiwara M, Masuda S. Role of mTOR inhibitors in kidney disease. *Int J Mol Sci* 17: 975, 2016.
  96. Schena FP, Gesualdo L. Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 16(Suppl 1): S30-3, 2005.
  97. Izzedine H, Escudier B, Lhomme C, Pautier P, Rouvier P, Gueutin V, et al. Kidney diseases associated with anti-vascular endothelial growth factor (VEGF): an 8-year observational study at a single center. *Medicine (Baltimore)* 93: 333-9, 2014.
  98. Jhaveri KD, Wanchoo R, Sakhiya V, Ross DW, Fishbane S. Adverse renal effects of novel molecular oncologic targeted therapies: a narrative review. *Kidney Int Rep* 2: 108-23, 2016.
  99. Thajudeen B, Madhrira M, Bracamonte E, Cranmer LD. Ipilimumab granulomatous interstitial nephritis. *Am J Ther* 22: e84-7, 2015.
  100. Shirali AC, Perazella MA, Gettinger S. Association of acute interstitial nephritis with programmed cell death 1 inhibitor therapy in lung cancer patients. *Am J Kidney Dis* 68: 287-91, 2016.
  101. Moussa K, Kim J, Miller JB. Retinal exudates and hemorrhages in a survivor of breast cancer. *JAMA Ophthalmol* 137: 218-9, 2019.
  102. Bommireddy T, Carrim ZI. To stop or not? Tamoxifen therapy for secondary prevention of breast cancer in a patient with ocular toxicity. *BMJ Case Rep* 2016: bcr2015213431, 2016.
  103. Lamba N, Anderson-Nelson S. Medication induced retinal side effects. *Dis Mon* 60: 263-7, 2014.
  104. Omoti AE, Omoti CE. Ocular toxicity of systemic anti-cancer chemotherapy. *Pharm Pract (Granada)* 4: 55-9, 2006.
  105. Elhusseiny AM, Smiddy WE. Carboplatin- and/or paclitaxel-induced ischemic retinopathy. *Can J Ophthalmol* 55: e95-8, 2020.
  106. Reddy M, Chen JJ, Kalevar A, Terribilini R, Agarwal A. Immune retinopathy associated with nivolumab ad-

- ministration for metastatic non-small cell lung cancer. *Retin Cases Brief Rep* 14: 120-6, 2020.
107. Avery RA, Trimboli-Heidler C, Kilburn LB. Separation of outer retinal layers secondary to selumetinib. *J AAPOS* 20: 268-71, 2016.
108. van Dijk EHC, van Herpen CML, Marinkovic M, Haanen JBAG, Amundson D, Luyten GPM, et al. Serous retinopathy associated with mitogen-activated protein kinase kinase inhibition (binimetinib) for metastatic cutaneous and uveal melanoma. *Ophthalmology* 122: 1907-16, 2015.
109. Fraunfelder FT, Fraunfelder FW. Oral anti-vascular endothelial growth factor drugs and ocular adverse events. *J Ocul Pharmacol Ther* 34: 432-5, 2018.
110. AlAli A, Bushehri A, Park JC, Krema H, Lam WC. Pimasertib and serous retinal detachments. *Retin Cases Brief Rep* 10: 191-6, 2016.
111. Luczkowska K, Litwinska Z, Paczkowska E, Machalinski B. Pathophysiology of drug-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. *J Physiol Pharmacol* 69: 165-72, 2018.
112. Morawska M, Grzasko N, Kostyra M, Wojciechowicz J, Hus M. Therapy-related peripheral neuropathy in multiple myeloma patients. *Hematol Oncol* 33: 113-9, 2015.
113. Giannoccaro MP, Donadio V, Gomis Perez C, Borsini W, Di Stasi V, Liguori R. Somatic and autonomic small fiber neuropathy induced by bortezomib therapy: an immunofluorescence study. *Neurol Sci* 32: 361-3, 2011.
114. Dong J, Chen H. Cardiotoxicity of anticancer therapeutics. *Front Cardiovasc Med* 5: 9, 2018.
115. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihan D, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin* 66: 309-25, 2016.
116. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al.; EORTC 24971/TAX 323 Study Group. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 357: 1695-704, 2007.
117. Lamberti M, Porto S, Zappavigna S, Addeo E, Marra M, Miraglia N, et al. A mechanistic study on the cardiotoxicity of 5-fluorouracil *in vitro* and clinical and occupational perspectives. *Toxicol Lett* 227: 151-6, 2014.
118. Tocchetti CG, Cadeddu C, Di Lisi D, Femminò S, Madonna R, Mele D, et al. From molecular mechanisms to clinical management of antineoplastic drug-induced cardiovascular toxicity: a translational overview. *Antioxid Redox Signal* 30: 2110-53, 2019.
119. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 97: 2869-79, 2003.
120. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, Woods ML, Davis JR, Valero V, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* 23: 7820-6, 2005.
121. Xiao Y, Yin J, Wei J, Shang Z. Incidence and risk of cardiotoxicity associated with bortezomib in the treatment of cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 9:e87671, 2014.
122. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 373:23-34, 2015.
123. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* 56: 185-229, 2004.
124. Tahover E, Segal A, Isacson R, Rosengarten O, Grenader T, Gips M, et al. Dexrazoxane added to doxorubicin-based adjuvant chemotherapy of breast cancer: a retrospective cohort study with a comparative analysis of toxicity and survival. *Anticancer Drugs* 28: 787-94, 2017.
125. Tromp J, Steggink LC, Van Veldhuisen DJ, Gietema JA, van der Meer P. Cardio-oncology: progress in diagnosis and treatment of cardiac dysfunction. *Clin Pharmacol Ther* 101: 481-90, 2017.
126. Clemente G, Gallo M, Giorgini M; AMD-Associazione Medici Diabetologi "Diabetes and Cancer" working group. Modalities for assessing the nutritional status in patients with diabetes and cancer. *Diabetes Res Clin Pract* 142: 162-72, 2018.
127. Gallo M, Clemente G, Cristiano Corsi D, Michelini M, Suraci C, Farci D, et al. An integrated care pathway for cancer patients with diabetes: a proposal from the Italian experience. *Diabetes Res Clin Pract* 159: 107721, 2020.

# Ipercolesterolemia e diabete: up-to-date sulla terapia

Marco Giorgio Baroni<sup>1</sup>, Marcello Arca<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Coordinatore del Gruppo di Studio Intersocietario Diabete e Aterosclerosi - Società Italiana di Diabetologia (SID)/Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA); Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica e Scienze della Vita e dell'Ambiente (MESVA), Università degli Studi dell'Aquila; <sup>2</sup>Presidente della Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA); Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Sapienza Università di Roma

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2101b>

## INTRODUZIONE

Gli ultimi anni hanno portato sviluppi significativi nella ricerca sulla terapia dell'ipercolesterolemia e aterosclerosi, con particolare attenzione alle alterazioni lipidiche nel diabete mellito. Sebbene le statine siano una pietra miliare nella gestione dell'iperlipidemia, nuove terapie, diverse dalle statine, hanno avuto un impatto molto rilevante, poiché ulteriori riduzioni del colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL-C) si sono tradotte in effetti aggiuntivi nell'abbassamento della mortalità cardiovascolare. Infine, stanno emergendo approcci terapeutici innovativi che stanno dimostrando un'efficacia aggiuntiva nel trattamento della dislipidemia nel diabete, con possibili effetti anche nella riduzione del rischio cardiovascolare.

## DIABETE, COLESTEROLO LDL E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

La malattia cardiovascolare (MCV) è la più importante complicanza che colpisce i pazienti con diabete mellito (DM). Infatti, rispetto ai pazienti senza DM, coloro che ne sono affetti hanno un rischio di 2.0 volte di sviluppare la cardiopatia ischemica, di 2.27 di andare incontro ad un ictus ischemico, di 1.56 un ictus emorragico e a 1.73 di morire per malattia cardiovascolare (MCV) (1-2). Come chiaramente dimostrato da studi di coorte (3), l'incidenza cumulativa di eventi cardiovascolari maggiori in pazienti

diabetici è certamente superiore a quella osservata in soggetti non diabetici.

Tra i fattori di rischio cardiovascolare (CV) noti, la colesterolemia associata alle lipoproteine a bassa densità (LDL-C) è stata individuata come un importante fattore causale della malattia vascolare su base ateromastica nei pazienti con DM. Già lo studio UKPDS (4) aveva dimostrato, in una popolazione di diabetici di tipo 2 (DMT2), come la LDL-C avesse un potere predittivo di MCV superiore a quello della HbA1c, della pressione arteriosa e del fumo di sigaretta. Successivamente, studi prospettici, trials randomizzati,

### FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID ([www.fad.siditalia.it](http://www.fad.siditalia.it)).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line al quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

**Per ulteriori informazioni: [www.fad.siditalia.it](http://www.fad.siditalia.it)**

e studi di randomizzazione Mendeliana, hanno dimostrato come elevati livelli di LDL-C siano causa di MCV (2, 5-6). Tal ruolo è stato ulteriormente confermato dall'osservazione che pazienti che raggiungono o possiedono livelli bassi di LDL-C sono protetti dalla MCV (7) e, soprattutto, dalla dimostrazione che la riduzione della LDL-C, grazie ad interventi farmacologici è in grado di ridurre in modo significativo l'incidenza di MCV. L'analisi cumulativa dei numerosissimi studi che hanno impiegato le statine come farmaci ipocolesterolemizzanti ha dimostrato che per ogni 40 mg/dl di riduzione della LDL-C, si osserva una riduzione del rischio di MCV di circa il 20% (8). La dimensione quantitativa di tale effetto si osserva sia in prevenzione primaria sia in prevenzione secondaria, e sia nei pazienti con o senza DMT2. Lo studio IMPROVE-IT (9) ha anche dimostrato che non c'è un limite di riduzione del LDL-C oltre il quale non si osservi una corrispondente riduzione del rischio di MCV.

## NUOVE LINEE GUIDA, NUOVI TARGET

Sulla base delle osservazioni epidemiologiche e delle evidenze derivate dagli studi di intervento sono state recentemente proposti nuovi target di trattamento per la LDL-C. Le più recenti linee guida dell'ESC/EAS (2) identificano nuove categorie di rischio CV per i pazienti diabetici, che sono definiti a rischio molto elevato se hanno il diabete associato a danno d'organo (ad es. malattia coronarica o renale), o a  $\geq 3$  fattori di rischio CV maggiori (età, fumo, ipertensione, obesità) o diabete di tipo 1 da  $>20$  anni, oppure ad alto rischio se non hanno danno d'organo ma sono diabetici da più di 10 anni o hanno 1 solo fattore di rischio (Fig. 1).

Per la categoria di pazienti con DM a rischio molto elevato, il target di LDL-C proposto è rappresentato da livelli  $<55$  mg/dl, e per i soggetti ad alto rischio a  $<70$  mg/dl. Queste categorie di rischio e target terapeutici sono sostanzialmente diversi da quelli proposti dalla nota 13, la nota tecnica dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) che regola la prescrivibilità delle statine. Infatti, nella Nota 13 vengono indicati come target valori di LDL-C  $<70$  mg/dl nei soggetti a rischio molto elevato (10). Va sottolineato come la Nota 13 non rappresenti una linea guida, essendo mancante delle caratteristiche essenziali per esserlo (valutazione studi, consenso, livelli di evidenza, ecc.), ma serve invece per identificare i soggetti a cui siano

prescrivibili in regime di rimborsabilità i diversi farmaci ipolipemizzanti.

Benché i nuovi target siano sostenuti da evidenze scientifiche, il loro pieno raggiungimento nella pratica clinica sembra essere ancora molto lontano. Lo studio EUROASPIRE, che ha valutato l'efficacia della terapia ipocolesterolemizzante in pazienti con eventi coronarici in vari paesi europei, ha dimostrato come il target di LDL-C  $<70$  mg/dl fosse raggiunto solo nel 29% dei casi (11). È da immaginare quindi quanto possa essere difficile raggiungere il livello di LDL-C  $<55$  mg/dl. Anche in Italia lo studio ARNO ha dimostrato come a distanza da 1 anno da un evento ischemico, solo il 68% dei pazienti diabetici era in trattamento con statine, e la percentuale si riduceva progressivamente per ogni anno di follow-up (12). I recenti Annali AMD hanno descritto una situazione simile anche nei pazienti con DM, riportando come nella pratica clinica solo il 61% di loro sono trattati con farmaci ipolipemizzanti, e come tra quei pazienti con DM e LDL-C  $>130$  mg/dl, ben il 47% risultava totalmente privo di qualsiasi trattamento (13).

Inerzia terapeutica, scarsa aderenza, poca attenzione ai target, sono tutte possibili cause di un risultato non ottimale del trattamento, e possono e devono essere affrontate per migliorare la situazione.

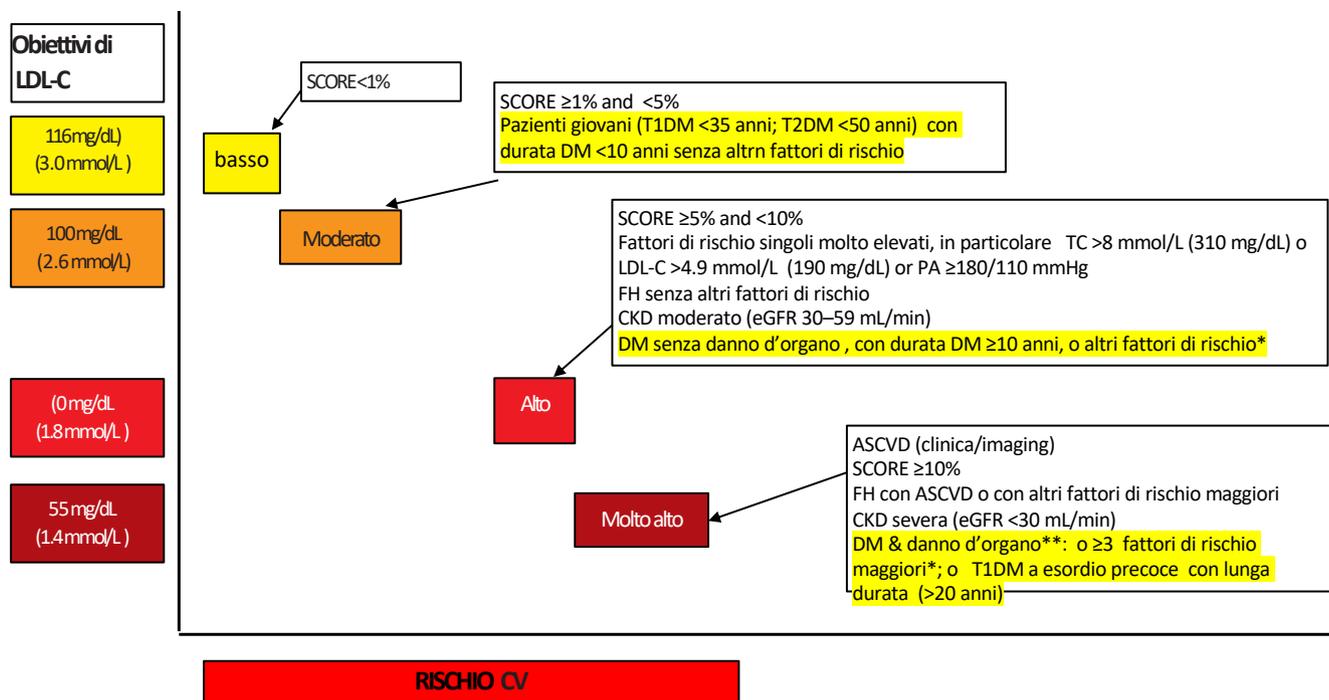
## I NUOVI FARMACI IPOCOLESTEROLEMIZZANTI

Dai dati precedenti appare evidente come sia necessario porre una maggiore attenzione al trattamento del LDL-C nel diabete, e che spesso sia necessario utilizzare più farmaci per raggiungere il target. La figura 2 riporta l'efficacia in termini di riduzione percentuale del LDL-C dei diversi farmaci ipocolesterolemizzanti (e delle diverse associazioni) convenzionali.

È fuor di dubbio però che la grande novità in termini di terapia ipocolesterolemizzante è rappresentata dall'introduzione dei farmaci inibitori della proteina PCSK9. L'utilizzo degli inibitori di PCSK9 (iPCSK9) nel paziente diabetico è stato recentemente discusso in una Consensus realizzata dal gruppo di lavoro inter-societario AMD-SID-SISA (14), dove sono stati esaminati gli aspetti epidemiologici e d'intervento, nonché le applicazioni pratiche secondo i decreti AIFA.

**Figura 1** ♦ **Linee Guida 2019 ESC/EAS**

Le linee Guida 2019 ESC/EAS raccomandano una riduzione del LDL-C  $\geq 50\%$  e target di LDL-C  $< 70$  (1.8 mmol/L) e  $< 55$  mg/dL (1.4 mmol/L) in pazienti a rischio alto e molto alto, rispettivamente. Questo obiettivi sono più stringenti dei precedenti perché maggiore è la riduzione assoluta di LDL-C, maggiore è la riduzione del rischio CV



\*Età, ipertensione, dislipidemia, fumo, obesità

\*\* Proteinuria, danno renale definito da eGFR  $< 30$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>, ipertrofia ventricolare sinistra, retinopatia

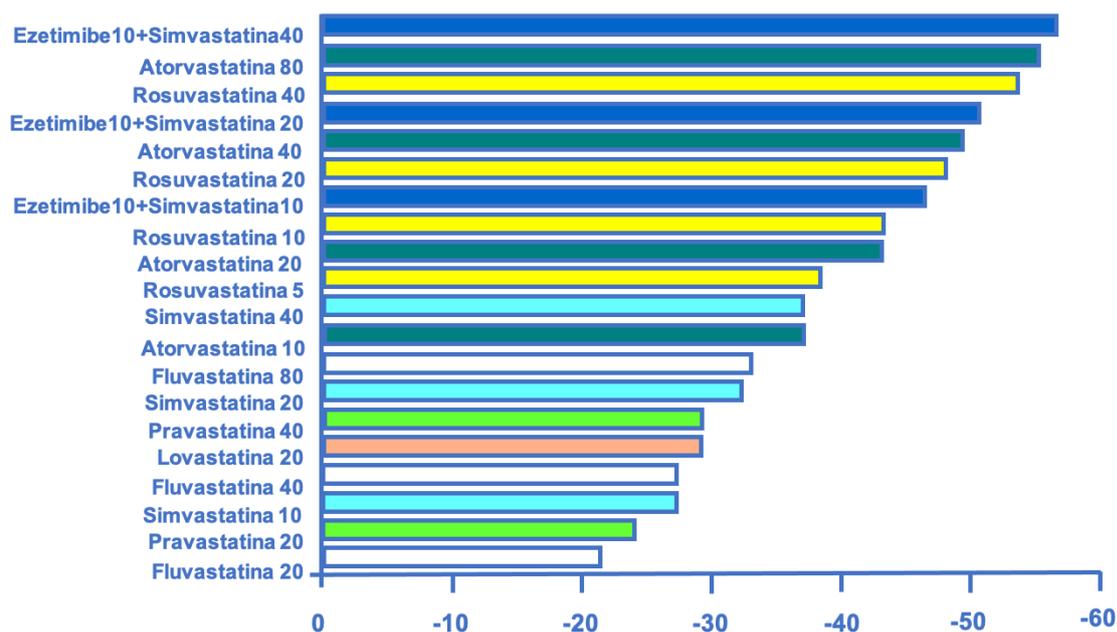
### Inibitori della proteina PCSK9

La proteina PCSK9 è una proteasi serinica che svolge un ruolo chiave nel ciclo biologico del recettore delle LDL, che a sua volta rappresenta il principale regolatore dell'uptake cellulare delle LDL e quindi dei livelli di colesterolo nel plasma. Il legame di PCSK9 con uno specifico dominio del recettore delle LDL produce un cambiamento nella conformazione del recettore delle LDL che lo rende più vulnerabile alla degradazione da parte dei lisosomi. Come risultato si ha una ridotta espressione dei recettori delle LDL sulla superficie cellulare, un ridotto uptake delle LDL e di conseguenza un aumento dei livelli plasmatici di colesterolo delle LDL (15). Queste osservazioni suggerirono che la proteina PCSK9 potesse rappresentare un utile target farmacologico per il controllo dell'ipercolesterolemia e condussero allo sviluppo di anticorpi monoclonali inibitori della proteina PCSK9 circolante (iPCSK9), appartenenti a sottotipi di IgG completamente umanizzati. Quelli che hanno completato il programma di sviluppo clinico sono l'alirocumab e l'evolcumab. È stato dimostrato che que-

sti farmaci sono in grado di ridurre i livelli di LDL-C di circa il 50-60% (15).

L'efficacia di questi anticorpi monoclonali nel ridurre il rischio CV è stata valutata in due grandi trial di intervento, lo studio FOURIER (16) e lo studio ODISEY OUTCOMES (17). In questi trial clinici, che hanno arruolato pazienti in prevenzione secondaria, sono stati inclusi anche gruppi di pazienti con DM, i quali sono stati oggetto di analisi specifiche (Fig. 3 e Fig. 4). Nell'insieme è stato osservato che nei pazienti diabetici nei quali venivano somministrati iPCSK9 perché mostravano valori di LDL-C  $> 70$  mg/dl nonostante la presenza di terapia con statine, il rischio relativo di MCV si riduceva del 15-18% rispetto al placebo e il rischio assoluto del 2.3-2.7%.

Nel 2017 questi farmaci sono stati inseriti nel prontuario farmaceutico nazionale, e sono quindi prescrivibili nei pazienti con ipercolesterolemia. In particolare, nel paziente diabetico, sono prescrivibili quando non si sia raggiunto il target di LDL-C dopo trattamento con statine e ezetimibe, secondo modalità specifiche (Fig. 5). Più recen-

**Figura 2** ◆ Riduzione C-LDL con terapie ipolipemizzanti a diversi dosaggi

temente, tali disposizioni regolatorie sono state integrate con l'indicazione a poter prescrivere immediatamente il iPCSK9 (senza cioè far trascorrere il periodo di 6 mesi di pre-valutazione) nel caso di pazienti diabetici che abbiano avuto un infarto acuto del miocardio nei 12 mesi precedenti al momento della valutazione clinica.

Le evidenze cliniche quindi dimostrano che gli iPCSK9, in aggiunta alla terapia con statine, riducono in maniera significativa l'LDL-C in soggetti con iperlipidemia e diabete mellito, senza perdita del controllo glicemico o aumento del rischio di sviluppare diabete in soggetti senza diabete preesistente, e sono in grado di prevenire o ridurre significativamente ulteriori eventi cardiovascolari. Ad oggi, tuttavia, l'impiego di questa classe di farmaci risulta molto inferiore rispetto al numero di pazienti che ne potrebbero beneficiare. In un recente studio condotto sui database amministrativi della Toscana, ad esempio, è stato stimato che gli iPCSK9 sono prescritti a 7,2 persone ogni 100.000 abitanti, a fronte di un numero molto più elevato (10-40 volte) di soggetti che potrebbero rientrare tra i pazienti eleggibili al trattamento (18). Certamente si possono chiamare in causa alcune difficoltà tecnico-amministrative nella prescrivibilità, ma altrettanto certa è la ridotta attenzione da parte della classe medica verso il trattamento dell'ipercolesterolemia.

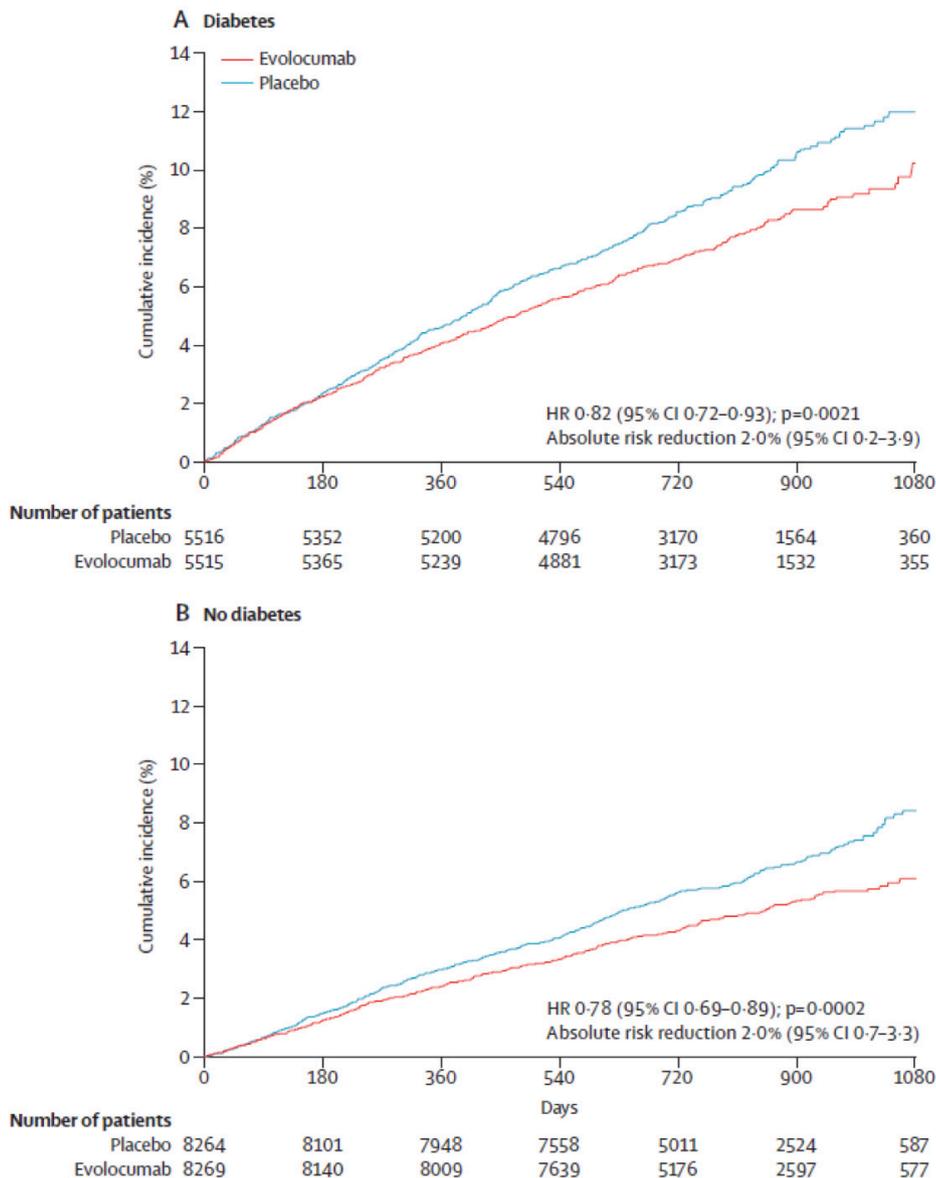
## LE NUOVE SOLUZIONI TERAPEUTICHE

Nonostante la notevole efficacia degli iPCSK9, la ricerca di nuovi farmaci che possano essere utili nel ridurre la LDL-C non si è fermata. Tale ricerca è andata nella direzione di individuare nuove molecole in grado, ad esempio, di limitare alcuni degli effetti indesiderati delle statine (come le mialgie) o di ottenere effetti ipocolesterolemizzanti più duraturi nel tempo favorendo così un più facile impiego della terapia. Inoltre un altro importante obiettivo della ricerca farmacologica è stato quello di individuare molecole che potessero esercitare la loro azione ipocolesterolemizzante senza utilizzare l'attivazione della via del recettore delle LDL. Tra le molecole portate allo sviluppo clinico quelle che si sono dimostrate di maggiore interesse sono l'acido bempedoico, l'inclisiran e due molecole in grado di inibire la attività della ANGPTL3, evinacumab e vupanorsen. Per le prime due è arrivata nei mesi scorsi l'approvazione da parte dell'Agenzia Europea del Farmaco (EMA).

### Acido bempedoico

L'acido bempedoico (19) è una molecola orale che blocca la sintesi epatica di colesterolo (Fig. 6) inibendo l'azione dell'ATP citrato liasi (ACL), un enzima citosolico che agisce a monte del 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A

**Figura 3** ♦ Studio FOURIER (Lancet Diabetes Endocrinol 5: 941-50, 2017). Endpoint secondari di efficacia (composito di morte cardiovascolare, IM o stroke)

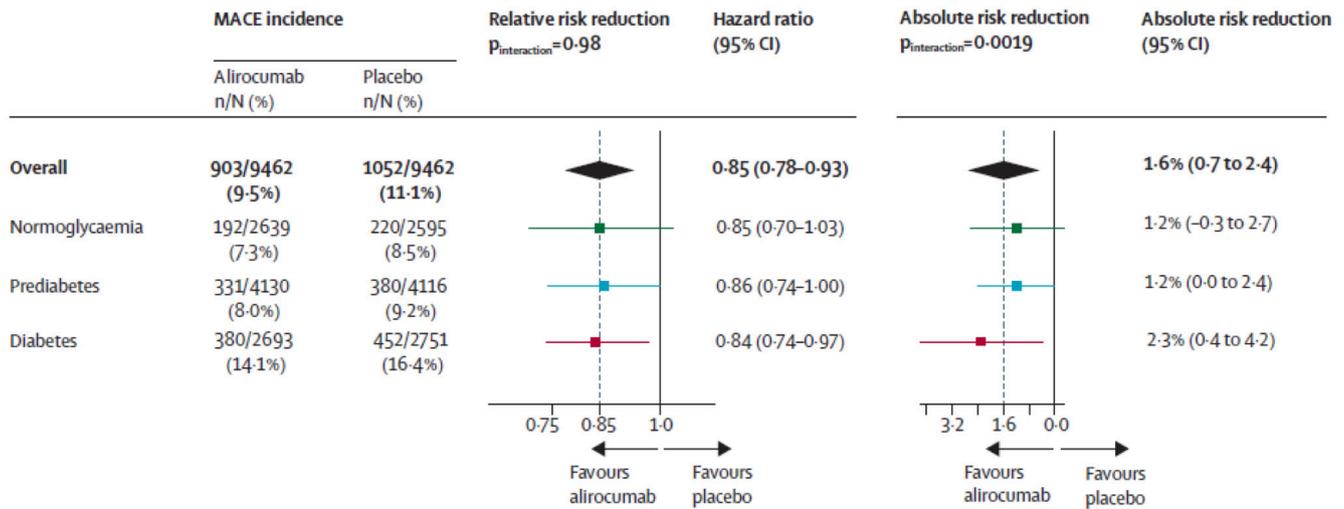


reduzioni (HMG-CoA-reduttasi). L'ATP citrato liasi è l'enzima responsabile della produzione epatica di acetyl-coenzima A citosolico, il precursore della via del mevalonato nella biosintesi del colesterolo. L'ACL costituisce un target potenziale per la riduzione dei livelli di LDL-C e del rischio di CVD, perché produce i precursori necessari per la sintesi sia degli acidi grassi sia del colesterolo. Poiché l'acido bempedoico inibisce la sintesi intracellulare del colesterolo, l'azione ipocolesterolemizzante di questo farmaco si realizza attraverso l'aumento dell'espressione dei recettori delle LDL sulla superficie dell'epatocita che a sua volta

determina un aumento dell'*uptake* delle particelle LDL, con conseguente riduzione delle concentrazioni plasmatiche di LDL-C.

Un aspetto di particolare interesse del meccanismo di azione dell'acido bempedoico risiede nel fatto che il farmaco viene somministrato come pro-farmaco (ETC-1002-CoA) la cui conversione a farmaco attivo avviene ad opera dell'enzima, l'acil-CoA sintetasi 1 a catena molto lunga (ACSVL1) (Fig. 6). L'ACSVL1 è altamente espressa nei microsomi del fegato umano, solo modestamente nel rene, mentre non è stata rilevata nelle cellule muscolari sche-

**Figura 4** ♦ Studio ODISEY OUTCOME (Lancet Diabetes Endocrinol 7: 618-28, 2019). Riduzione del rischio relative e assoluto con alirocumab, in base al controllo glicemico



**Figura 5**

**Paziente con storia di ipercolesterolemia, in prevenzione secondaria, in trattamento con statina ad alta intensità alla massima dose tollerata ma senza ezetimibe e con LDL-c  $\geq 100$ mg/dl, eleggibile a alirocumab o evolocumab:**

- Aggiungere ezetimibe e poi fare nuovo profilo lipidico (1°). Se LDL-c ancora  $\geq 100$ .....



- Fare 2° profilo lipidico....



- Fare 3° profilo lipidico e P.T. entro 30gg.



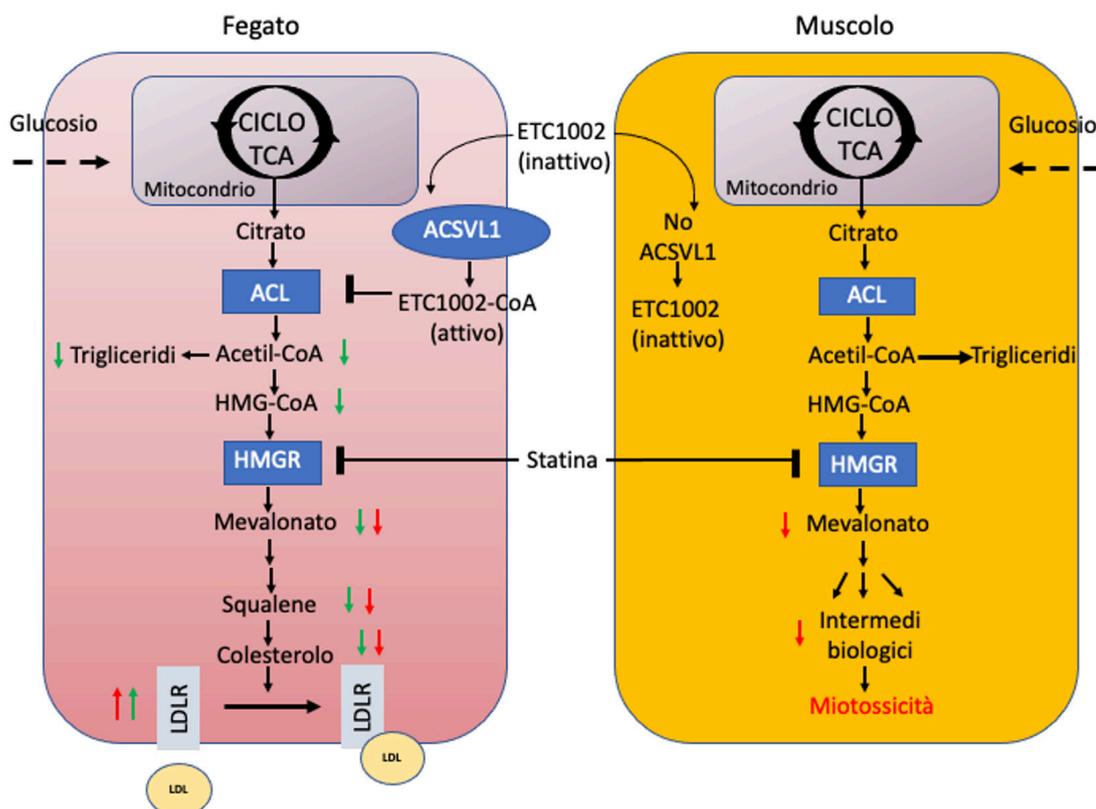
letriche. Pertanto, la distribuzione di ACSVL1, e quindi il sito dell'attività di ETC-1002-CoA, sembra essere ideale per poter interferire con la sintesi del colesterolo epatico, determinando effetti minimi in altri tessuti. In particolare, l'assenza di ASCVL1 (e quindi di ETC-1002-CoA) nel muscolo scheletrico può consentire un abbassamento efficace di LDL-C con una riduzione del rischio di eventi avversi muscolari.

Una meta-analisi ha valutato i dati di efficacia e sicurezza dell'acido bempedoico ottenuti nei trial di Fase 2 e Fase 3. Da tale analisi risulta che questo farmaco è grado di determinare una riduzione del 22-25% in LDL-C (20), a cui si associa una riduzione dell'Apo-B del 15%, e della pro-

teina C-reattiva del 27%. Dal punto di vista della sicurezza, l'acido bempedoico non ha mostrato un aumento di effetti collaterali rispetto al placebo, e va segnalata l'assenza di effetti muscolari, che può essere interpretata, come descritto in precedenza, dall'assenza di dell'enzima ASCVL1 nel muscolo scheletrico.

L'acido bempedoico alla dose di 180 mg/die trova quindi il suo impiego in combinazione con una statina nei pazienti non in grado di raggiungere gli obiettivi di LDL-C con la dose massima tollerata di una statina oltre a ezetimibe, e in monoterapia in pazienti intolleranti alle statine o nei quali ne sia controindicato l'uso, e che non sono in grado di raggiungere gli obiettivi di LDL-C solo con ezetimibe.

**Figura 6** ♦ Meccanismo d'azione dell'acido bempedoico. Effetti nel fegato e nel tessuto muscolare



Mancano i dati sulla riduzione del rischio cardiovascolare, e bisognerà attendere i risultati del trial di *outcome* cardiovascolari attualmente in corso.

### Inclisiran

Inclisiran è un siRNA (silencing RNA) che blocca la traduzione dell'mRNA codificante la proteina PCSK9, riducendone quindi la sintesi nel fegato. Come descritto in precedenza, tale azione causa una riduzione della sintesi di PCSK9 che a sua volta determina l'aumento della espressione dei recettori per LDL a livello delle cellule epatiche, con conseguente aumento dell'*uptake* epatico di LDL (Fig. 7).

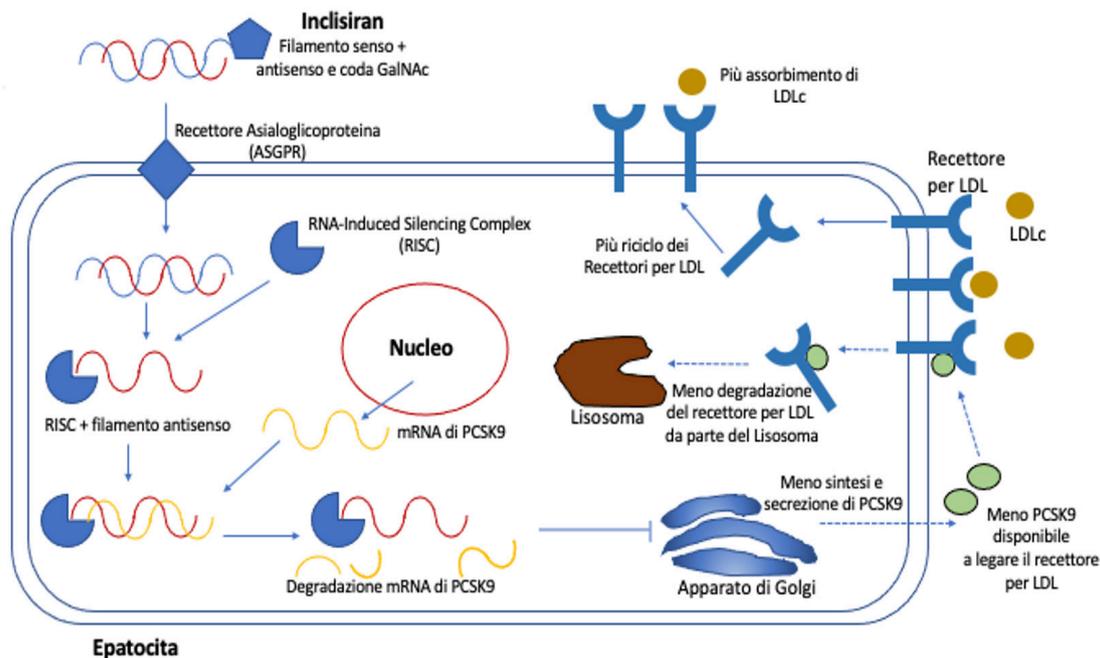
Gli studi ORION-10 (in USA) e ORION-11 (in Europa) (21) hanno dimostrato in pazienti sottoposti a 4 iniezioni di inclisiran in 18 mesi (ai giorni 0, 90, e poi ogni 6 mesi) una riduzione del 56% della LDL-C vs placebo, corrispondenti a circa 53-56 mg/dl in termini assoluti. In termini di sicurezza, l'inclisiran ha mostrato un profilo simile al placebo, con la maggioranza degli eventi giudicati lievi o moderati.

Con un protocollo di somministrazione semestrale potrebbe quindi essere possibile ottenere risultati simili a quelli osservati con gli inibitori di PCSK9 (somministrati ogni 15 gg). Non sono disponibili dati circa l'efficacia dell'inclisiran nella terapia ipocolesterolemizzante nei pazienti con diabete mellito. Inoltre non esistono al momento studi sulla riduzione del rischio CV con inclisiran. Tuttavia, osservando la riduzione lineare di MACE associata alla riduzione del colesterolo LDL (22), si è potuto stimare che il trattamento con inclisiran dovrebbe associarsi ad una riduzione del 30% degli eventi CV. È in corso lo studio di *outcome* cardiovascolare ORION-4 che servirà a verificare se questa stima è reale.

### Inibizione della ANGPTL3 (evinacumab e vupanorsen)

L'evinacumab è un anticorpo monoclonale inibitore della proteina ANGPTL3 (angiopoietin-like 3), capace di determinare una riduzione dei livelli plasmatici della trigliceridemia totale e della LDL-C. Poiché la proteina ANGPTL3 è il più potente inibitore dell'attività della lipoproteina lipasi, la sua inibizione è in grado di determinare la stimolazione della attività di questo enzima, che rap-

Figura 7 ◆ Meccanismo d'azione di Inclisiran



presenta il principale regolare della concentrazione dei livelli delle lipoproteine ricche in trigliceridi, VLDL (Very Low Density Lipoprotein) e chilomicroni (23-26). L'ipotesi di utilizzare un anticorpo anti-ANGPTL-3 deriva dall'osservazione di pazienti con mutazioni (LOF) di ANGPTL3, i quali hanno un fenotipo ipolipidemico, con riduzione significativa dei livelli plasmatrici di LDL-C, trigliceridemia totale e HDL (27-28). Inoltre, questi soggetti con LOF di ANGPTL3 hanno un rischio di malattia coronarica inferiore del 41% rispetto alla popolazione generale (28). Molto recentemente sono stati pubblicati (29) i risultati di un trial di Fase 2 in pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote, nei quali la somministrazione settimanale endovena o sottocutanea ha determinato una riduzione media del colesterolo-LDL del 45%, insieme ad una riduzione significativa di Apo-B (-35%). In questo studio si osservava anche una riduzione della colesterolemia HDL (HDL-C) del 27-30%. Questa riduzione del HDL-C potrebbe essere in contrasto ad una riduzione del rischio CV. Tuttavia, in pazienti con deficienza genetica di ANGPTL3 i livelli bassi di HDL-C non sono associati ad un rischio CV aumentato (28). Al momento non sono disponibili dati relativi all'uso di questo farmaco nei pazienti con DM. Ovviamente, mancano i dati di studi di *outcome* cardiovascolare con evinacumab per accertare la reale efficacia protettiva di questo trattamento.

Un modo alternativo all'impiego di anticorpi monoclonali per inibire la attività della ANGPTL3 è quello di bloccare la sua sintesi epatocitaria. Per questa finalità è stato sviluppato un nuovo farmaco denominato vupanorsen.

Il vupanorsen è un oligonucleotide antisenso (ASO) diretto contro l'RNAm dell'ANGPTL3 epatico. È un ASO di seconda generazione coniugato con N-acetil galattosamina (GalNAc3) che si lega al recettore dell'asialoglicoproteina (ASGPR) sugli epatociti che porta a un aumento assorbimento intracellulare consentendo così un dosaggio inferiore per ottenere un'efficacia terapeutica simile come ASO non coniugati (30). Alla dose di 80 mg somministrati una volta al mese si è dimostrato in grado di produrre la riduzione della concentrazione plasmatica della ANGPTL3 di circa il 60%.

Uno studio molto recente ha valutato l'effetto di dosi diverse (20-80 mg/die) e di modalità di somministrazione diverse (una volta al mese o due volte al mese) del vupanorsen in pazienti con ipertrigliceridemia (>150 mg/dl), DMT2 (HbA1c >6.5% e ≤10%) (31). La dose di 80 mg/di una volta al mese si è mostrata in grado di ridurre la trigliceridemia totale del 53% e la LDL-C di circa il 12%. Sebbene ulteriori studi siano in corso per definire la dose ottimale di questo farmaco, esso appare particolarmente interessante proprio nei pazienti affetti da sindrome metaboliche o DM.

## CONCLUSIONI

Per molti anni le statine sono state gli unici farmaci ipolipemizzanti disponibili con un comprovato beneficio sulla mortalità CV. Tuttavia, in molti pazienti si sono evidenziati problemi di tolleranza alle dosi ottimali. Inoltre, alcuni pazienti non sono in grado di raggiungere obiettivi lipidici ottimali nonostante sia tollerata una terapia a dosi massimali di statine. L'ultimo decennio ha visto invece la ricerca e lo sviluppo di nuove terapie per l'iperlipidemia e malattie cardiometaboliche, con molte molecole approvate sia in Nord America sia in Europa. In parallelo con il progresso nei farmaci, sono state aggiornate le linee guida da ACC/AHA e ESA/ESC.

Le linee guida ESC/EAS più recenti raccomandano una riduzione >50% del C-LDL e un obiettivo di C-LDL <70 mg/dl e <55mg/dl, rispettivamente per soggetti ad alto e altissimo rischio CV. Per raggiungere questi target è necessario utilizzare più strategie terapeutiche. La scelta successiva dopo una statina continua ad essere ezetimibe, a cui segue l'indicazione all'utilizzo gli inibitori di PCSK9, che hanno mostrato riduzioni impressionanti dell'aterosclerosi e degli eventi ASCVD, dimostrando anche una riduzione della mortalità.

Con la recente approvazione dell'acido bempedoico da parte dell'EMA, la combinazione di acido bempedoico/ezetimibe può rappresentare una ulteriore arma terapeutica in virtù della capacità di ridurre significativamente il LDL-C, sebbene manchino dati robusti sugli *outcomes* CV. Inoltre, l'inclisiran sembra avere un futuro promettente con i risultati degli studi ORION 10 e ORION-11, che indicano una capacità di ridurre i livelli di LDL-C oltre il 50% e che potrebbe quindi rappresentare un importante progresso nella gestione dei disturbi lipidici, grazie anche alla modalità di somministrazione semestrale. Come per l'acido bempedoico, però, la scarsità di dati sugli esiti cardiovascolari implica che è necessario fare ulteriori ricerche prima che possa essere raccomandato nelle linee guida cliniche.

Il futuro della terapia dell'ipercolesterolemia appare luminoso per pazienti e medici; viste le numerose alternative terapeutiche all'orizzonte, la questione più importante per il medico sarà quale farmaco o combinazione di farmaci rappresenterà la strategia ottimale di gestione dei lipidi per ogni singolo paziente, prendendo in considerazione i vantaggi rispetto all'aumento dei costi delle nuove terapie.

## BIBLIOGRAFIA

1. Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia* 56: 686-95, 2013.
2. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 41(1): 111-188, 2020.
3. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, Deanfield J, Smeeth L, Timmis A, Hemingway H. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Feb; 3(2): 105-13.
4. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ.* Mar 14; 316(7134): 823-8, 1998.
5. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, Daemen MJ, Demer LL, Hegele RA, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, Watts GF, Bruckert E, Fazio S, Ference BA, Graham I, Horton JD, Landmesser U, Laufs U, Masana L, Pasterkamp G, Raal FJ, Ray KK, Schunkert H, Taskinen MR, van de Sluis B, Wiklund O, Tokgozoglu L, Catapano AL, Ginsberg HN. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* Jun 21; 41(24): 2313-2330, 2020.
6. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, Watts GF, Borén J, Fazio S, Horton JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, van de Sluis B, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano AL. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* Aug 21; 38(32): 2459-2472, 2017.
7. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, LaRosa JC, Waters DD, DeMicco DA, Simes RJ, Keech AC, Colquhoun D, Hitman GA, Betteridge DJ, Clearfield MB, Downs JR, Colhoun HM,

- Gotto AM Jr, Ridker PM, Grundy SM, Kastelein JJ. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. Aug 5; 64(5): 485-94, 2014.
8. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. Jan 12; 371(9607): 117-25, 2008.
  9. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalán R, Špinar J, Park JG, White JA, Bohula EA, Braunwald E; IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. Apr 10; 137(15): 1571-1582, 2018.
  10. Nota 13 AIFA Gazzetta Ufficiale 113, 04-05-2020.
  11. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirraakhimov E, Reiner Ž, Rydén L, Tokgözoğlu L, Wood D, De Bacquer D; EUROASPIRE V collaborators; Writing Committee; Scientific Steering/ Executive Committee; Coordinating centre; Diabetes centre; Data management centre; Statistical analysis centre; Central laboratory; Study centres, organisations, investigators and other research personnel (National Co-ordinators in each country are indicated by asterisk. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. Jun; 285: 135-146, 2019.
  12. Maggioni AP, Calabria S, Rossi E, Martini N; on the behalf of the ARNO Observatory. Use of lipid lowering drugs in patients at very high risk of cardiovascular events: An analysis on nearly 3,000,000 Italian subjects of the ARNO Observatory. *Int J Cardiol*. Nov 1; 246: 62-67, 2017.
  13. Annali AMD, Diabete di Tipo 2, 2020.
  14. Baroni MG, Masulli M, Russo G, Sartore G, Zambon A, Zambon S. Gruppo di Lavoro intersocietario AMD-SID-SISA. Consensus sull'impiego degli anticorpi anti-PCSK9 nella gestione del controllo lipidico dei pazienti con diabete mellito, 2020.
  15. Pirillo A, Catapano AL. Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9 Inhibitors. *Cardiol Clin*. May; 36(2): 241-256, 2018.
  16. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. May 4; 376(18): 1713-1722, 2017.
  17. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JE, Tricoci P, White HD, Zeiher AM; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. Nov 29; 379(22): 2097-2107, 2018.
  18. Piccinni C, Antonazzo IC, Maggioni AP, Pedrini A, Calabria S, Ronconi G, Dondi L, Martini N, Roberto G, Sampietro T, Sbrana F, Pino BD, Bigazzi F, Surdo GL, Volpi E, Biagini S, Gini R. PCSK9 Inhibitors' New Users: Analysis of Prescription Patterns and Patients' Characteristics from an Italian Real-world Study. *Clin Drug Investig*. Feb; 40(2): 173-181, 2020.
  19. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, Ford RJ, Lhotak S, Austin RC, Birch CM, Smith BK, Filippov S, Groot PHE, Steinberg GR, Lalwani ND. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun*. Nov 28; 7: 13457, 2016.
  20. Cicero AFG, Fogacci F, Hernandez AV, Banach M; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LB-PMC) Group and the International Lipid Expert Panel (ILEP). Efficacy and safety of bempedoic acid for the treatment of hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. Jul 16; 17(7): e1003121, 2020.
  21. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, Bisch JA, Richardson T, Jaros M, Wijngaard PLJ, Kastelein JJP; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. Apr 16; 382(16): 1507-1519, 2020.
  22. Cordero A, Santos-Gallego CG, Fácila L, Rodríguez-Mañero M, Bertomeu-González V, Castellano JM, Seijas-Amigo J, Núñez J, Zuazola P, González-Juanatey

- JR, Badimon JJ. Estimation of the major cardiovascular events prevention with Inclisiran. *Atherosclerosis*. Nov; 313: 76-80, 2020.
23. Tikka A, Jauhiainen M. The role of ANGPTL3 in controlling lipoprotein metabolism. *Endocrine* 52: 187-93, 2016.
  24. Kersten S. Angiopoietin-like 3 in lipoprotein metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 13: 731-9, 2017.
  25. Adam RC, Mintah IJ, Alexa-Braun CA, et al. Angiopoietin-like protein 3 governs LDL-cholesterol levels through endothelial lipase-dependent VLDL clearance. *J Lipid Res* 61: 1271-86, 2020.
  26. Wu L, Soundarapandian MM, Castoreno AB, Millar JS, Rader DJ. LDL-cholesterol reduction by ANGPTL3 inhibition in mice is dependent on endothelial lipase. *Circ Res* 127: 1112-4, 2020.
  27. Arca M, D'Erasmus L, Minicocci I. Familial combined hypolipidemia: angiopoietin-like protein-3 deficiency. *Current Opinion in Lipidology* 31: 41-48, 2020.
  28. Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, et al. Genetic and pharmacologic inactivation of ANGPTL3 and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 377: 211-21, 2017.
  29. Rosenson RS, Burgess LJ, Ebenbichler CF, Baum SJ, Stroes ESG, Ali S, Khillan N, Hamlin R, Porady R, Dong Y, Son V, Gaudet D. Evinacumab in Patients with Refractory Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. Dec 10; 383(24): 2307-2319, 2020.
  30. Graham MJ, Lee RG, Brandt TA, Tai LJ, Fu W, Peralta R, Yu R, Hurh E, Paz E, McEvoy BW, Baker BF, Pham NC, Digenio A, Hughes SG, Geary RS, Witztum JL, Crooke RM, Tsimikas S. Cardiovascular and Metabolic Effects of ANGPTL3 Antisense Oligonucleotides. *N Engl J Med*. Jul 20; 377(3): 222-232.
  31. Gaudet D, Karwatowska-Prokopczuk E, Baum SJ, Hurh E, Kingsbury J, Bartlett VJ, Figueroa AL, Piscitelli P, Singleton W, Witztum JL, Geary RS, Tsimikas S, O'Dea LSL; Vupanorsen Study Investigators. Vupanorsen, an N-acetyl galactosamine-conjugated antisense drug to ANGPTL3 mRNA, lowers triglycerides and atherogenic lipoproteins in patients with diabetes, hepatic steatosis, and hypertriglyceridaemia. *Eur Heart J*. Oct 21; 41(40): 3936-3945, 2020.

# Vaccini per il diabete di tipo 1: a che punto siamo?

Federica Vecchio<sup>1</sup>, Roberto Mallone<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Université de Paris, Institut Cochin, CNRS, INSERM, 75014 Paris, France;

<sup>2</sup>Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Service de Diabétologie et Immunologie Clinique, Cochin Hospital, 75014 Paris, France

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2101c>

## PERCHÉ SVILUPPARE UN VACCINO PER IL DIABETE DI TIPO 1?

Il diabete di tipo 1 (DT1) è una patologia autoimmune in cui la distruzione delle cellule beta porta ad una produzione di insulina assente o insufficiente (1-2). Ad oggi, la gestione del DT1 è ancora fortemente focalizzata sulle conseguenze metaboliche di una malattia che è su base autoimmune. La terapia insulinica è notevolmente migliorata, ma rimane un trattamento ormonale sostitutivo che non modifica la patologia, in quanto non interviene sui suoi meccanismi eziopatogenetici. Pertanto, è necessario comprendere il processo autoimmune sottostante per attuare efficaci trattamenti mirati a prevenire e trattare il DT1. L'autoimmunità del DT1 è diretta contro vari autoantigeni della cellula beta (3) che sono oggetto di studi mirati, tra l'altro, allo sviluppo di vaccini per prevenire l'insorgenza della patologia nei soggetti a rischio, o per modularne l'aggressività in soggetti con malattia conclamata.

Nell'ambito del DT1, utilizzare il termine "vaccino" può risultare piuttosto fuorviante, poiché l'obiettivo è quello di indurre l'effetto opposto rispetto alla vaccinazione convenzionale, ovvero inibire la risposta immunitaria nei confronti dell'antigene utilizzato. I vaccini immunogenici classici rappresentano uno degli interventi di salute pubblica di maggior successo e continuano ad avere grande impatto nella prevenzione di molte malattie in-

fettive. Essi si basano sull'attivazione, l'espansione e la differenziazione di cloni di linfociti T memoria che riconoscono specificamente particolari antigeni virali o batterici e sono così in grado di fornire una risposta rapida in caso di nuova esposizione a tale agente patogeno. Nella maggior parte dei vaccini immunogenici è necessaria la presenza di adiuvanti, che possono variare in struttura e componenti, e che determinano l'interazione con sistemi di recettori dell'immunità innata favorendo a valle l'attivazione e la differenziazione di cellule dell'immunità adattativa (4). Al contrario, i vaccini tollerogenici sono

## FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID ([www.fad.siditalia.it](http://www.fad.siditalia.it)).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line al quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

**Per ulteriori informazioni: [www.fad.siditalia.it](http://www.fad.siditalia.it)**

progettati in modo che gli antigeni del vaccino vengano riconosciuti in un contesto non attivato e non infiammatorio, tale da favorire il meccanismo della tolleranza immunologica, con l'attivazione, espansione e differenziazione di cellule T regolatorie specifiche per gli antigeni di interesse.

Le malattie autoimmuni sono caratterizzate da una risposta immunitaria diretta contro uno o più autoantigeni a cui consegue la perdita della tolleranza immunologica. Diversi antigeni beta cellulari come (pro)insulina, GAD, IA-2 e ZnT8 sono stati identificati nel DT1. Il nostro laboratorio ha recentemente ampliato questa lista con la descrizione di diversi nuovi antigeni derivati dai granuli secretori delle cellule beta, tra cui la secretogranina-5, l'urocortina-3 e la proconvertasi-2 (5-6). Tuttavia, la comparsa di auto-anticorpi che riconoscono gli antigeni classici del DT1 in individui a rischio di sviluppare la malattia è eterogenea, suggerendo che il riconoscimento di alcuni antigeni o di altri potrebbe variare da individuo a individuo, ed essere dunque il primo ostacolo allo sviluppo di un vaccino efficace. Ciononostante, alcuni di questi antigeni sono stati oggetto di studio e hanno portato allo sviluppo di vaccini che sono già stati testati o sono in corso di sperimentazione clinica o preclinica. I punti forti di queste strategie vaccinali rispetto ad altri approcci di immunoterapia, per esempio con anticorpi monoclonali anti-CD3 (7), è la selettività della loro azione sui linfociti responsabili della malattia. Ne deriva un profilo di sicurezza in generale migliore, argomento importante per delle terapie preventive destinate a persone a rischio ma che non sono ancora clinicamente malate.

### COME E CHE VACCINO SOMMINISTRARE?

Diverse vie di somministrazione sono state considerate al fine di sviluppare un vaccino efficace per il DT1. Per quanto riguarda l'insulina, il Diabetes Prevention Trial (DPT)-1 nei primi anni Novanta ha permesso lo screening di più di 100.000 parenti di primo e secondo grado di soggetti affetti da DT1. Due trial di prevenzione sono stati in seguito sviluppati: il primo utilizzando insulina somministrata per via parenterale (endovenosa ed in seguito sottocutanea); il secondo utilizzando la via orale. Nel primo sono stati coinvolti 339 soggetti su cui era stato stimato un rischio elevato di sviluppare DT1 entro 5 anni sulla base della positività degli anticorpi e della perdita della prima

fase della secrezione insulinica. Tuttavia, in questi soggetti, seguiti per una media di 3,7 anni, l'analisi della progressione clinica (stimata mediante test orale di tolleranza al glucosio, OGTT) non ha dato il risultato sperato (8). Il secondo trial, effettuato su 372 soggetti, ha avuto una durata di 4,3 anni durante i quali l'insulina è stata somministrata per via orale. La prima analisi dei risultati lasciava intuire un secondo fallimento. Tuttavia, in seguito ad una seconda analisi, si è osservato un effetto favorevole in un sottogruppo di individui con alti titoli di auto-anticorpi anti-insulina (9), sottolineando la necessità di una migliore selezione dei soggetti da includere nei trial in base al profilo autoimmune individuale (10-11).

Diverse altre vie di somministrazione sono state dunque considerate, tra cui la via sottocutanea, intradermica, orale e intranasale (12). Nella scelta della modalità di somministrazione, è importante considerare le caratteristiche anatomiche, funzionali e immunologiche dei diversi tessuti tipiche di ogni via. La struttura e l'organizzazione spaziale dei tessuti, l'interfaccia epiteliale, la presenza e la localizzazione di particolari cellule immunitarie, sono tutti fattori che hanno un impatto sull'esito finale. A questo proposito, la somministrazione nasale si presenta come una via promettente per la vaccinazione tollerogenica, per l'ambiente tollerogenico delle mucose. Le superfici mucose infatti sono continuamente esposte a numerosi antigeni ambientali. Oltre alla barriera epiteliale coperta dal muco e alla secrezione di peptidi antimicrobici, una rete immunitaria specializzata e complessa è coinvolta nell'immuno-sorveglianza di questi tessuti (13). Inoltre, i tessuti nasali mostrano una superficie relativamente grande per l'assorbimento di antigeni, coperta solo da un sottile strato di muco, e sono altamente vascolarizzati, non richiedono dosi elevate di antigene e costituiscono una via non invasiva (14). Questa via è stata per esempio testata in un trial australiano (15) in cui sono stati arruolati pazienti LADA (anticorpo-positivi ma non-insulino-dipendenti al momento del reclutamento), con l'idea che l'autoimmunità probabilmente meno aggressiva presente in questa forma di DT1 lento potesse essere più facile da controllare. Questo studio non ha mostrato un'efficacia clinica, ma ha documentato l'induzione di una tolleranza specifica per l'insulina, in vitro ed in vivo. È stata anche testata la somministrazione intradermica di un peptide della proinsulina, basata sui risultati po-

sitivi di studi preclinici (16) e di un trial pilota di immunoterapia peptidica (PIT) che aveva mostrato sicurezza, tollerabilità e modificazioni compatibili con l'induzione di una tolleranza immunologica (17). Questo studio (18) ha utilizzato due diverse dosi con effetti equivalenti: assenza di effetti secondari maggiori, un piccolo effetto sulla secrezione residua di insulina misurata come peptide C, ma un effetto più importante sulla riduzione delle dosi di insulina e sull'indice IDA<sub>A1c</sub> (una misura dell'HbA<sub>1c</sub> corretta per la dose di insulina utilizzata). Gli studi condotti su campioni prelevati dai pazienti arruolati in questo studio hanno mostrato un incremento della secrezione della citochina regolatoria IL-10 in risposta alla proinsulina, mentre la secrezione della citochina pro-infiammatoria IFN- $\gamma$  non mostrava cambiamenti. Un'interpretazione possibile di questo risultato è che l'effetto regolatorio indotto possa essere dominante rispetto all'effetto di eliminazione dei linfociti T patogeni. In effetti, gli autori hanno osservato un aumento transitorio dell'espressione di FOXP<sub>3</sub> nei linfociti T regolatori, che rappresenta abitualmente un indice di una attività regolatoria più efficace. Malgrado alcuni limiti (la possibile perdita del doppio cieco in quanto il peptide induceva una reazione eritematosa nel sito di iniezione a differenza del placebo; il follow-up di soli 6 mesi dopo la fine del trattamento; l'assenza di documentazione delle modificazioni indotte nel gruppo placebo), questo studio è fino ad ora quello che ha ottenuto i risultati più significativi utilizzando una strategia vaccinale. Nel progettare un vaccino tollerogenico, oltre alla via di somministrazione e alla scelta dell'antigene, è indispensabile considerare la formulazione del vaccino stesso. Ad esempio, gli studi che hanno utilizzato la decarbossilasi dell'acido glutammico (GAD) aggiungendo dell'alluminio come adiuvante, hanno mostrato una difficoltà non sorprendente nell'induzione specifica di una risposta tollerogenica piuttosto che immunogenica (19). In effetti, tutti gli altri vaccini testati fino ad oggi non prevedono la presenza di un adiuvante, in quanto l'antigene deve essere riconosciuto in un contesto non infiammatorio per poter favorire una risposta tollerogenica.

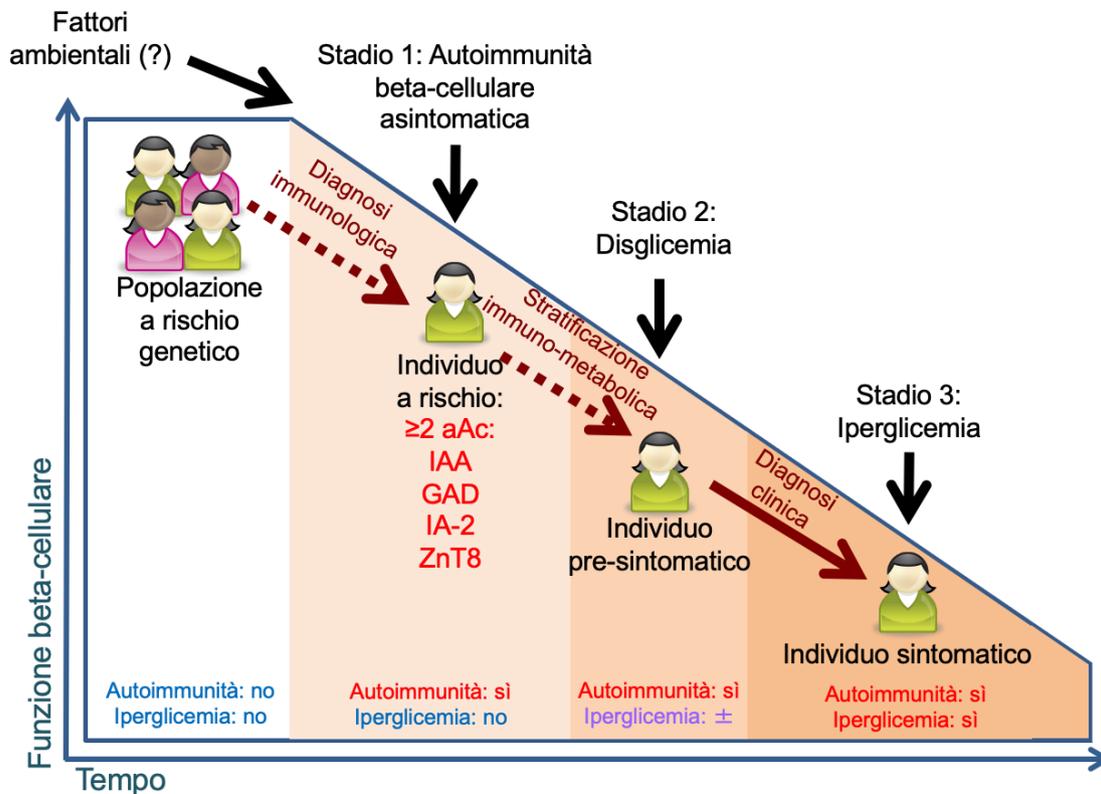
#### QUANDO SOMMINISTRARE IL VACCINO?

Parlare di prevenzione nel DT<sub>1</sub> potrebbe non essere appropriato quando l'intervento è mirato a soggetti che sono già positivi ad uno o più autoanticorpi, poiché questi

stessi marcatori indicano un processo autoimmune già in atto (Fig. 1). Una soluzione in questo senso potrebbe essere rappresentata dalla strategia seguita dal trial di fase 1 Pre-POINT (20), che ha trattato soggetti geneticamente predisposti a sviluppare il DT<sub>1</sub> (in quanto portatori di alleli HLA di predisposizione), ma ancora negativi agli autoanticorpi. Inoltre, va considerato che recenti meta-analisi mostrano che i primi segni misurabili di autoimmunità (gli auto-anticorpi) compaiono spesso durante i primi 2 anni di vita (21-22), suggerendo che sarebbe opportuno intervenire durante la vita neonatale per prevenire l'autoimmunità. Ciò richiede delle vie di somministrazione non invasive e con un eccellente profilo di sicurezza. Il nostro laboratorio cerca di sviluppare dei vaccini in tal senso, creando degli antigeni legati ad un frammento Fc di immunoglobulina (23). La somministrazione per via orale di tali antigeni potrebbe dunque sfruttare il recettore Fc neonatale che permette al neonato di assorbire gli anticorpi contenuti nel latte materno.

In un soggetto predisposto a sviluppare il DT<sub>1</sub>, l'autoimmunità inizia con una fase in cui un singolo antigene, molto probabilmente la proinsulina, stimola un numero limitato di linfociti T, ma la conseguente distruzione della beta cellula porta al rilascio di altri antigeni e all'attivazione di un maggior numero di linfociti, rendendo la reazione autoimmune più difficile da controllare. Questo fenomeno, noto come "antigen spreading", sottolinea ancora una volta la necessità di un intervento precoce. Rimane tuttavia difficile intervenire con un cocktail di antigeni, perché sono probabilmente troppo numerosi e riconosciuti in maniera variabile secondo gli individui. Un'idea innovativa recente è costituita dall'utilizzo di nanoparticelle che potrebbero favorire il meccanismo definito "tolerance spreading". In questo senso, il gruppo di P. Santamaria ha creato delle cellule presentatrici dell'antigene artificiali rivestendo delle nanoparticelle di ossido di ferro con complessi HLA di classe II caricati con peptidi antigenici, capaci di presentare l'antigene in assenza di molecole costimolatorie con conseguente soppressione dei linfociti T CD<sub>4</sub><sup>+</sup> autoreattivi e la loro conversione in un fenotipo regolatorio, conferendo protezione dallo sviluppo del diabete e di altre malattie autoimmuni in modelli murini (24). Questa applicazione, che rimane tuttavia al momento limitata alla sola fase preclinica, potrebbe rappresentare la base per studi di intervento sull'uomo.

**Figura 1** ♦ In un soggetto geneticamente a rischio, il DT1 si sviluppa attraverso 3 stadi successivi definiti in base alla presenza di auto-anticorpi (aAc) e/o disglicemia/iperglicemia: stadio 1: autoimmunità (almeno 2 aAc positivi), glicemia normale; stadio 2: autoimmunità et disglicemia (perdita della prima fase di insulinosecrezione); stadio 3: DT1 clinico, autoimmunità ed iperglicemia sintomatica

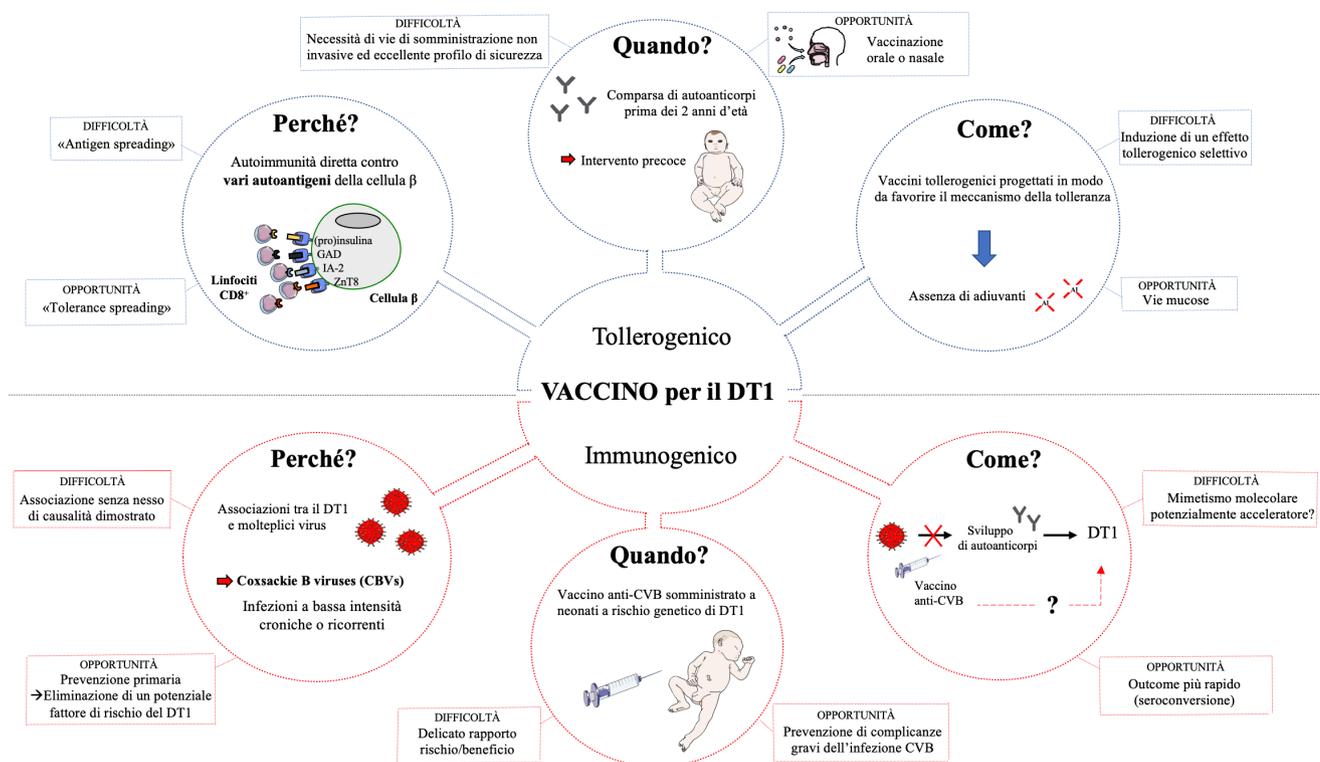


### I VACCINI ANTI-VIRALI PER LA PREVENZIONE DEL DT1

Le infezioni virali possono svolgere un ruolo chiave nella perdita della tolleranza immunitaria portando alla presentazione di un antigene “simile” ad un auto-antigene (meccanismo di mimetismo molecolare) (25), oppure innescando la produzione di citochine che dis-regolano la tolleranza portando ad una presentazione di antigeni in un contesto infiammatorio. Inoltre, la produzione di citochine pro-infiammatorie può a sua volta promuovere l'espressione di HLA sulla membrana cellulare e quindi facilitare la presentazione di auto-antigeni. Questo aumento dell'espressione beta-cellulare dell'HLA di classe I è una delle caratteristiche del DT1 a livello istopatologico, e riflette probabilmente una risposta all'interferone. Questo fattore potrebbe avere un ruolo chiave nel DT1 poiché, aumentando la presentazione degli antigeni da parte delle cellule beta, aumenta la loro visibilità nei confronti dei linfociti T autoreattivi.

Le infezioni virali sono state a lungo considerate tra i possibili fattori ambientali scatenanti del DT1, e numerosi studi hanno segnalato associazioni tra il DT1 e una varietà di virus (26). Tutti i virus chiamati in causa condividono quattro caratteristiche: 1) sono responsabili di infezioni precoci (in accordo con la comparsa precoce dei primi auto-anticorpi nella maggioranza dei bambini che svilupperanno in seguito un DT1); 2) la sieropositività è molto diffusa; 3) la trasmissione è oro-fecale; e 4) si tratta di virus che possono infettare le cellule beta. Tra questi, il Rotavirus, che è una comune causa di gastroenterite infantile, contiene sequenze di peptidi che sono simili ad autoantigeni beta-cellulari, e potrebbe quindi giocare un ruolo nell'attivazione dell'autoimmunità attraverso il suddetto meccanismo di mimetismo molecolare. Tuttavia, gli studi più approfonditi e le associazioni più solide con il DT1 sono stati riportati con gli Enterovirus, principalmente i Coxsackie virus B (CVB), sia clinicamente che sperimentalmente. Ad oggi, numerosi studi in coorti di bambini a

**Figura 2** ♦ L'identificazione dei fattori eziologici del DT1, tra cui le infezioni da CVB, e lo sviluppo di approcci per contrastare il sottostante processo autoimmune sono alla base della creazione di vaccini rispettivamente immunogenici (parte bassa della figura) e tollerogenici (parte alta). La figura illustra il perché, quando e come intervenire con ciascuno di questi vaccini, e le difficoltà e opportunità offerte da ciascuno di questi aspetti



rischio genetico di DT1 hanno stabilito l'associazione tra infezioni enterovirali e DT1, più precisamente con la comparsa degli auto-anticorpi (27-29). Gli studi istopatologici su pancreas hanno confermato questa associazione ma anche mostrato che i segni di infezione sono riscontrabili in un numero limitato di isole (30-31), osservazione che potrebbe indicare delle infezioni persistenti a bassa intensità, ricorrenti o croniche. Un vaccino anti-CVB è stato recentemente sviluppato (32) e sarà prossimamente testato in bambini a rischio genetico di DT1 per verificare se la prevenzione dell'infezione riduce il rischio successivo di sviluppo degli auto-anticorpi. Si tratta dunque in questo caso di un vaccino classico, simile al vaccino anti-polio inattivato somministrato ai neonati, al fine di eliminare un potenziale fattore di rischio del DT1 e, al tempo stesso, prevenire altre possibili complicanze gravi dell'infezione da CVB (32). Studi sono in corso per capire la risposta immunologica all'infezione naturale, che resta poco conosciuta, al fine di ottimizzare il rapporto rischio-beneficio. In particolare, è importante escludere la partecipazione di meccanismi di mimetismo mole-

colare, che potrebbero portare ad una accelerazione piuttosto che ad una prevenzione dell'autoimmunità contro le cellule beta.

### CONCLUSIONE

Ad oggi non esiste una cura per il DT1 e l'aumento a livello mondiale della sua incidenza richiede, da una parte, l'identificazione dei fattori eziologici e, dall'altra, degli approcci per neutralizzare il processo autoimmune che ne è alla base. Entrambi gli aspetti sono oggetto di sviluppo di vaccini al fine di prevenire l'insorgenza della malattia nei soggetti a rischio (Fig. 2), o limitarne la progressione in quelli già clinicamente malati. I risultati preclinici incoraggianti in modelli murini non si sono tradotti in benefici clinici significativi nei trials che li hanno seguiti, ma alcune eccezioni iniziano ad apparire, e gli studi meccanicistici ci aiutano a comprendere la ragione di questi successi finora limitati, che riflettono probabilmente un momento di intervento che è troppo tardivo. Nuove strategie basate su interventi più precoci (prima dell'ap-

parizione degli autoanticorpi), su agenti terapeutici in grado di amplificare l'effetto tollerogeno e/o su vaccini in grado di prevenire le infezioni virali potenzialmente in causa sono in corso di esplorazione. I prossimi anni dovrebbero apportare delle risposte fondamentali in questo senso.

## BIBLIOGRAFIA

- Mallone R, Eizirik DL. Presumption of innocence for beta cells: why are they vulnerable autoimmune targets in type 1 diabetes? *Diabetologia* 63: 1999-2006, 2020.
- Carré A, Richardson SJ, Larger E, Mallone R. Presumption of guilt for T cells in type 1 diabetes: lead culprits or partners in crime depending on age of onset? *Diabetologia* 2020. doi.org/10.1007/s00125-020-05298-y.
- James EA, Mallone R, Kent SC, DiLorenzo TP. T-Cell Epitopes and Neo-epitopes in Type 1 Diabetes: A Comprehensive Update and Reappraisal. *Diabetes* 69: 1311-1335, 2020.
- Di Pasquale A, Preiss S, Tavares Da Silva F, Garçon N. Vaccine Adjuvants: from 1920 to 2015 and Beyond. *Vaccines* 3: 320-343, 2015.
- Gonzalez-Duque S, Azoury ME, Colli ML, Afonso G, Turatsinze JV, Nigi L, Lalanne AI, Sebastiani G, Carre A, Pinto S, Culina S, Corcos N, Bugliani M, Marchetti P, Armanet M, Diedisheim M, Kyewski B, Steinmetz LM, Buus S, You S, Dubois-Laforgue D, Larger E, Beressi JP, Bruno G, Dotta F, Scharfmann R, Eizirik DL, Verdier Y, Vinh J, Mallone R. Conventional and Neo-antigenic Peptides Presented by beta Cells Are Targeted by Circulating Naïve CD8+ T Cells in Type 1 Diabetic and Healthy Donors. *Cell Metab* 28: 946-960, 2018.
- Azoury ME, Tarayrah M, Afonso G, Pais A, Colli ML, Maillard C, Lavaud C, Alexandre-Heymann L, Gonzalez-Duque S, Verdier Y, Vinh J, Pinto S, Buus S, Dubois-Laforgue D, Larger E, Beressi JP, Bruno G, Eizirik DL, You S, Mallone R. Peptides Derived From Insulin Granule Proteins are Targeted by CD8(+) T Cells Across MHC Class I Restrictions in Humans and NOD Mice. *Diabetes* 2020. doi.org/10.2337/db20-0013.
- Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA, DiMeglio LA, Dufort MJ, Gitelman SE, Gottlieb PA, Krischer JP, Linsley PS, Marks JB, Moore W, Moran A, Rodriguez H, Russell WE, Schatz D, Skyler JS, Tsalikian E, Wherrett DK, Ziegler AG, Greenbaum CJ. Type 1 Diabetes TrialNet Study G: An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 381: 603-613, 2019.
- Diabetes Prevention Trial-Type 1 Diabetes Study G: Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 346: 1685-1691, 2002.
- Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J, Cowie C, Palmer JP, Greenbaum C, Cuthbertson D, Rafkin-Mervis LE, Chase HP, Leschek E. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: The Diabetes Prevention Trial-Type 1. *Diabetes Care* 28: 1068-1076, 2005.
- Culina S, Mallone R. Immune biomarkers in immunotherapeutic trials for type 1 diabetes: Cui prodest? *Diabetes Metab* 38: 379-385, 2012.
- Mallone R, Roep BO. Biomarkers for immune intervention trials in type 1 diabetes. *Clin Immunol* 149: 286-296, 2013.
- Culina S, Boitard C, Mallone R. Antigen-based immune therapeutics for type 1 diabetes: magic bullets or ordinary blanks? *Clin Dev Immunol* 2011: 286248, 2011. doi: 10.1155/2011/286248.
- Brandtzaeg P. Mucosal immunity: induction, dissemination, and effector functions. *Scand J Immunol* 70: 505-515, 2009.
- Lamichhane A, Azegamia T, Kiyono H. The mucosal immune system for vaccine development. *Vaccine* 32: 6711-6723, 2014.
- Fourlanos S, Perry C, Gellert SA, Martinuzzi E, Mallone R, Butler J, Colman PG, Harrison LC. Evidence that nasal insulin induces immune tolerance to insulin in adults with autoimmune diabetes. *Diabetes* 60: 1237-1245, 2011.
- Gibson VB, Nikolic T, Pearce VQ, Demengeot J, Roep BO, Peakman M. Proinsulin multi-peptide immunotherapy induces antigen-specific regulatory T cells and limits autoimmunity in a humanized model. *Clin Exp Immunol* 182: 251-260, 2015.
- Thrower SL, James L, Hall W, Green KM, Arif S, Allen JS, Van-Krinks C, Lozanoska-Ochser B, Marquesini L, Brown S, Wong FS, Dayan CM, Peakman M: Proinsulin peptide immunotherapy in type 1 diabetes: report of a first-in-man Phase I safety study. *Clin Exp Immunol* 155: 156-165, 2009.
- Alhadj Ali M, Liu YF, Arif S, Tatovic D, Shariff H, Gibson VB, Yusuf N, Baptista R, Eichmann M, Petrov N, Heck S, Yang JHM, Tree TIM, Pujol-Autonell I, Yeo L, Baumard LR, Stenson R, Howell A, Clark A, Boulton Z, Powrie J, Adams L, Wong FS, Luzio S, Dunseath G, Green K, O'Keefe

- A, Bayly G, Thorogood N, Andrews R, Leech N, Joseph F, Nair S, Seal S, Cheung H, Beam C, Hills R, Peakman M, Dayan CM. Metabolic and immune effects of immunotherapy with proinsulin peptide in human new-onset type 1 diabetes. *Sci Transl Med* 9: eaaf7779, 2017.
19. Axelsson S, Cheramy M, Hjorth M, Pihl M, Akerman L, Martinuzzi E, Mallone R, Ludvigsson J, Casas R. Long-Lasting Immune Responses 4 Years after GAD-Alum Treatment in Children with Type 1 Diabetes. *PLoS One* 6: e29008, 2011.
  20. Bonifacio E, Ziegler AG, Klingensmith G, Schober E, Bingley PJ, Rottenkolber M, Theil A, Eugster A, Puff R, Peplow C, Buettner F, Lange K, Hasford J, Achenbach P. Group P-PS: Effects of high-dose oral insulin on immune responses in children at high risk for type 1 diabetes: the Pre-POINT randomized clinical trial. *JAMA* 313: 1541-1549, 2015.
  21. Parikka V, Nanto-Salonen K, Saarinen M, Simell T, Ilonen J, Hyoty H, Veijola R, Knip M, Simell O: Early seroconversion and rapidly increasing autoantibody concentrations predict prepubertal manifestation of type 1 diabetes in children at genetic risk. *Diabetologia* 55: 1926-1936, 2012.
  22. Ziegler AG, Bonifacio E, Group B-BS: Age-related islet autoantibody incidence in offspring of patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 55: 1937-1943, 2012.
  23. Culina S, Gupta N, Boisgard R, Afonso G, Gagnerault MC, Dimitrov J, Osterbye T, Justesen S, Luce S, Attias M, Kyewski B, Buus S, Wong FS, Lacroix-Desmazes S, Mallone R: Materno-fetal transfer of preproinsulin through the neonatal Fc receptor protects from autoimmune diabetes. *Diabetes* 64: 3532-3542, 2015.
  24. Clemente-Casares X, Blanco J, Ambalavanan P, Yamanoichi J, Singha S, Fandos C, Tsai S, Wang J, Garabatos N, Izquierdo C, Agrawal S, Keough MB, Yong VW, James E, Moore A, Yang Y, Stratmann T, Serra P, Santamaria P: Expanding antigen-specific regulatory networks to treat autoimmunity. *Nature* 530: 434-440, 2016.
  25. Afonso G, Mallone R. Infectious triggers in type 1 diabetes: is there a case for epitope mimicry? *Diabetes Obes Metab* 15(Suppl 3): 82-88, 2013.
  26. Rodriguez-Calvo T, Sabouri S, Anquetil F, von Herrath MG. The viral paradigm in type 1 diabetes: Who are the main suspects? *Autoimmun Rev* 15: 964-969, 2016.
  27. Yeung WC, Rawlinson WD, Craig ME: Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *BMJ* 342: d35, 2011.
  28. Laitinen OH, Honkanen H, Pakkanen O, Oikarinen S, Hankaniemi MM, Huhtala H, Ruokoranta T, Lecouturier V, Andre P, Harju R, Virtanen SM, Lehtonen J, Almond JW, Simell T, Simell O, Ilonen J, Veijola R, Knip M, Hyoty H: Coxsackievirus B1 Is Associated With Induction of beta-Cell Autoimmunity That Portends Type 1 Diabetes. *Diabetes* 63: 446-455, 2014.
  29. Vehik K, Lynch KF, Wong MC, Tian X, Ross MC, Gibbs RA, Ajami NJ, Petrosino JF, Rewers M, Toppari J, Ziegler AG, She JX, Lernmark A, Akolkar B, Hagopian WA, Schatz DA, Krischer JP, Hyoty H, Lloyd RE, Group TS: Prospective virome analyses in young children at increased genetic risk for type 1 diabetes. *Nat Med* 25: 1865-1872, 2019.
  30. Krogvold L, Edwin B, Buanes T, Frisk G, Skog O, Anagandula M, Korsgren O, Undlien D, Eike MC, Richardson SJ, Leete P, Morgan NG, Oikarinen S, Oikarinen M, Laiho JE, Hyoty H, Ludvigsson J, Hanssen KF, Dahl-Jorgensen K. Detection of a low-grade enteroviral infection in the islets of langerhans of living patients newly diagnosed with type 1 diabetes. *Diabetes* 64: 1682-1687, 2015.
  31. Dunne JL, Richardson SJ, Atkinson MA, Craig ME, Dahl-Jorgensen K, Flodstrom-Tullberg M, Hyoty H, Insel RA, Lernmark A, Lloyd RE, Morgan NG, Pugliese A. Rationale for enteroviral vaccination and antiviral therapies in human type 1 diabetes. *Diabetologia* 62: 744-753, 2019.
  32. Stone VM, Hankaniemi MM, Laitinen OH, Sioofy-Khojine AB, Lin A, Diaz Lozano IM, Mazur MA, Marjomaki V, Lore K, Hyoty H, Hytonen VP, Flodstrom-Tullberg M. A hexavalent Coxsackievirus B vaccine is highly immunogenic and has a strong protective capacity in mice and nonhuman primates. *Sci Adv* 6: eaaz2433, 2020.

# Attività fisica in gravidanza di donne con diabete

Nicolina Di Biase<sup>1</sup>, Stefano Balducci<sup>2</sup>, Angela Napoli<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ospedale San Pietro, Roma; <sup>2</sup>Associazione Fitness Metabolica, Monterotondo, Roma;

<sup>3</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, A.O.U. Sant'Andrea, Roma

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2101d>

## INTRODUZIONE

L'iperglicemia in gravidanza è classificata come diabete gestazionale, diabete manifesto, diabete pregestazionale di tipo 1 o 2 (1). Quale che sia la causa, l'iperglicemia condiziona, nel breve e lungo termine, gli esiti della madre e del figlio, in maniera variabile a seconda dell'epoca d'insorgenza, della severità del disturbo metabolico, della variabilità glicemica e della coesistenza di altri fattori di rischio, quali l'eccesso ponderale, l'insulino-resistenza, la presenza di complicanze del diabete o altre comorbidità materne (2).

Il diabete gestazionale (DG) è un diabete diagnosticato nel secondo o terzo trimestre di gravidanza, che non è un diabete manifesto misconosciuto prima della gravidanza, e che nella stragrande maggioranza dei casi si risolve dopo il parto (3-5).

La prevalenza del DG varia dal 4,7% al 13,7% nelle diverse etnie e popolazioni (6) con un rischio fino al 70% di recidiva del DG e un rischio sette volte maggiore di sviluppare il diabete di tipo 2 (T2DM) da cinque a 10 anni, oltre che un aumento del rischio di malattie cardiovascolari (7-10). Il DG è anche associato a un ridotto benessere psicosociale con una probabilità da due a quattro volte maggiore di sviluppare depressione prenatale o post partum (11-12). L'esposizione intrauterina all'iperglicemia raddoppia anche il rischio di T2DM nei figli di madri con diabete (13-20).

Lo stile di vita materno durante la gravidanza, con una dieta ricca di grassi o la mancanza di attività fisica e l'aumento della sedentarietà influenzano negativamente il feto prima, il nascituro poi e infine il bambino (21-22). Dato l'impatto deleterio dell'iperglicemia durante la gravidanza sulla salute della madre e della sua prole sembra cruciale lavorare sui fattori di rischio modificabili durante il periodo pre, peri e postnatale, ovvero dieta ed attività fisica (AF) (23-24). L'attività fisica (AF) e l'esercizio fisico (EF) durante la gravidanza migliorano la salute cardiovascolare e la forma fisica, riducendo il rischio di complicanze come la preeclampsia e il parto cesareo (25-27).

Nei paragrafi a seguire analizzeremo le evidenze circa il ruolo dell'AF e dell'EF nelle donne con iperglicemia in gravidanza e a suggerire come mantenere o iniziare l'esercizio fisico durante la gravidanza

## PERVENZIONE E TERAPIA DEL DABETE GESTAZIONALE

### Prima della gravidanza

La popolazione adulta trascorre circa il 55-60% del tempo di veglia in attività sedentarie (27-29). Il dato è simile o addirittura peggiore in gravidanza con conseguente eccessivo incremento ponderale, comparsa di diabete gestazionale ed altre complicanze (30). Le donne che praticano regolare attività fisica prima della gravidanza e tendono a conservare uno stile di vita più attivo anche durante la gravidanza stessa, hanno un rischio ridotto di sviluppare il DG (31-32).

Uno studio recente (33) ha evidenziato che la scarsa ed insufficiente attività fisica durante il tempo libero in gravidanza è fortemente correlata con il grado di istruzione, il livello economico e le ore dedicate allo sport prima della gravidanza. Pertanto, gli interventi di prevenzione dovrebbero considerare queste barriere per facilitare lo sviluppo di nuovi interventi e adattamento di quelli preesistenti (34).

### Durante la gravidanza

Conservare uno stile di vita attivo durante la gravidanza può prevenire la comparsa del DG (35). Recentemente è stato dimostrato che anche gli esercizi di forza, se svolti tre volte a settimana per trenta minuti, sono sicuri ed efficaci in quanto migliorano l'outcome perinatale (36) e riducono l'incidenza del DG (ETIP trial 2016) (37).

Lo studio "RADIEL" 2014 (38), un RCT finlandese, ha valutato l'efficacia di un intervento combinato di dieta e l'AF durante gravidanza in 293 donne ad alto rischio reclutate prima della 20a settimana di gestazione. Le donne nel gruppo di intervento hanno mostrato una minore prevalenza di DG (13,9% contro 21,6% nel controllo gruppo), riducendo così il rischio del 39%.

Un RCT (39) cinese (2019) ha dimostrato che l'esercizio fisico (tre sessioni di cyclette a settimana) riduce l'incidenza del DG rispetto al gruppo di controllo (22,0% vs 40,6%;  $p < 0,001$ ) del 45,8%, associata ad un miglioramento degli indici di insulino-resistenza insieme a minor incremento ponderale.

Un trial randomizzato e controllato spagnolo 2015 (40) ha dimostrato una riduzione del 90% del rischio di DG, con differenze significative dell'incremento ponderale in base all'indice di massa corporea (IMC) pregravidico in una popolazione di 342 donne già allenate ed impegnate in un programma di esercizio fisico strutturato dalla 10a-14a settimana fino alla fine del terzo trimestre. Le donne del gruppo di intervento hanno svolto 50-60 minuti di esercizio per sessione con una intensità inferiore al 60% valutata mediante la scala di Borg (12-14), per tre volte a settimana.

Lo studio conclude che per ridurre l'incidenza del DG è necessaria una combinazione di esercizio aerobico e di forza ad intensità e frequenza programmate.

Infine, recenti metanalisi (2020) confermano che praticare AF e/o EF durante le prime 20 settimane di gestazione previene l'insorgenza del DG in donne a rischio (41) (Tab. 1).

A supporto di queste evidenze cliniche, si è visto che sia gli esercizi aerobici sia quelli di forza migliorano la sensibilità all'insulina e l'uptake del glucosio; le biopsie del muscolo vasto laterale eseguite nella fase tardiva della gravidanza dimostrano che l'espressione di GLUT-4 è maggiore nelle donne che praticano l'esercizio fisico di  $V_{O_2}$  dalla 16a alla 20a settimana di gestazione fino al momento del parto (43).

Inoltre, l'esercizio fisico vigoroso è associato ad una riduzione del numero di donne il cui peso eccede le raccomandazioni dell'Institute of Medicine "IOM" (26), mentre l'attività fisica in gravidanza con GDM può ridurre la frequenza di macrosomia fetale del 58% o di parto pretermine del 34% (44).

A fronte di queste evidenze altri studi prospettici controllati e randomizzati (UPBEAT, FIT, LIMIT, LIMIT<sub>2</sub>, DALI studies) non dimostrano il ruolo preventivo dell'AF sull'insorgenza del DG (35, 42, 45-47) (Tab. 1).

Tuttavia, gli altri trials dimostrano il ruolo protettivo dell'attività fisica e/o stile di vita e/o dieta da soli o in combinazione in donne multietniche e ad alto rischio (obese o con grave obesità o con pregresso e con diabete gestazionale), in quanto riducono l'incremento ponderale e/o la macrosomia e/o il peso neonatale o il valore della glicemia a digiuno (Tab. 1, 2).

Tabella 1 ♦ RCTs Prevenzione DG

Trials clinici	Nazione	N. di pazienti	Caratteristiche	Criteri di diagnosi GDM	Esercizio: tipo, intensità e durata	Suggerimenti nutrizionali	Riduzione incidenza GDM
UPBEAT <sup>(35)</sup>	UK	1555	Da 15 a 18 settimana di gestazione BMI $\geq 30$ kg/ m <sup>2</sup>	Criteri IADPSG	Gruppo di intervento <ul style="list-style-type: none"> <li>• Manuale</li> <li>• DVD</li> <li>• Regime di esercizio</li> <li>• Podometro</li> <li>• Registrazione delle attività settimanali</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supporto cognitive sociale Social cognitive theory: 8 sessioni x 1 h Wk)</li> <li>• Suggerimenti su cambiamenti dietetici</li> <li>• Alimenti poveri di carboidrati e con basso indice glicemico</li> <li>• Limitata assunzione di grassi saturi</li> </ul>	NO
LIMIT <sup>(45)</sup>	Australia	2212	Da 10 a 20 settimana di gestazione BMI $\geq 25$ kg/ m <sup>2</sup>	Criteri WHO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raccomandazioni generiche di aumentare il tempo del cammino e attività della vita quotidiana</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Attuali standard dietetici australiani</li> <li>• Ridurre l'assunzione di CHO raffinate e grassi saturi, aumentando l'assunzione di fibra e due porzioni di frutta e cinque porzioni di vegetali al giorno</li> </ul>	NO
RADIEL <sup>(38)</sup>	Finlandia	269	Dalla 13 settimana di gestazione BMI $\geq 32$ kg/ m <sup>2</sup> Precedente GDM	criteri WHO	Attività fisica <ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 min x 5 gg Wk</li> <li>• 50 min x 3 gg Wk</li> <li>• Intensità moderata (11-15 della scala di Borg)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linee guida nutrizionali finlandesi</li> <li>• Favorire un maggiore apporto di legumi, frutta e bacche, grano intero e fibra, latticini a basso contenuto di grassi e grassi vegetali</li> </ul>	13.9% in IG vs 21.6% in CG ([95% CI 0.40-0.98%] P=0.044
DALI <sup>(47)</sup>	9 Nazioni Europee	150	Settimana di gestazione <19+6 gg BMI $\geq 29$ kg/m <sup>2</sup>	criteri IADPSG	Tre gruppi di intervento randomizzati <ul style="list-style-type: none"> <li>• Healthy Eating (HE)</li> <li>• Physical Activity (PA)</li> <li>• Almeno 30 minuti al giorno almeno 5 gg a settimana</li> <li>• HE + PA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coach per lo stile di vita</li> <li>• Empowerment del paziente e tecniche comportamentali cognitive</li> <li>• Colloquio motivazionale</li> </ul>	NO
CHINE <sup>(39)</sup>	Cina	300	Settimana di gestazione <12 sett BMI >24<28 kg/m <sup>2</sup>	criteri IADPSG	Ciclismo supervisionato <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 3</math> sessioni x sett</li> <li>• Almeno 30 min/ sessione</li> <li>• Moderata intensità (12-14 scala di Borg)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nessuna raccomandazione</li> </ul>	22.0% vs 40.6%; P<.001

<b>Trials clinici</b>	<b>Nazione</b>	<b>N. di pazienti</b>	<b>Caratteristiche</b>	<b>Criteri di diagnosi GDM</b>	<b>Esercizio: tipo, intensità e durata</b>	<b>Suggerimenti nutrizionali</b>	<b>Riduzione incidenza GDM</b>
Norwegian FIT Study <sup>(42)</sup>	Norvegia	606	Settimana di gestazione ≤20 sett Normopeso sovrappeso Obese	criteri WHO	Esercizio fisico: • 2 sessioni x sett in palestra • Attività fisica: 30 min x 3 day x 3 gg Wk	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consulenza dietetica telefonica 2 x sett</li> <li>• Raccomandazioni per scelte alimentari, dimensioni delle porzioni, limitazione degli snacks, aumento assunzione di acqua, frutta e verdura</li> </ul>	NO
Gestational Diabetes: the Role of Exercise in the Prevention <sup>(40)</sup>	Spagna	342	Settimana di gestazione da 10 a 12 sett BMI 22-23 kg/m <sup>2</sup>	criteri The National Diabetes Data Group	Gruppo di intervento (IG) 3 sessioni x Wk: • 2 sessioni x 6 min a terra • 1 sessioni x 50 min in attività acquatica Intensità: • Tra 6 e 20 scala di Borg • <60% Heart Rate Reserve Gruppo di Controllo (CG) • Raccomandazioni generiche per aumentare l'attività fisica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nessuno</li> </ul>	90% P=0.009
ETIP Trial <sup>(37)</sup>	Norvegia	91	<18 settimana di gestazione	criteri WHO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 giorni a Wk</li> <li>• Sessione da 60' di cui 35' tapis roulant/jogging e 25' allenamento di forza per grandi gruppi muscolari e muscoli del pavimento pelvico</li> <li>• Intensità: ~ 80% della capacità massima (corrispondente alla scala di Borg 12-15)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nessuno</li> </ul>	6,1% vs 27,3% P=0.04

La discordanza dei risultati ottenuti nei vari trial, che vedono la combinazione di interventi basati sulla dieta e sull'esercizio fisico, viene spiegata dalla diversità degli interventi negli obiettivi, intensità, frequenza, tempistica e tipo di AE, oltre che dall'arruolamento di popolazioni diverse e con differente aderenza all'intervento.

In conclusione, sebbene siano necessari ulteriori studi per valutare il rapporto tra il cambiamento di stile di vita nella prevenzione e cura del DG in donne con diverso grado di insulino-resistenza/insulino secrezione, l'esercizio fisico è altamente raccomandato nella popolazione generale prima e dopo la gravidanza, soprattutto nelle donne affette da DG e nelle popolazioni a rischio <sup>(41)</sup>.

### **L'esercizio fisico nel post partum**

L'AF è consigliata anche nell'immediato post partum, migliorando la performance cardio-respiratoria ed il tono dell'umore senza effetti negativi sul volume e sulla composizione del latte materno (48). L'AF regolare e continua dopo la gravidanza, aiuta le donne a raggiungere e mantenere il peso ideale e, se associata ad alimentazione congrua, a prevenire e/o ritardare l'insorgenza del diabete nei soggetti con pregresso DG fino a 10 anni dopo il parto (49-51).

### **Prescrizione dell'allenamento: caratteristiche dell'esercizio e dell'attività fisica**

Ai fini della prescrizione di un allenamento adeguato, in assenza di controindicazioni ostetriche, inizialmente si può suggerire alle donne in gravidanza di aumentare l'attività fisica praticabile durante la vita quotidiana (Tab. 3). Questo costituisce il presupposto da cui partire per la successiva prescrizione di un esercizio fisico che prevede la valutazione del tipo, dell'intensità, della frequenza, della durata e della progressione dell'esercizio stesso (52).

### **Tipo di esercizio**

La maggior parte delle donne in gravidanza con e senza DG può praticare attività fisica di tipo aerobico che rinforza il sistema cardio vascolare e respiratorio, e attività fisica di forza che aumenta la quantità di fibre muscolari per aumentarne forza, tra questi, il cammino, la corsa e la danza; per gli esercizi di forza, si possono utilizzare macchine ed attività corporee senza peso come la cyclette 'recline' e diverse attività acquatiche, esercizi sulla sedia, l'ergometro a manovella (24-25). Altri esercizi di forza, sicuri ed efficaci, possono essere eseguiti utilizzando elastici a resistenza progressiva per braccia, gambe, addome e schiena (53). Prima della prescrizione dell'esercizio è necessario valutare lo stato di allenamento della paziente e progredire di intensità da lieve a moderata.

Attività ad alto rischio di caduta (equitazione, sci alpino, ecc.) o che prevedono contatto fisico o trauma addominale (come hockey su ghiaccio, calcio e basket) sono vietate; sono sconsigliate le immersioni poiché il feto è a rischio disturbo da decompressione e l'esercizio fisico ad alta quota (>2500 m).

### **Intensità**

l'intensità dell'esercizio aerobico può essere stimata facilmente attraverso tre metodi: la frequenza cardiaca, la scala di Borg e il Talk test. La frequenza cardiaca rappresenta una modalità semplice per prescrivere l'esercizio aerobico e ci dà informazioni dello sforzo percepito e quindi dell'intensità. Tuttavia, durante la gravidanza, la frequenza cardiaca è aumentata di 10/15 battiti al minuto, per questo il Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG), la Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada (SOGC) e Canadian Society for Exercise Physiology (CSEP) hanno raccomandato, al momento della prescrizione dell'esercizio aerobico, l'uso di una frequenza cardiaca modificata (47, 54) (Tab. 4).

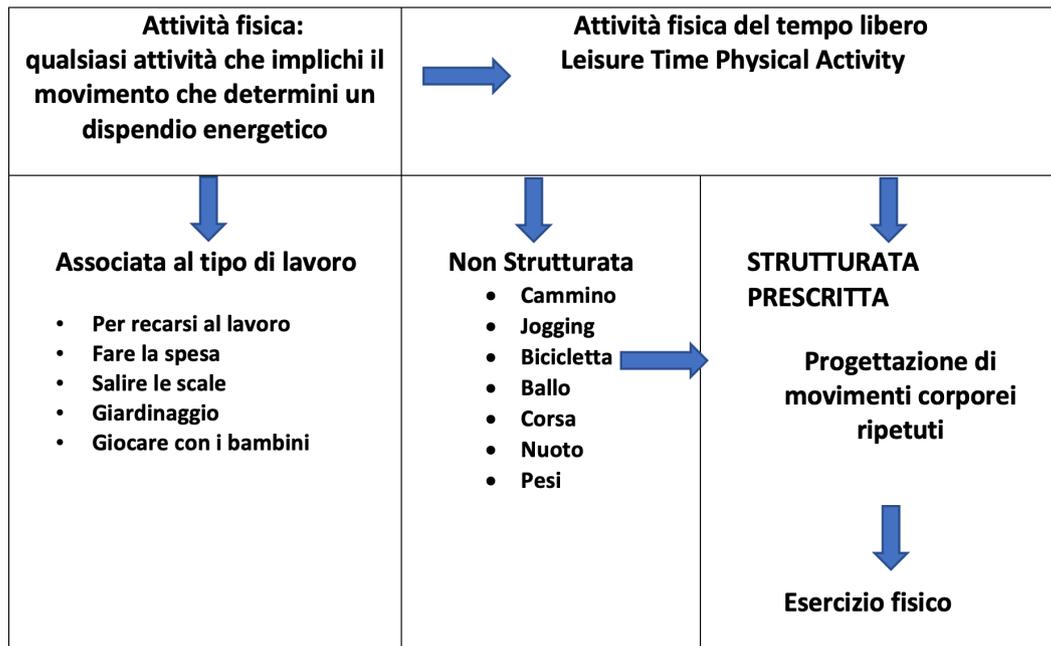
Nella tabella 4 riportiamo il target di frequenza cardiaca modificata per l'esercizio aerobico in gravidanza proposta da Padayachee (47, 54), che si riferisce alla clinica SOGC/CSEP (55) e validata da Mottola (56) e Davenport (57) per donne in gravidanza sedentarie in sovrappeso obese.

Quando la frequenza cardiaca non è utilizzabile, l'ACOG consiglia l'uso della scala di Borg modificata (Tab. 5) (58). La scala di Borg rappresenta un indice di valutazione soggettivo della percezione di affaticamento ed è raccomandato in gravidanza. Per la maggior parte delle donne in buona salute e che non sono molto attive è raccomandato, durante la gravidanza e nel periodo post partum, uno sforzo di intensità corrispondente a 4 e/o 5 livello della scala di Borg modificata. Donne sedentarie possono iniziare a partire dal livello 3 e quindi progredire a livelli moderati. Donne che praticano regolare attività fisica di intensità vigorosa possono continuare durante la gravidanza come raccomandato dall'American College of Sports Medicine (ACSM). Il Talk test è un sistema semplice, alternativo o complementare ai test precedenti: l'intensità è adeguata se la donna può mantenere una conversazione durante l'esercizio fisico. L'intensità dovrebbe essere ridotta ogni volta che la conversazione non è possibile (59).

Tabella 2 ♦ Studi Attività fisica come trattamento del DG

TRIALS CLINICI	NAZIONE	NUMERO DI PAZIENTI	CARATTERISTICHE	CRITERI DIAGNOSTICI GDM	ESERCIZIO: TIPO, INTENSITÀ E DURATA	CONSULENZA NUTRIZIONALE	RISULTATI
RADIEL (38)	Finlandia	RCT 269	Settimana di gestazione 13 BMI $\geq 32$ kg/ m <sup>2</sup> Precedente storia di GDM	Criteri WHO	Attività fisica: • 30 min x 5 gg a Wk • 50 min x 3 gg a Wk • Intensità moderata (11-15 della scala di Borg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Linee guida nutrizionali finlandesi</li> <li>Favorire un maggiore apporto di legumi, frutta e bacche, grano intero e fibra, latticini a basso contenuto di grassi e grassi vegetali</li> </ul>	Riduzione glicemia a digiuno (P=0.01). L'incremento della glicemia a 2-h dal basale al secondo trimestre era significativamente più basso nel gruppo di intervento (P=0.42)
COCHRANE DATABASE SYST.REW (39)	Canada Thailandia Italia USA Canada Thailandia Italia	4 RCTs 363 3 RCTs 344 women	Settimana di gestazione da 13 a 24 Settimana di gestazione da 13 a 24	-	Attività fisica: • Da bassa a moderata intensità • Esercizi aerobici e di resistenza	-	Riduzione della glicemia a digiuno (SMD) -0.59, 95% CI -1.07 to -0.11; quattro RCTs, 363 women; I <sup>2</sup> =73%; T <sup>2</sup> =0.19)  Riduzione dei valori glicemici post prandiali (SMD -0.85, 95% CI -1.15 to -0.55; I <sup>2</sup> =34%; T <sup>2</sup> =0.03).
Barakat R (44)	Spagna	RCT 510	Settimana di gestazione da 10 a 12 BMI 24 kg/ m <sup>2</sup>	Criteri WHO and IADPSG	Attività fisica: • 50-55 min x 3 gg a sett • Moderata intensità (10-12 punti scala di Borg)	Le pazienti hanno ricevuto consigli per una dieta di 2000 calorie	Riduzione del 58% di macrosomia (OR 1.76, 95% CI 0.04 to 78.90 vs 4.22, 95% CI 1.35 to 13.19) e del 34% di TC acuto o elettivo (OR 1.30, 95% CI 0.44 to 3.84 vs 1.99, 95% CI 0.98 to 4.06)
Ehrlich SF (48)	USA	Studio prospettico di coorte 1055	Settimana di gestazione 24 BMI >25 kg/ m <sup>2</sup>	Criteri Carpenter and Coustan	Attività fisica: • Intensità moderata 3-6 MET/h • Intensità vigorosa >6 MET/h	Le pazienti hanno ricevuto consigli per una dieta di 1600 calorie	Esercizio vigoroso era associato ad una riduzione del 57% di GWG al di sopra dei range raccomandati [0.43, (0.23, 0.92)] p=0.03

Tabella 3 ◆



### Frequenza

Le attuali linee guida (25) incoraggiano lo svolgimento dell'attività fisica durante la gravidanza per la maggior parte, se non tutti i giorni della settimana. L'AF quotidiana migliora il metabolismo del glucosio e le contrazioni muscolari determinano un aumento del flusso sanguigno nei muscoli in attività, apertura dei capillari con aumento del letto vascolare e reclutamento di trasportatori del glucosio (GLUT-4) con conseguente aumento della sensibilità insulinica. L'aumentata sensibilità insulinica, dura fra 24-38 ore dopo l'esercizio (60).

Nelle donne con DG è consigliato qualsiasi tipo di attività fisica, dai 3 ai 7 giorni a settimana (61).

### Durata

Donne in gravidanza, senza controindicazioni ostetriche, dovrebbero svolgere almeno 150 minuti di attività fisica a settimana. Per le donne inattive si può aumentare la durata lentamente; se sono già fisicamente attive è possibile mantenere o ridurre l'intensità durante la gravidanza e aumentare la frequenza o la durata. Non è raccomandata una durata prolungata e continua dell'attività fisica (60/90 min continuativi), per una possibile e/o probabile ipoglicemia o ipertermia fetale. Pertanto, ogni seduta deve essere interrotta ogni 15 minuti con 5 minuti di pausa. L'esercizio fisico, per raggiungere e mantenere un effetto metabolico, deve essere eseguito minimo tre volte a settimana con durata iniziale di 15 minuti per sessione, e gradualmente aumentato durante il secondo trimestre fino a circa 40-60 min per sessione, quattro o più volte a settimana (25). L'attività aerobica deve essere preceduta da un breve riscaldamento (10/15 min) e seguito da una breve fase di (10/15 min), di stretching e rilassamento (55).

### Progressione

Le donne sedentarie con GDM, in assenza di controindicazioni ostetriche, dovrebbero iniziare l'attività fisica a bassa intensità (livello 3 della scala di Borg modificata) e progredire gradualmente ad intensità moderata (4-5 livello della scala di Borg modificata).

**Tabella 4** ◆ Target di frequenza cardiaca modificata per l'esercizio aerobico in gravidanza

ETÀ MATERNA (ANNI)	FREQUENZA CARDIACA (B/ MIN)	FREQUENZA CARDIACA (B/10 SEC)	FREQUENZA CARDIACA (SOWT /SOB)
<20	140-155	23-26	-
20-29	135-150	22-25	102-124
30-39	130-145	21-24	101-120
≥40	125-140	23-26	-

SOWt: sedentary sovrappeso; Sob: Sedentarie Obese

**Tabella 5** ◆ La scala di Borg modificata

10	Massimale
9	Estremamente difficile
8	
7	Molto difficile
6	
5	Difficile
4	Sembra difficile
3	Moderato
2	Facile
1	Molto facile
0	Nessuno sforzo

All'inizio della gravidanza, si raccomanda aumentare la frequenza e la durata dell'attività piuttosto che l'intensità (25). Le donne, che erano attive prima e durante la gravidanza, possono continuare a impegnarsi con esercizi ad intensità da moderata a vigorosa anche dopo la diagnosi di DG (25, 54).

#### APPLICAZIONI E DIABETE "APP E GRAVIDANZA COMPLICATA DA DIABETE"

La tecnologia digitale anche applicata alla salute ("apps") si è sviluppata rapidamente ed è stata regolamentata a supporto delle persone con diabete allo scopo di promuovere lo stile di vita e migliorare il controllo metabolico (62).

Il Gruppo Italiano SID-AMD "Diabete e Gravidanza" ha ideato e realizzato dal 2016 due nuove applicazioni "MySweetGestation" e "MyGDMoving", entrambe visibili sui siti ufficiali delle due società, derivate da documenti ufficiali, sono scaricabili gratuitamente da computer e smartphone. Queste applicazioni, personalizzate e moderatamente

interattive, informano ed educano le donne in gravidanza con e a rischio di diabete e gli operatori sanitari non esperti. MyGDMoving è stata costruita con lo scopo di suggerire un'attività fisica sicura ed individualizzata in gravidanza, in base alle caratteristiche cliniche della donna, incluso il tipo di diabete (63). È da sottolineare che entrambe le applicazioni non debbono essere considerate come equivalenti alla prescrizione del medico o di altri operatori della salute.

#### ATTIVITÀ FISICA E PREVENZIONE DEL DIABETE DI TIPO 2

Il rischio relativo di sviluppare il diabete di tipo 2 nelle donne con pregresso DG varia a seconda della durata del follow-up dopo il parto (5-8).

L'incidenza di diabete di tipo 2 è documentata nel 9.22% (95% C.I.: 7.19%-11.26%) a 5 anni, del 16.15% (15.83%-16.47%) con un follow-up di 10 anni.

Una metanalisi del 2020 (64) ha riportato un rischio del 17.06 (95% C.I.: 8.95-32.55) con un follow-up a 5 anni, del 10.42 (CI: 5.68-19.11aa) fra i cinque e 10 anni e dell'8.09 (C.I. 4.34-15.08aa) oltre i 10 anni. Le differenze del rischio fra donne con pregresso diabete gestazionale e i soggetti di controllo, maggiori nei primi anni dopo il parto, sono fortemente condizionate dall'etnia (64).

Il “Diabetes Prevention Program” (DPP) (65), il più ampio studio prospettico e randomizzato sulla prevenzione del diabete di tipo 2, ha dimostrato che le donne con diabete gestazionale a distanza di 3 anni hanno un maggior rischio di sviluppare diabete rispetto alle donne senza storia di diabete gestazionale (15.2 vs 8.9 cases per 100 person/years).

Lo stile di vita riduce del 58% la progressione a diabete di tipo 2 rispetto al gruppo trattato con placebo e del 31% nelle donne randomizzate a metformina. È stato dimostrato che è necessario trattare 5 donne con metformina e 3 con stile di vita per prevenire un caso di diabete di tipo 2.

La rivalutazione della popolazione con DG dopo 10 anni (in the DPP/DPPOS) (66) dimostra che bisogna trattare 7 soggetti con metformina ed 11 con stile di vita per prevenire un caso di diabete. Nelle donne senza GDM, lo stile di vita determina una riduzione del rischio pari al 49% mentre la metformina lo riduce in maniera non significativa (14%) rispetto al placebo.

Nelle donne senza diabete gestazionale lo stile di vita riduce del 30% la progressione a diabete di tipo 2 rispetto alle donne trattate con placebo, mentre la metformina non svolge alcuna azione protettiva confermando un trend già visibile a 3 anni di follow-up (67).

A conclusione del DPP-DPPOS gli autori offrono un protocollo di attività fisica da proseguire a tutti i partecipanti (68).

## PAZIENTI CON DIABETE PREESISTENTE ALLA GRAVIDANZA

Nella sezione seguente, ci occupiamo del diabete di tipo 1 (T1DM) e tipo 2 (T2DM), cercando di riassumere le raccomandazioni attuali per la prescrizione dell'attività fisica per entrambi i tipi di diabete in gravidanza.

### Pazienti diabetici di tipo 1 in gravidanza

Durante la gravidanza anche nelle donne affette da T1DM che non presentano complicanze, può essere d'aiuto per migliorare il controllo metabolico (69) un programma strutturato di esercizio fisico (Tab. 5). L'impatto dell'esercizio fisico sull'omeostasi del glucosio è influenzato dal tipo, dall'intensità e dalla durata dell'attività; quindi, qualsiasi programma di esercizio prescritto in gravidanza deve considerare queste variabili analogamente a quanto considerato per il GDM.

L'attività fisica sia aerobica sia di forza, può determinare risposte glicemiche molto diverse (70-71). Anche diverse intensità dell'esercizio influenzano i valori glicemici: attività ad alta intensità che causano un maggiore rilascio di ormoni contro-regolatori come cortisolo, epinefrina e glucagone, possono causare un immediato e duraturo aumento delle concentrazioni di glucosio nel sangue (72).

Attività fisica praticata a livello sub-massimale (70 e 85%  $VO_{2max}$ ) o moderato (50 e 70%  $VO_{2max}$ ) in presenza di un'adeguata insulinizzazione riduce la glicemia, con un effetto che dipende dalla durata e dall'intensità: attività fisica di durata prolungata e con conseguente maggiore utilizzo di glucosio aumenta il rischio di ipoglicemia, sebbene in letteratura siano dimostrate ampie variazioni delle risposte ormonali all'esercizio prolungato negli atleti con T1DM (59, 73). Spesso i pazienti affetti da T1DM non sono in grado di adeguare i livelli di insulina e/o valutare la risposta degli ormoni contro regolatori durante e dopo l'esercizio. Di conseguenza, sono a rischio di ipoglicemia precoce e tardiva oltre che di iperglicemia (60, 74). Gli effetti combinati di esercizio fisico e aumentato utilizzo del glucosio insulino-mediato aumentano il rischio di ipoglicemia durante l'esercizio e anche tardivamente nel periodo post-allenamento. Pertanto, la terapia insulinica durante l'esercizio in gravidanza nelle donne affette da T1DM, dovrebbe garantire la simulazione il più vicino possibile alla normale fisiologica risposta all'esercizio fisico con una adeguata riduzione dell'insulina basale durante l'esercizio aerobico di intensità moderata e/o sotto massimale.

Per ottenere un maggior controllo, il monitoraggio continuo del glucosio durante l'attività fisica in gravidanza in pazienti con diabete mellito insulino-dipendente è utile per eseguire l'esercizio in sicurezza. Il monitoraggio dovrebbe mantenere la glicemia a circa 6,7 mmol/l (75). Inoltre, il monitoraggio continuo del glucosio permette di evidenziare e rilevare episodi di ipoglicemia, incluso nelle ore notturne, che altrimenti potrebbero passare inosservati quando l'esercizio viene eseguito durante il giorno.

Prima di eseguire una sessione di attività fisica è necessario valutare sia il valore della glicemia sia dei chetoni (75). Il momento ottimale per iniziare una sessione di allenamento è 2 h dopo la somministrazione di insulina ad azione rapida oppure 8/10 h dopo la somministrazione di insulina a lunga durata d'azione (75). Per quanto riguarda l'esercizio aerobico, i muscoli consumano glucosio con conseguente ed immediata necessità di liberare glucosio dal fegato. Se la dose di insulina non è stata ridotta prima dell'esercizio fisico, la concentrazione di insulina sarà relativamente alta e la produzione epatica di glucosio inibita (75). Pertanto, è necessario controllare sempre prima dell'esercizio il valore glicemico. La Position Statement American Diabetes Association suggerisce l'assunzione di carboidrati basata sui livelli di glicemia all'inizio dell'esercizio nella popolazione di pazienti di tipo 1 al di fuori della gravidanza (61). Poiché non vi sono chiare indicazioni in letteratura su quali comportamenti avere in gravidanza, per intraprendere l'esercizio fisico in sicurezza sono necessarie due fondamentali avvertenze: in primo luogo, una chiara conoscenza degli effetti dell'esercizio sui livelli glicemici e, in secondo luogo, una comprensione approfondita di quali adattamenti fare per l'assunzione di carboidrati, la terapia insulinica e la eventuale presenza di chetoni. Le informazioni sulla risposta glicemica precoce e tardiva all'esercizio possono essere raccolte controllando la glicemia alla fine della sessione e negli orari seguenti fino al mattino successivo analogamente il controllo della chetonemia (71, 73, 75-76). In relazione a queste variabili sarà possibile gestire le sessioni di allenamento successive sia per la durata e per la intensità, ridurre la terapia insulinica in risposta all'esercizio e personalizzare le singole somministrazioni di insulina e l'assunzione dei carboidrati. Qualsiasi adeguamento dovrebbe essere collegato alla glicemia registrata prima dell'esercizio fisico, in considerazione del tipo e dei tempi di azione della precedente terapia insulinica, nonché del tipo, durata, intensità e progressione dell'esercizio. La complessità di questi fattori giustifica la difficoltà nella definizione di linee guida applicabili a tutti i diabetici, in particolare per le donne in gravidanza con T1DM (77).

#### **Pazienti diabetici di tipo 2 in gravidanza**

L'obesità interessa un numero crescente di donne in età fertile anche con T2DM. In generale, l'esercizio fisico migliora i valori glicemici nel T2DM, riduce i fattori di rischio cardiovascolare, contribuisce alla perdita di peso e migliora il benessere (72, 75). Tutte le donne in gravidanza con T2DM, in assenza di controindicazioni ostetriche, dovrebbero praticare allenamento aerobico e di forza. Qualsiasi prescrizione di esercizio dovrebbe prendere in considerazione il tipo, intensità, frequenza, durata e progressione, come descritto per il GDM nelle sezioni precedenti. La eventuale terapia insulinica può aumentare i rischi di ipoglicemia correlati all'attività fisica e potrebbe essere necessario un adattamento della terapia insulinica finalizzato alla risposta glicemica all'esercizio stesso. Analogamente a quanto raccomandato per le donne T1DM in gravidanza.

#### **ABBREVIAZIONI**

<b>ACOG</b>	American College of Obstetricians and Gynecologists
<b>ACSM</b>	American College of Sports Medicine
<b>AF</b>	Attività fisica
<b>CSEP</b>	Canadian Society for Exercise Physiology
<b>DG</b>	Diabete Gestazionale
<b>DPP</b>	Diabetes Prevention Program
<b>DPPOS</b>	Diabetes Prevention Program Outcomes Study
<b>IMC</b>	Indice di Massa Corporea
<b>IOM</b>	Institute of Medicine
<b>RCOG</b>	Royal College of Obstetricians and Gynecologists
<b>SOCG</b>	Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada
<b>T1DM</b>	Diabete Mellito Tipo 1
<b>T2DM</b>	Diabete Mellito Tipo 2

**BIBLIOGRAFIA**

1. Boyd E Metzger, Steven G Gabbe, Bengt Persson et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 33(3): 676-82, 2010.
2. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metabol* 98(11): 4227-49, 2013.
3. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes-2014. *Diabetes Care* 37(Suppl 1): S14-S80, 2014.
4. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions. *Diabetes Care* 40(Suppl 1): S4-S5, 2017.
5. SID-AMD. Standard italiani per la cura del diabete mellito, 2018.
6. Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the Prevalence of Preexisting Diabetes and Gestational Diabetes Mellitus Among a Racially/Ethnically Diverse Population of Pregnant Women, 1999-2005. *Diabetes Care* 31(5): 899, 2008.
7. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, et al. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 373 (9677): 1773-9, 2009.
8. Lauenborg J, Hansen T, Jensen DM, et al. Increasing Incidence of Diabetes After Gestational Diabetes A long-term follow-up in a Danish population. *Diabetes Care* 27(5): 1194-9, 2004.
9. Retnakaran R, Shah BR. Mild glucose intolerance in pregnancy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *Can Med Assoc J* 181(6-7): 371-6, 2009.
10. Harreiter J, Dovjak G, Kautzky-Willer A. Gestational diabetes mellitus and cardiovascular risk after pregnancy. *Womens Health* 10(1): 91-108, 2014.
11. Hinkle SN, Buck Louis GM, Rawal S, et al. A longitudinal study of depression and gestational diabetes in pregnancy and the postpartum period. *Diabetologia* 59(12): 2594-602, 2016.
12. Nicklas J, Miller L, Zera C, et al. Factors Associated with Depressive Symptoms in the Early Postpartum Period Among Women with Recent Gestational Diabetes Mellitus. *Matern Child Health J* 17(9): 1665-72, 2013.
13. Nehring I, Chmitorz A, Reulen H, et al. Gestational diabetes predicts the risk of childhood overweight and abdominal circumference independent of maternal obesity. *Diabet Med* 30(12): 1449-56, 2013.
14. Crume T, Ogden L, West N, et al. Association of exposure to diabetes in utero with adiposity and fat distribution in a multiethnic population of youth: The Exploring Perinatal Outcomes among Children (EPOCH) Study. *Diabetologia* 54(1): 87-92, 2011.
15. Chandler Laney PC, Bush NC, Granger WM, et al. Overweight status and intrauterine exposure to gestational diabetes are associated with children's metabolic health. *Pediatr Obes* 7(1): 44-52, 2012.
16. Mehta SH, Kruger M, Sokol RJ. Is maternal diabetes a risk factor for childhood obesity? *J Matern Fetal Neonatal Med* 25(1): 41-4, 2012.
17. Pettitt DJ, McKenna S, McLaughlin C, et al. Maternal glucose at 28 weeks of gestation is not associated with obesity in 2-year-old offspring: the Belfast Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) family study. *Diabetes Care* 33(6): 1219-23, 2010.
18. Zhao P, Liu E, Qiao Y, et al. Maternal gestational diabetes and childhood obesity at age 9-11: results of a multinational study. *Diabetologia* 59(11): 2339-48, 2016.
19. Logan KM, Emsley RJ, Jeffries S, et al. Development of Early Adiposity in Infants of Mothers with Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 39(6): 1045-51, 2016.
20. Kamana K, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Ann Nutr Metab* 66(Suppl 2): 14-20, 2015.
21. Poston L. Maternal obesity, gestational weight gain and diet as determinants of offspring long term health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 26(5): 627-39, 2012.
22. CS. Harrod, L. Chasan-Taber, RM. Reynolds, et al. Physical Activity in Pregnancy and Neonatal Body Composition: The Healthy Start Study. *Obstet Gynecol* 124(2, part 1): 257-64, 2014.

23. Horsch A, Gilbert L, Lanzi S, et al. Improving cardiometabolic and mental health in women with gestational diabetes mellitus and their offspring: study protocol for My Sweetheart Trial, a randomised controlled trial. *BMJ Open* 8(2): e020462, 2018.
24. Colberg SR, Castorino K, Jovanović L. Prescribing physical activity to prevent and manage gestational diabetes. *World J Diabetes* 4: 256-262, 2013.
25. The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. Physical activity and exercise during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol* 126: e135-e142, 2015.
26. Ehrlich SE, Sternfeld B, Krefman AE, et al. Moderate and vigorous intensity exercise during pregnancy and gestational weight gain in women with gestational diabetes. *Matern Child Health J* 20: 1247-1257, 2016.
27. Zhang C, Solomon CG, Manson JE, et al. A prospective study of pregravid physical activity and sedentary behaviors in relation to the risk for gestational diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 166: 543-548, 2006.
28. Matthews CE, Chen KY, Freedson PS, et al. Amount of time spent in sedentary behaviors in the United States, 2003-2004. *Am J Epidemiol* 167(7): 875-81, 2008.
29. Spittaels H, van Cauwenberghe E, Verbestel V, et al. Objectively measured sedentary time and physical activity time across the lifespan. A cross-sectional study in four age groups. *Int J Behav Nutr Phys Act* 9(149): 1-12, 2012.
30. Di Fabio DR, Blomme CK, Smith KM, Welk GJ, Campbell CG. Adherence to physical activity guidelines in mid-pregnancy does not reduce sedentary time: an observational study. *Int J Behav Nutr Phys Act* 12(1), 2015.
31. Tobias DK, Zhang C, van Dam RM, Bowers K, Hu FB. Physical activity before and during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Care* 34: 223e9, 2011.
32. Dempsey JC, Sorensen TK, Williams MA, Lee IM, Miller RS, Dashow EE, et al. Prospective study of gestational diabetes mellitus risk in relation to maternal recreational physical activity before and during pregnancy. *Am J Epidemiol* 159: 663e70, 2004.
33. Todorovic J, Terzic-Supic Z, Bjegovic-Mikanovic V, et al. Factors Associated with the Leisure-Time Physical Activity (LTPA) during the First Trimester of the Pregnancy: The Cross-Sectional Study among Pregnant Women in Serbia *Int J Environ Res Public Health* Feb 20, 17(4): 1366, 2020.
34. Breuing J, Pieper D, Neuhaus AL, et al. Barriers and facilitating factors in the prevention of diabetes type 2 and gestational diabetes in vulnerable groups: A scoping review *PLoS One* 15(5), 2020.
35. Bain E, Crane M, Tieu J, et al. Diet and exercise interventions for preventing gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 12(4), 2015.
36. White E, Pivarnik J, Pfeiffer K. Resistance training during pregnancy and perinatal outcomes. *J Phys Act Health* 11(6): 1141e8, 2014.
37. Garnæs KK, Mørkved S, Salvesen Ø, et al. Exercise training a weight gain in obese pregnant women: a randomized controlled trial (ETIP Trial). *PLoS Med* 13(7), 2016.
38. Rönö K, Stach-Lempinen B, Klemetti MM, et al. RADIEL group. Prevention of gestational diabetes through lifestyle intervention: study design and methods of a Finnish randomized controlled multicenter trial (RADIEL). *BMC Pregnancy Childbirth* 14: 70, 2014.
39. Wang C, Wei Y, Zhang X, et al. A randomized clinical trial of exercise during pregnancy to prevent gestational diabetes mellitus and improve pregnancy outcome in overweight and obese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 216(4): 340 e51, 2017.
40. Cordero Y, Mottola MF, Vargas J, Blanco M, Barakat R. Exercise is associated with a reduction in gestational diabetes mellitus. *Med Sci Sport Exerc* Jul, 47(7): 1328-33, 2015.
41. Doi SA, Furuya-Kanamori L, et al. Physical activity in pregnancy prevents gestational diabetes: A meta-analysis *Diabetes Res Clin Pract*, Aug 20: 168, 2020.
42. Sagedal LR, Vistad I, Øverby NC, et al. The effect of a prenatal lifestyle intervention on glucose metabolism: results of the Norwegian Fit for delivery randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2, 17(1): 1672017.

43. Mottola MF, Weis CA, Hammond JMS, et al. Effects of mild vs moderate exercise training on GLUT4. *Can J Appl Physiol* 23: 496, 1998.
44. Barakat R, Pelaez M, Lopez C, et al. Exercise during pregnancy and gestational diabetes-related adverse effects: a randomised controlled trial. *Br J Sport Med* 47: 630-6, 2013.
45. Poston L, Bell R, Croker H, et al. UPBEAT Trial Consortium. Effect of a behavioural intervention in obese pregnant women (the UPBEAT study): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3(10): 767-77, 2015.
46. Dodd JM, Turnbull DA, McPhee AJ, et al. Antenatal lifestyle advice for women who are overweight or obese: the LIMIT randomised trial. *BMJ* 348: 1285, 2014.
47. Simmons D, Jelsma JG, Galjaard S, et al. Results from a European multicenter randomized trial of physical activity and/or healthy eating to reduce the risk of gestational diabetes mellitus: the DALI lifestyle pilot. *Diabetes Care* 38(9): 1650-6, 2015.
48. Ehrlich SF, Sternfeld B, Krefman AE, et al. A moderate and vigorous intensity exercise during pregnancy and gestational weight gain in women with gestational diabetes. *Matern Child Health J* 20(6): 1247-57, 2016.
49. Kjos SL, Buchanan TA. Gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 341(23): 1749-56, 1999.
50. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab* 93(12): 4774-9, 2008.
51. Chasan-Tabler L. Lifestyle interventions to reduce risk of diabetes among women with prior gestational diabetes mellitus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 29(1): 110-22, January 2015.
52. N. Di Biase, S. Balducci, C. Lencioni et al: Review of general suggestions on physical activity to prevent and treat gestational and pre-existing diabetes during pregnancy and in postpartum *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* (29): 115-126, 2019.
53. De Barros MC, Lopes MA, Francisco RP, et al. Resistance exercise and glycemic control in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 203(6): 556, 2010.
54. Padayachee C, Coombes JS. Exercise guidelines for gestational diabetes mellitus. *World J Diabetes* 25, 6(8): 1033-44, 2015.
55. Davies GA, Wolfe LA, Mottola MF, et al. Society of Obstetricians and gynecologists of Canada, SOGC Clinical Practice Obstetrics Committee. Joint SOGC/CSEP clinical practice guideline: exercise in pregnancy and the postpartum period. *Can J Appl Physiol* 28: 330-41, 2003.
56. Mottola MF, Davenport MH, Brun CR, et al. VO<sub>2</sub>peak prediction and exercise prescription for pregnant women. *Med Sci Sport Exerc* 38(8): 1389-95, 2006.
57. Davenport MH, Charlesworth S, Vanderspank D, et al. Development and validation of exercise target heart rate zones for overweight and obese pregnant women. *Appl Physiol Nutr Metab* 33(5): 984-9, 2008.
58. Borg GA. Psychophysical Appl Physiol Nutr Metab 2008 bases of perceived exertion. *Med Sci Sport Exerc* 14(5): 377-81, 1982.
59. Reed JL, Pipe AL. The talk test: a useful tool for prescribing and monitoring exercise intensity. *Curr Opin Cardiol* 29(5): 475-80, 2014.
60. Koopman R, Manders RJ, Zorenc AH, et al. A single session of resistance exercise enhances insulin sensitivity for at least 24 h in healthy men. *Eur J Appl Physiol* 94(1e2): 180-7, May 2005.
61. Zavorsky GS, Longo LD. Exercise guidelines in pregnancy: new perspectives. *Sport Med* 41: 345-60, 2011.
62. Fleming GA, Petrie JR, Bergenstal RM, et al. Diabetes Digital App Technology: Benefits, Challenges, and Recommendations. A Consensus Report by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the American Diabetes Association (ADA) Diabetes Technology Working Group. *Diabetes Care*, 43(1): 250-260, 2020.
63. Tumminia A, Vitacolonna E, Sciacca L, et al. "MySweetGestation": A novel smartphone application for women with or at risk of diabetes during pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 24: 1078-96, October 2019.
64. Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, et al. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 369: 1361 1-10, 2020.

65. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346: 393-403, 2002.
66. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, et al. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 4774-4779, 2008.
67. Aroda VR, Christophi CA, Edelstein SL, et al and for the Diabetes Prevention Program Research Group. The Effect of Lifestyle Intervention and Metformin on Preventing or Delaying Diabetes Among Women With and Without Gestational Diabetes: The Diabetes Prevention Program Outcomes Study 10-Year Follow-Up. *J Clin Endocrinol Metab* 100(4): 1646-1653, 2015.
68. Aroda VR, Knowler WC, Crandall JP, et al for the Diabetes Prevention Program Research Group. Metformin for diabetes prevention: insights gained from the Diabetes Prevention Program/Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetologia* 60(9): 1601-1611, 2017.
69. Kumareswaran K, Elleri D, Allen JM, et al. Physical activity energy expenditure and glucose control in pregnant women with type 1 diabetes: is 30 minutes of daily exercise enough? *Diabetes Care* 36(5): 1095-101, 2013.
70. Yardley JE, Kenny GP, Perkins BA, et al. Resistance versus aerobic exercise: acute effects on glycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 36: 537-42, 2013.
71. Yardley J, Mollard R, Macintosh A, MacMillan F, Wicklow B, Berard L, et al. Vigorous intensity exercise for glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Can J Diabetes* 37(6): 427-32 2013.
72. Fahey AJ, Paramalingam N, Davey RJ, et al. The effect of a short sprint on postexercisewhole-body glucose production and utilization rates in individuals with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 4193-200, 2012.
73. Koivisto VA, Sane T, Fyhrquist F, et al. Fuel and fluid homeostasis during long-term exercise in healthy subjects and type I diabetic patients. *Diabetes Care* 15: 1736-41, 1992.
74. Colberg SR, Laan R, Dassau E, Kerr D. Physical activity and type 1 diabetes: time for a rewire? *J Diabetes Sci Technol* 9(3): 609-18, 2015.
75. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical activity/exercise and diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 39: 2065-79, 2016.
76. Guelfi KJ, Jones TW, Fournier PA. New insights into managing the risk of hypoglycaemia associated with intermittent high-intensity exercise in individuals with type 1 diabetes mellitus: implications for existing guidelines. *Sport Med* 37(11): 937-46, 2007.
77. Brown J, Ceysens G, Boulvain M. Exercise for pregnant women with pre-existing diabetes for improving maternal and foetal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 21: 12, 2017.

a cura di Marta Letizia Hribal

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia di Catanzaro

ARTICOLI SELEZIONATI E COMMENTATI

## Il Diabete n. 1/2021

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2005e>

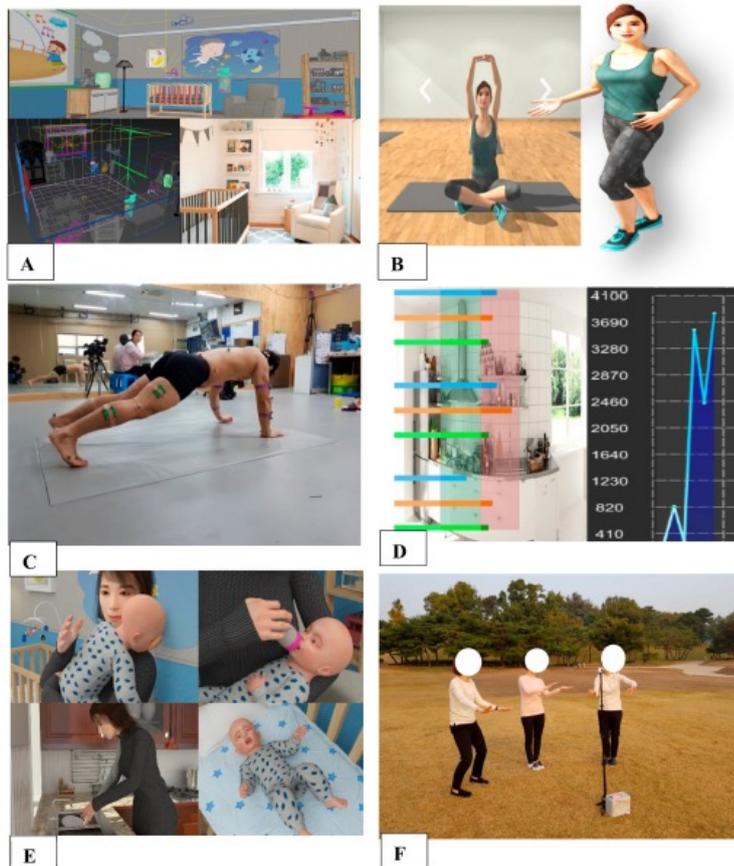
### Self-management mobile virtual reality program for women with gestational diabetes • *Programma di realtà virtuale per dispositivi mobili per il “self-management” delle donne con diagnosi di diabete gestazionale*

Sung-Hoon Kim, Hye Jin Kim and Gisoo Shin.

Int. J. Environ. Res. Public Health 2021, 18, 1539.

La prevalenza del diabete mellito gestazionale (GDM) è in continuo aumento in tutto il mondo. Una delle cause di questo fenomeno è rappresentata dall'aumento dell'età delle donne in età riproduttiva, associato alla presenza di fattori di rischio, quali aumento ponderale e obesità pregressa, che favoriscono condizioni di iperglicemia durante la gravidanza. Il GDM rappresenta un grave problema di salute globale, in quanto costituisce un fattore predisponente al futuro sviluppo di diabete mellito di tipo 2 (T2DM) ed è associato ad aumentato rischio cardiovascolare nelle madri, oltre a comportare rischi durante il parto e per il nascituro. Si stima che circa il 50-60% delle donne con diagnosi di GDM sviluppino diabete mellito entro 5 anni dal parto. Come evidenziato nell'editoriale a firma dei colleghi Di Biase, Balducci e Napoli, la prevalenza del diabete gestazionale varia in base a diversi fattori, quali etnia, età, storia familiare di diabete o obesità e stile di vita; in particolare relativamente ad alimentazione ed attività fisica. Ciò evidenzia l'importanza di un piano alimentare e di allenamento che possa essere applicato quotidianamente, compatibilmente con le cure parentali che impegnano le neomamme. Questo lavoro aveva l'obiettivo di sviluppare un programma di realtà virtuale (VR) per il *self-management* delle neo mamme con diagnosi di GDM e testarne l'efficacia nel ritardare o prevenire l'insorgenza a lungo termine di T2DM. Il programma VR è stato progettato dalla *United States Aeronautics and Space Administration* (Washington, DC, USA) come simulatore virtuale di ambienti naturali per l'addestramento dei piloti, ma, nel corso degli anni, è stato ampiamente utilizzato anche in altri settori, compreso quello medico e, con la recente diffusione della pandemia da COVID-19, ha riscosso un grande successo in tutto il mondo. Il vantaggio dell'uso del programma VR per il *self-management* delle neo mamme consiste nella possibilità di seguire un piano alimentare e di allenamento senza limitazioni né di spazio, in quanto non implica l'allontanamento fisico della madre per raggiungere strutture specializzate, né di tempo, poiché la possibilità di ripetere le lezioni consente di seguire il programma secondo le proprie esigenze. Inoltre, dal momento che le informazioni delle partecipanti vengono registrate, è possibile costruire un sistema che invia dei *feedback*. Il programma VR per dispositivi mobili progettato nello studio comprende 123 tipi di esercizi che vanno dal *light stretching* all'allenamento intensivo, una guida alimentare pianificata in base ai

**Figura 1** ♦ Immagini del programma VR



Note: VR = Virtual Reality; **(A)** = immagine della abitazione su sistema Android; **(B)** = esempio di esercizio per il programma sportivo; **(C)** = acquisizione del movimento di un reale fitness trainer con registrazione della voce; **(D)** = valutazione del regime alimentare della partecipante sulla base dei valori di BMI; **(E)** = programma di primo soccorso neonatale; **(F)** = terapia della risata utilizzando tecniche 3D o a 360° per alleviare lo stress

livelli di indice di massa corporea, che include istruzioni sul quantitativo di calorie, carboidrati, grassi, proteine e nutrienti essenziali da assumere giornalmente e che indica se i requisiti nutrizionali stabiliti in base alla dieta siano stati soddisfatti. Inoltre, prevede 18 diversi esercizi per la tecnica yoga nota come terapia della risata e un programma di primo soccorso neonatale, con suggerimenti su come comportarsi in caso di vomito, ostruzione nasale, coliche e febbre (Fig. 1).

Alla realizzazione del programma VR utilizzato nello studio hanno partecipato istruttori e medici sportivi, dietisti, specialisti neonatali, infermieri, ginecologi, terapisti e psichiatri. Sono state coinvolte 57 partecipanti per il gruppo trattato, sottoposte al programma per 12 settimane a partire dalla 12esima settimana dopo il parto, e 62 partecipanti per il gruppo di controllo. I criteri di selezione sono stati i seguenti: età maggiore di 20 anni, diagnosi di diabete gestazionale, assenza di disabilità uditive, visive o motorie che potessero interferire con l'uso del software. I due gruppi si presentavano omogenei sia per quanto riguarda peso, percentuale di massa grassa, livelli di glicemia a digiuno e valori di emoglobina glicata (HbA1c), sia per altre caratteristiche, quali conoscenze in campo diabetologico, abitudini alimentari, stile di vita e stress parentale. I risultati sono stati normalizzati tenendo conto di variabili quali: età, esperienza durante il parto e tipo di parto, allattamento e storia familiare di diabete. I risultati ottenuti al termine dello studio mostrano che le variabili fisiologiche, quali peso, % massa grassa, glicemia a digiuno, ed HbA1c erano significativamente inferiori nel gruppo trattato rispetto al controllo, così come si registrava un significativo miglioramento delle abitudini alimentari e dello stile di vita (Tab. 1).

Questi risultati sono in accordo con quanto dimostrato in precedenza secondo cui l'esercizio fisico regolare ed uno stile di vita sano, in associazione ad un adeguato regime alimentare, costituiscono fattori importanti per la prevenzione e il trattamento del diabete. Sebbene siano necessari ulteriori studi in grado di fornire maggiori evidenze circa l'efficacia del programma VR nella terapia dei disturbi metabolici, questo studio è significativo in quanto fornisce dati preliminari a supporto dell'impiego di programmi di self-management a scopo terapeutico.

**Tabella 1** ♦ Risultati al termine dello studio nel gruppo trattato e nel gruppo di controllo

CATEGORIE		GRUPPO TRATTATO (N=57)		GRUPPO DI CONTROLLO (N=62)		
		Follow-up	Differenze rispetto al basale (media)	Follow-up	Differenze rispetto al basale (media)	t-test
		Media ± SD		Media ± SD		
Variabili fisiologiche	Peso corporeo (kg)	61.50 ± 8.62	-5.65 ± 12.90	68.17 ± 17.09	-1.74 ± 17.10	2.27 (0.007)
	Massa grassa (%)	32.01 ± 5.11	-2.52 ± 7.09	37.35 ± 5.85	1.41 ± 8.18	5.31 (<0.001)
	FPG (mg/L)	92.74 ± 6.76	-3.26 ± 16.88	103.32 ± 15.63	1.70 ± 22.93	1.351 (0.031)
	HbA1c (%)	5.35 ± 0.31	-0.18 ± 0.38	5.59 ± 0.34	0.04 ± 0.49	2.37 (0.019)
Conoscenze in campo diabetologico		0.64 ± 0.93	0.11 ± 0.90	0.62 ± 0.89	0.10 ± 0.09	-0.54 (0.558)
Abitudini alimentari		4.07 ± 0.30	0.74 ± 0.63	3.79 ± 0.43	0.34 ± 0.58	-3.63 (<0.001)
Stile di vita	Cure parentali	3.51 ± 0.54	0.74 ± 0.97	2.75 ± 0.58	0.16 ± 0.82	-3.52 (0.001)
	Attività fisica	3.50 ± 0.67	0.89 ± 0.91	2.81 ± 0.91	0.23 ± 0.91	-3.84 (<0.001)
	Nutrizione	3.77 ± 0.58	1.52 ± 0.95	2.51 ± 0.73	0.14 ± 1.23	6.85 (<0.001)
	Crescita spirituale	3.47 ± 0.72	1.23 ± 1.22	2.91 ± 0.51	0.68 ± 0.93	6.77 (<0.001)
	Relazioni interpersonali	3.56 ± 0.56	1.19 ± 0.87	2.27 ± 1.08	0.02 ± 0.94	7.19 (<0.001)
	Stress management	2.19 ± 0.67	-0.42 ± 0.93	2.61 ± 0.90	-0.12 ± 0.95	-1.72 (0.088)
Totale		2.82 ± 0.32	0.34 ± 0.49	2.64 ± 0.38	0.18 ± 0.39	-11.18 (<0.001)
Stress parentale		3.30 ± 0.32	0.02 ± 0.60	3.52 ± 0.70	0.10 ± 0.81	0.71 (0.482)

*A partire dal mese di Aprile 2021, nuovi soci assumeranno il ruolo di esperti delle varie aree del servizio “Journal Club”, pertanto in questo numero abbiamo voluto presentare, per ciascuna delle tematiche, il commento che maggiormente ha suscitato l’attenzione dei lettori tra quelli preparati dai redattori che ci hanno accompagnato in questi ultimi due anni e lasciano ora questo compito.*

### **Altri organi bersaglio nella patogenesi del diabete di tipo 2**

#### **Il ritmo del diabete - A cura di Maria Ida Maiorino**

Mason IC, Qian J, Adler GK, Scheer FAJL. Impact of circadian disruption on glucose metabolism: implications for type 2 diabetes. *Diabetologia* 63(3): 462-472, 2020.

Link al commento del Journal Club: Impact of circadian disruption on glucose metabolism: implications for type 2 diabetes (siditalia.it)

### **Aspetti molecolari nella patogenesi del diabete di tipo 2**

#### **Il sitagliptin riduce la mortalità nei pazienti con COVID-19- A cura di Teresa Vanessa Fiorentino**

Solerte SB, D’Addio F, Trevisan R, Lovati E, Rossi A, Pastore I, Dell’Acqua M, Ippolito E, Scaranna C, Bellante R, Galliani S, Dodesini AR, Lepore G, Geni F, Fiorina RM, Catena E, Corsico A, Colombo R, Mirani M, De Riva C, Oleandri SE, Abdi R, Bonventre JV, Rusconi S, Folli F, Di Sabatino A, Zuccotti G, Galli M, Fiorina P. Sitagliptin Treatment at the Time of Hospitalization Was Associated With Reduced Mortality in Patients With Type 2 Diabetes and COVID-19: A Multicenter, Case-Control, Retrospective, Observational Study. *Diabetes Care* 43(12): 2999-3006, 2020.

Link al commento del Journal Club: Sitagliptin Treatment at the Time of Hospitalization Was Associated With Reduced Mortality in Patients With Type 2 Diabetes and COVID-19: A Multicenter, Case-Control, Retrospective, Observational Study (siditalia.it)

### **Automonitoraggio glicemico e microinfusori**

#### **In quanto tempo l’algoritmo di un sistema HCL impara ad adattarsi al suo utilizzatore? - A cura di Giuseppe Lepore**

Leelarathna L, Thabit H, Willinska ME, Bally L, Mader JK, Arnolds S, Benesch C, Pieber TR, Shah VN, Carlson AL, Bergenstal RM, Evans ML, Hovorka R on behalf of AP@home04 and APCam11 consortia. Duration of Hybrid Closed-Loop Insulin Therapy to Achieve Representative Glycemic Outcomes in Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 43(3): e38-e39, 2020.

Link al commento del Journal Club: Duration of Hybrid Closed-Loop Insulin Therapy to Achieve Representative Glycemic Outcomes in Adults With Type 1 Diabetes (siditalia.it)

### **Sistema ibrido ad ansa chiusa ed esercizio fisico: strumento clinico e modello sperimentale ideale per i pazienti con ipoglicemia inavvertita - A cura di Lutgarda Bozzetto**

Lee MH, Vogrin S, Paldus B, Jayawardene D, Jones HM, McAuley SA, Obeyesekere V, Gooley J, La Gerche A, MacIsaac RJ, Sundararajan V, Jenkins AJ, Ward GM, O’Neal DN. Glucose and Counterregulatory Responses to Exercise in Adults With Type 1 Diabetes and Impaired Awareness of Hypoglycemia Using Closed-Loop Insulin Delivery: A Randomized Crossover Study. *Diabetes Care*. 2020 Feb 43(2): 480-483.

Link al commento del Journal Club: Glucose and Counterregulatory Responses to Exercise in Adults With Type 1 Diabetes and Impaired Awareness of Hypoglycemia Using Closed-Loop Insulin Delivery: A Randomized Crossover Study (siditalia.it)

### **Beta e alfa cellule e ormoni incretinici nel diabete di tipo 2**

#### **STAY TUNED! È in arrivo la molecola del futuro per la terapia a tutto spettro del diabete - A cura di Francesca Urbano**

Thielen LA, Chen J, Jing G, Moukha-Chafiq O, Xu G, Jo S, Grayson TB, Lu B, Li P, Augelli-Szafran CE, Suto MJ, Kanke M, Sethupathy P, Kim JK, Shalev A. Identification of an Anti-diabetic, Orally Available Small Molecule that Regulates TXNIP Expression and Glucagon Action. *Cell Metabolism* 2020 Sep 1; 32(3): 353-365.e8.

Link al commento del Journal Club: Identification of an Anti-diabetic, Orally Available Small Molecule that Regulates TXNIP Expression and Glucagon Action (siditalia.it)

### **CVD nel diabete**

#### **GLP-1: marcatore prognostico per il cardiologo oltre che strumento terapeutico per il diabetologo - A cura di Teresa Salvatore**

Kahles F, Rückbeil MV, Mertens RW, Foldenauer AC, Arrivas MC, Moellmann J, Lebherz C, Biener M, Giannitsis E, Katus HA, Marx N, Lehrke M. Glucagon-like peptide 1 levels predict cardiovascular risk in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2020 Feb 14; 41(7): 882-889.

Link al commento del Journal Club: Glucagon-like peptide 1 levels predict cardiovascular risk in patients with acute myocardial infarction (siditalia.it)

### **Epidemiologia del diabete e suoi fattori di rischio: costi e modelli assistenziali**

#### **Educazione ed economia: le cattive abitudini sono dure a morire - A cura di Marco Dauriz e Claudia Menzaghi**

Peterson KA, Carlin C, Solberg LI, Jacobsen R, Kriel T, Eder M. Diabetes Prevalence and Its Relationship With Education, Wealth, and BMI in 29 Low- and Middle-Income Countries. *Diabetes Care.* 2020 Apr; 43(4): 767-775.

Link al commento del Journal Club: Diabetes Prevalence and Its Relationship With Education, Wealth, and BMI in 29 Low- and Middle-Income Countries (siditalia.it)

### **Genetica del diabete e delle complicanze**

#### **Resistenza insulinica in gravidanza, sono coinvolti GCKR e acido palmitoleico - A cura di Gaia Chiara Mannino**

Liu Y, Kuang A, Talbot O, Bain JR, Muehlbauer MJ, Hayes MG, Ilkayeva OR, Lowe LP, Metzger BE, Newgard CB, Scholtens DM, Lowe WL Jr, HAPO Study Cooperative Research Group. Metabolomic and genetic associations with insulin resistance in pregnancy. *Diabetologia.* 2020 Jun 18. doi: 10.1007/s00125-020-05198-1.

Link al commento del Journal Club: Metabolomic and genetic associations with insulin resistance in pregnancy (siditalia.it)

### **Gravidanza**

#### **La polmonite da coronavirus in gravidanza non sembra togliere gioia alla vita che nasce... - A cura di Marina Scavini e Veronica Resi**

Liu D, Li L, Wu X, Zheng D, Wang J, Yang L, Zheng C. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2020 Mar 18: 1-6.

Link al commento del Journal Club: Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis (siditalia.it)

**Insulino-resistenza****Mantenere il peso stabile dopo dieta prolunga il ripristino della funzione beta cellulare nel tempo - A cura di Teresa Mezza**

Zhyzhneuskaya SV, Al-Mrabeh A, Peters C, Barnes A, Aribisala B, Hollingsworth KG, McConnachie A, Sattar N, Lean MEJ, Taylor R. Time Course of Normalization of Functional  $\beta$ -Cell Capacity in the Diabetes Remission Clinical Trial After Weight Loss in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 43(4): 813-820, 2020.

Link al commento del Journal Club: Time Course of Normalization of Functional  $\beta$ -Cell Capacity in the Diabetes Remission Clinical Trial After Weight Loss in Type 2 Diabetes ([siditalia.it](http://siditalia.it))

**Iipertensione e diabete****SGLT2: un'inibizione e mille e una meraviglia; e non finisce qui! - A cura di Biagio Arcidiacono**

Böhm M, Fitchettb D, Pernille Ofstadc A, Brueckmannnd M, Kaspersd S, Georged JT, Zwienerf, Bernard Zinmang I, Wannerh C, Marxi N, Manciaj G, Ankerk SD, Mahfouda F. Heart failure and renal outcomes according to baseline and achieved blood pressure in patients with type 2 diabetes: results from EMPA-REG OUTCOME. *Journal of Hypertension* 38(9): 1829-1840, 2020.

Link al commento del Journal Club: Heart failure and renal outcomes according to baseline and achieved blood pressure in patients with type 2 diabetes: results from EMPA-REG OUTCOME ([siditalia.it](http://siditalia.it))

**Controllo della pressione arteriosa ed associazione con l'incidenza di diabete mellito: uno SPRINT dall'ipertensione al diabete - A cura di Angela Sciacqua**

Roumie CL, Hung AM, Russell GB, et al; SPRINT Research Group. Blood Pressure Control and the Association With Diabetes Mellitus Incidence: Results From SPRINT Randomized Trial. *Hypertension*. 2020 Feb; 75(2): 331-338.

Link al commento del Journal Club: Blood Pressure Control and the Association With Diabetes Mellitus Incidence: Results From SPRINT Randomized Trial ([siditalia.it](http://siditalia.it))

**Mortalità, tumori ed altri tipi di danno d'organo****Si vive di più e meglio con un corretto stile di vita! - A cura di Laura Sciacca**

Li Y, Schoufour J, Wang DD, Dhana K, Pan A, Liu X, Song M, Liu G, Shin HJ, Sun Q, Al-Shaar L, Wang M, Rimm EB, Hertzmark E, Stampfer MJ, Willett WC, Franco OH, Hu FB. Healthy lifestyle and life expectancy free of cancer, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: prospective cohort study. *BMJ* 368: l6669, 2020.

Link al commento del Journal Club: Healthy lifestyle and life expectancy free of cancer, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: prospective cohort study ([siditalia.it](http://siditalia.it))

**Nefropatia****DMT2 e DKD non-albuminurica: divergente rischio di ESRD e di mortalità - A cura di Giuseppe Penno**

Buyadaa O, Magliano DJ, Salim A, Koye DN, Shaw JE. Risk of Rapid Kidney Function Decline, All-Cause Mortality, and Major Cardiovascular Events in Nonalbuminuric Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 43: 122-129, 2020.

Link al commento del Journal Club: Risk of Rapid Kidney Function Decline, All-Cause Mortality, and Major Cardiovascular Events in Nonalbuminuric Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes ([siditalia.it](http://siditalia.it))

**Neuropatia****Neuropatia diabetica: cosa ci riserva il futuro? - A cura di Concetta Irace**

Callaghan BC, Gallagher G, Fridman V, Feldman EL. Diabetic neuropathy: what does the future hold? *Diabetologia* 63: 891-897, 2020.

Link al commento del Journal Club: Diabetic neuropathy: what does the future hold? ([siditalia.it](http://siditalia.it))

**Nutrizione, Lipidi e Diabete****COVID-19 e malnutrizione: sempre colpa del diabete! - A cura di Maria Masulli**

Li T, Zhang Y, Gong C, Wang J, Liu B, Shi L, Duan J. Prevalence of malnutrition and analysis of related factors in elderly patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Eur J Clin Nutr* 74(6): 871-875, 2020.

Link al commento del Journal Club: Prevalence of malnutrition and analysis of related factors in elderly patients with COVID-19 in Wuhan, China ([siditalia.it](http://siditalia.it))

**Obesità e Tessuto adiposo****Servono Dietisti per curare l'obesità già presso il medico di famiglia - A cura di Silvio Buscemi**

Jacobs M, Harris J, Craven K, Sastre L. Sharing the 'weight' of obesity management in primary care: integration of registered dietitian nutritionists to provide intensive behavioural therapy for obesity for Medicare patients. *Fam Pract* 38(1): 18-24, 2021.

Link al commento del Journal Club: Sharing the 'weight' of obesity management in primary care: integration of registered dietitian nutritionists to provide intensive behavioural therapy for obesity for Medicare patients ([siditalia.it](http://siditalia.it))

**Terapia del diabete: dieta e farmaci****Canagliflozin e amputazioni: una storia (in)finita... - A cura di Matteo Monami**

Heyward J, Mansour O, Olson L, Singh S, Alexander GC. Association between sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and lower extremity amputation: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Jun 5; 15(6): e0234065.

Link al commento del Journal Club: Association between sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and lower extremity amputation: A systematic review and meta-analysis ([siditalia.it](http://siditalia.it))

**Trapianti e Medicina Rigenerativa****Un marcatore predittivo di successo per il trapianto di isole - A cura di Margherita Occhipinti**

Oancea AR, Omori K, Orr C, Rawson J, Dafoe DC, Al-Abdullah IH, Kandeel F, Mullen Y. Inflammatory biomarkers in the blood and pancreatic tissue of organ donors that predict human islet isolation success and function. *Islet* 12(1): 9-19, 2020.

Link al commento del Journal Club: Inflammatory biomarkers in the blood and pancreatic tissue of organ donors that predict human islet isolation success and function ([siditalia.it](http://siditalia.it))

a cura di Lorella Marselli

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

# Intelligenza artificiale in ambito diabetologico: prospettive, dalla ricerca di base alle applicazioni cliniche

Cecilia Panigutti<sup>1</sup>, Emanuele Bosi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Scuola Normale Superiore, Pisa

<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2101f>

## INTRODUZIONE

Gli importanti avanzamenti tecnologici avvenuti negli ultimi due decenni hanno permesso di ottenere, immagazzinare e analizzare una ingente quantità di dati (detti anche *Big Data*) riguardanti ogni aspetto della realtà. Il progresso a cui assistiamo in questo ambito trascende aspetti puramente tecnico-scientifici, andando a pervadere la sfera della vita quotidiana. Il riconoscimento facciale nelle foto su social media (1), la personalizzazione di contenuti e suggerimenti per gli acquisti (2-3), e la gestione delle interazioni con gli assistenti vocali come Siri e Alexa (4-5) sono alcuni esempi di applicazioni dei metodi di intelligenza artificiale (IA) per analizzare in tempo reale l'enorme volume di dati disponibili.

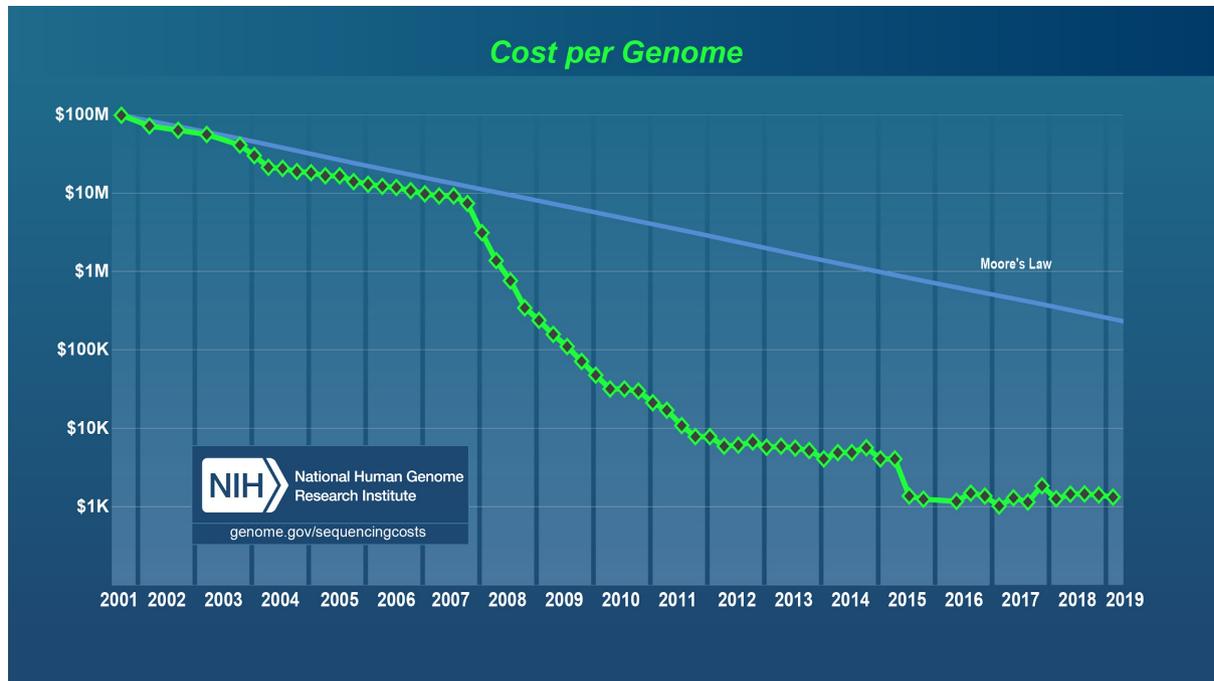
Nel campo delle scienze biomediche stiamo assistendo ad un aumento altrettanto rapido della capacità di produrre ed analizzare dati a livelli multipli, con implicazioni importanti per la diagnosi e il trattamento di numerose patologie. Nonostante termini quali *medicina di precisione* e *terapia di precisione* siano sempre più popolari, i concetti di IA che ne stanno alla base sono spesso ignorati dagli esperti dell'area medica. In questo articolo verranno trattate le nozioni basilari di IA, vantaggi e limiti dello stato dell'arte in medicina (e in particolare in diabetologia), e le prospettive future di applicazioni routinarie.

## INTELLIGENZA ARTIFICIALE: DEFINIZIONE E APPLICAZIONI

L'intelligenza artificiale è stata definita in modi diversi. La definizione più comunemente accettata è quella data da Margaret Ann Boden: "capacità dei computer di fare cose che richiederebbero l'intelligenza se fatte da uomini". Intelligenza è solitamente definita come un insieme di abilità comprendenti la comprensione, l'apprendimento e il ragionamento per prendere decisioni e risolvere problemi (6). Ne deriva una importante applicazione degli strumenti dell'IA nella gestione di *Big Data*, compresi dati clinici e biomedici.

L'applicazione di sistemi di IA su dati clinici, per esempio quelli contenuti nel Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE), apre nuovi ed importanti scenari nella sanità digitale favorendo la personalizzazione delle cure sul singolo paziente, la velocizzazione delle operazioni di triage del Pronto Soccorso, la costruzione di sistemi di supporto decisionale e la predizione della prognosi per le malattie complesse. Inoltre, la combinazione dei dati clinici contenuti nel FSE con altre informazioni provenienti da dispositivi mobili che registrano segnali vitali e altri indicatori di benessere, come

**Figura 1** ♦ Costo del sequenziamento di un genoma umano. I punti in verde rappresentano le variazioni del costo per sequenziare un genoma umano (high-quality draft) a partire dalla conclusione dello Human Genome Project. La linea blu indica la proiezione dei costi applicando dalla stessa data la “legge di Moore”, ovvero un dimezzamento ogni 18 mesi. I dati sono ottenuti dal National Human Genome Research Institute ([genome.gov/sequencingcosts](http://genome.gov/sequencingcosts))



per esempio fanno smartwatch e alcune applicazioni per smartphone, permetterebbe una implementazione dei dati clinici e una migliore definizione dello stato di salute del paziente, oltre che ottenere indicazioni dello stato di salute della popolazione generale o di specifici sottogruppi.

Nell'ambito delle scienze biomediche gli avanzamenti tecnologici hanno consentito di misurare con elevata produttività e risoluzione dati biologici a più livelli. A livello di macromolecole, come DNA, RNA proteine e lipidi; di metaboliti, cellule, e parametri chimico/fisici o clinici. Alcune metodiche in particolare hanno visto una crescita esponenziale che ha permesso di tradurre l'innovazione anche a livello clinico (7). Il paradigma di questo aspetto è dato dal sequenziamento del genoma umano, iniziato nel 1990 nell'ambito dello “Human Genome Project” sotto la direzione del “National Institute of Health” (NIH) e terminato nel 2001 con il rilascio del primo draft (8); la pubblicazione della sequenza finale del genoma è avvenuta successivamente, nel 2014. Tuttavia, molti aspetti rimanevano da definire. Il progressivo miglioramento delle tecniche di sequenziamento e di scienza computazionale ha portato alla ulteriore definizione della sequenza del genoma umano, e studi su popolazioni di etnie diverse hanno consentito di definire le caratteristiche genomiche alla base della variabilità genetica tra individui (9). Il sequenziamento del genoma umano è stato il risultato di uno sforzo scientifico globale durato anni, a cui hanno partecipato 20 gruppi di ricerca distribuiti in tutto il mondo, con costi complessivi di circa 3 miliardi di dollari. Oggi, tramite le piattaforme di sequenziamento di seconda e terza generazione, il genoma di un individuo può essere sequenziato in poche ore ad un costo inferiore a mille dollari (Fig. 1). L'abbattimento dei costi per il sequenziamento ha dato origine a ingenti quantità di dati che necessitano di nuovi paradigmi in grado di analizzarli ed estrarre conoscenza (10). La capacità dell'IA di gestire grandi moli di dati eterogenei rende questa tecnologia uno strumento promettente per combinare dati omici e clinici e sviluppare applicazioni in grado di caratterizzare con precisione lo stato patologico del paziente, individuare biomarcatori prognostici e predire la risposta individuale ai farmaci (11-12).

Nonostante le grandi aspettative, pochi degli scenari elencati si sono già concretizzati nella clinica, poiché il contesto medico richiede un'attenzione particolare in quanto eventuali errori di un algoritmo possono avere conseguenze molto gravi. Lo sviluppo di sistemi di IA appropriati e affidabili richiede uno sforzo multidisciplinare per definire i casi d'uso più utili e prevenire scenari avversi.

## L'INTELLIGENZA ARTIFICIALE IMPARA DAI DATI

Nonostante l'uso pervasivo e quotidiano di tecnologie *intelligenti* e i diversi sforzi per regolamentarne l'utilizzo (Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016) non esiste ancora un consenso generale sulla definizione di IA. Questo termine infatti raccoglie al suo interno diversi tipi di tecnologie e ha avuto varie accezioni in contesti e periodi storici differenti (13). In generale, un sistema di IA è in grado di risolvere problemi ritenuti prerogativa di esseri intelligenti: riconoscere una persona in una fotografia, suggerire il prodotto più adatto ad un acquirente, conversare con un essere umano. Le due caratteristiche fondamentali per definire un sistema di IA sono l'*autonomia* e l'*adattamento*. L'autonomia permette al sistema di portare a termine dei compiti senza la costante supervisione di un essere umano, mentre l'adattamento permette al sistema di apprendere dalle proprie esperienze per migliorare le proprie prestazioni. In particolare, l'implementazione di sistemi di IA in grado di apprendere in maniera automatica dai dati è al centro della branca più studiata dell'IA: il Machine Learning (ML).

Al contrario degli algoritmi tradizionali, che si limitano ad eseguire delle esplicite istruzioni fornite dal programmatore, gli algoritmi di ML apprendono in maniera automatica il modo migliore per portare a termine un determinato compito. L'unica istruzione data ad un algoritmo di ML è quella di modificare i propri parametri interni in maniera tale da minimizzare una certa funzione di errore. In questo articolo, il termine Intelligenza Artificiale verrà usato come sinonimo di Machine Learning in tutte le sue possibili declinazioni.

A seconda del tipo di dato disponibile e del problema che si vuole risolvere si possono impiegare strategie di apprendimento diverse, in particolare, in letteratura vengono riconosciuti tre paradigmi di apprendimento: l'*apprendimento supervisionato*, l'*apprendimento non supervisionato* e l'*apprendimento per rinforzo*.

Nel caso dell'**apprendimento supervisionato**, nella fase di apprendimento l'algoritmo riceve diversi esempi ai quali è associata la risposta corretta. In termini più tecnici l'algoritmo riceve diverse coppie di *input* e *label*, un *input* può essere, ad esempio, l'insieme di dati che caratterizzano un paziente diabetico e il *label* associato può essere il tipo di complicanze associate a quel paziente. Finita la fase di apprendimento il compito dell'algoritmo sarà quello di predire lo sviluppo di eventuali complicanze da parte di un paziente diabetico che l'algoritmo non ha mai "osservato" prima. Sotto l'ombrello delle tecniche di apprendimento automatico cadono molti metodi diversi, anche alcuni di uso comune come i metodi statistici di regressione lineare e logistica. Tuttavia, le assunzioni alla base di tali metodi *classici* rendono le loro prestazioni predittive generalmente inferiori a quelle degli algoritmi di ML che sono invece in grado di sfruttare le relazioni altamente non lineari presenti nelle variabili di *input* per predire il *label* (14). Ad esempio, tecniche di apprendimento automatico sono state usate per creare modelli di IA in grado individuare automaticamente la presenza di retinopatia diabetica o edema maculare in soggetti diabetici a partire dalle fotografie del fondo oculare (15).

Nel caso dell'**apprendimento non supervisionato** durante la fase di apprendimento l'algoritmo non riceve alcuna informazione in merito al *label* corretto. Lo scopo di un algoritmo di apprendimento non supervisionato infatti è quello di scoprire le strutture presenti nel dato. Un noto esempio di modelli che utilizzano l'apprendimento non supervisionato sono gli algoritmi di *clustering* che imparano a raggruppare *input* simili tra loro individuando le dimensioni più importanti. Grazie ad un algoritmo di clustering, i ricercatori del Centro Diabete dell'Università di Lund sono riusciti ad individuare 5 distinti sottogruppi di pazienti con diabete di tipo 2 ai quali corrispondono diverse probabilità di sviluppare specifiche complicanze (16).

Infine, l'**apprendimento per rinforzo** viene utilizzato in contesti nei quali l'algoritmo interagisce con un ambiente esterno, reale o virtuale, e impara ricevendo dei feedback per ogni interazione che esso ha con l'esterno. Questo tipo di apprendimento è applicabile allo sviluppo di dispositivi autonomi, per esempio, è stato ipotizzato che l'utilizzo di algo-

ritmi basati sull'apprendimento per rinforzo possano essere utilizzati per il controllo dei livelli di glucosio nel sangue di soggetti diabetici. In questo scenario il dispositivo imparerebbe a stabilire il dosaggio ottimale di insulina per un dato individuo, in un dato momento, basandosi sull'interazione con il corpo del paziente (17).

## RISCHI E INSIDIE NELL'UTILIZZO DELL'INTELLIGENZA ARTIFICIALE IN MEDICINA

Dato che alla base dell'apprendimento dai dati si trova una teoria statistica (18), è importante sottolineare che i modelli di ML risultanti da questo tipo di apprendimento non hanno nessuna nozione di causalità al loro interno. Gli algoritmi di ML si limitano ad imparare le correlazioni o le strutture presenti nei dati osservati. Molte volte però i dati contengono correlazioni spurie e altri tipi di *bias* che rischiano di fare fallire questo tipo di modelli se utilizzati nel mondo reale. Il pericolo di implementazione di modelli di ML contenenti un *bias* è particolarmente grande quando il numero di parametri interni del modello è molto elevato. Un caso tipico è quello degli algoritmi di apprendimento profondo o "Deep Learning" (DL), una categoria di modelli di ML molto popolare per le ottime prestazioni che però viene paragonato ad una scatola nera a causa dell'imperscrutabilità del suo funzionamento interno. Specialmente in medicina, dove un errore di un algoritmo può avere conseguenze gravi, è importante la cura del dato e la trasparenza del modello utilizzato. Un famoso esempio di apprendimento errato su dati medici è stato descritto da Rich Caruana (19), ricercatore esperto in IA della Microsoft Research, a cui era stato chiesto di sviluppare un sistema di triage basato sul ML in grado di distinguere polmoniti gravi necessitanti di ricovero da quelle trattabili a domicilio. Il sistema risultava avere un'accuratezza elevata, ma stranamente classificava i pazienti asmatici come a basso rischio di complicanze. In altre parole l'algoritmo trattava l'asma come fattore protettivo per la polmonite. L'algoritmo aveva correttamente imparato una correlazione presente nei dati che gli erano stati forniti in fase di apprendimento: i pazienti con asma risultavano infatti avere una probabilità inferiore di morire di polmonite rispetto alla popolazione non asmatica. Il problema era che non erano state fornite all'algoritmo tutte le informazioni importanti, in particolare mancavano indicazioni sul tipo di trattamento ricevuto dai pazienti usati come esempi nella fase di apprendimento. La correlazione imparata dall'algoritmo era dovuta al fatto che tutti i pazienti asmatici con polmonite venivano trattati in terapia intensiva e quindi, ricevendo cure più attente e mirate, la loro probabilità di morire di polmonite si abbassava al di sotto di quella della popolazione non trattata in ambiente ospedaliero. Questo esempio mette in evidenza i limiti dell'utilizzo di algoritmi di ML su dati clinici senza un coinvolgimento dei medici in ogni fase dello sviluppo dell'applicazione: raccolta dati, progettazione, implementazione, analisi delle prestazioni e monitoraggio in fase di utilizzo.

## APPLICAZIONI DI IA IN AMBITO DIABETOLOGICO

In ambito diabetologico la sfida dell'IA è già stata accolta e si è concretizzata con l'approvazione da parte dall'agenzia americana FDA (Food and Drug Administration) del primo dispositivo medico per la diagnosi completamente automatizzata di retinopatia diabetica (RD) senza il bisogno di supervisione umana (15). Il dispositivo è stato sviluppato dai ricercatori del Dipartimento di Oftalmologia e Visual Sciences della University of Iowa con l'intento di aumentare l'efficienza e abbassare i costi dello screening dei pazienti diabetici a rischio di sviluppare questo tipo di complicanza, che può essere gravata dalla perdita della vista. Il dispositivo si basa su tecniche di apprendimento automatico supervisionato e su algoritmi di IA per la visione artificiale: le Convolutional Neural Network (CNN). Durante la fase di apprendimento, le CNN sono state allenate a riconoscere le lesioni retiniche, tipicamente associate alla RD, all'interno di più di un milione di fotografie del fondo oculare, così da essere in grado di identificarle anche in un secondo momento su retinografie di nuovi pazienti. L'algoritmo è poi stato testato con uno studio prospettico su 900 partecipanti reclutati in 10 centri differenti, di questi 819 hanno completato la procedura e sono stati analizzati. L'algoritmo ha superato gli standard di specificità e sensibilità predefiniti dalla FDA. Il successo di tale applicazione è dovuto a diversi fattori, primo tra tutti la collaborazione interdisciplinare tra oftalmologi ed esperti di visione artificiale. Infatti, secondo gli stessi autori, l'algoritmo è ispirato alla pratica clinica: il sistema complessivo di IA risulta composto da diversi rileva-

tori artificiali allenati in maniera indipendente l'uno dall'altro, in grado di distinguere in maniera indipendente una specifica lesione associata alla RD (tra cui microaneurismi, emorragie e depositi lipoproteici) specificata dagli esperti di dominio. In secondo luogo il successo di tale applicativo è dovuto al fatto che uno dei campi dove l'IA ha raggiunto le migliori prestazioni è proprio quello della visione artificiale. L'utilizzo di dispositivi in grado di eseguire una diagnosi senza il bisogno di personale qualificato, che interpreti le fotografie del fondo oculare, ha un grosso impatto sui pazienti di paesi dove l'accesso alle cure è limitato. Un esempio è dato dai risultati di uno studio interdisciplinare in cui il modello di IA, istruito su 76.370 immagini retiniche di 13.099 pazienti diabetici che avevano partecipato al Progetto Integrato di Retinopatia Diabetica di Singapore, ha mostrato prestazioni clinicamente accettabili quando utilizzato per l'analisi di 4504 immagini retiniche ottenute da 1574 pazienti diabetici della provincia di Copperbelt nello Zambia. Dimostrando pertanto la potenziale applicazione della tecnologia anche in popolazioni molto differenti in termini di etnia, risorse e reddito come quella dello Zambia (20).

Molto promettente in ambito diabetologico è inoltre l'utilizzo di algoritmi di IA, basati sull'apprendimento per rinforzo, per la somministrazione automatica di insulina mediante pompe di infusione (17). La gestione della terapia insulinica dei pazienti diabetici può infatti essere automatizzata grazie all'utilizzo combinato di algoritmi di IA, pompe di infusione che somministrano insulina sottocute e sistemi di monitoraggio continuo del glucosio (*Continuous Glucose Monitoring* - CGM). L'idea è quella di fornire all'algoritmo le informazioni specifiche sui valori glicemici del paziente nei vari momenti della giornata, registrati dal sistema CGM, in modo che questo possa imparare il dosaggio ottimale di insulina per lo specifico paziente osservando come esso reagisce a particolari dosaggi. Idealmente l'algoritmo di IA apprende il dosaggio insulinico ottimale anche integrando i segnali fisiologici registrati dal CGM con altre informazioni rilevanti fornite dal paziente come i pasti assunti, l'attività fisica e i livelli di stress.

Aspettative e sfide ancora maggiori riguardanti l'IA in ambito diabetologico derivano dalla possibilità di integrare dati biologici diversi relativi ad un individuo, da cui possono essere derivate informazioni diagnostiche precise che orientano altrettanto precise scelte terapeutiche (medicina di precisione). I dati biologici necessariamente devono comprendere le caratteristiche metaboliche, le caratteristiche genomiche, le caratteristiche epigenetiche con informazioni sui geni che a livello tissutale possono risultare attivi o repressi, informazioni sui trascritti espressi, biomarcatori di malattia e conoscenze sullo stile di vita e fattori di rischio ambientali. La possibilità di integrare tutti questi dati contemporaneamente comporterà un aumento delle conoscenze che possono trasformare radicalmente la pratica della medicina. Infatti, l'impossibilità a comprendere adeguatamente i diversi processi molecolari e ambientali sottostanti la malattia diabetica, e la incapacità di identificare i meccanismi fisiopatologici alla base della malattia nei singoli pazienti, limita la capacità di prevenzione e trattamento della malattia stessa (21). Al contrario, l'integrazione di dati (*Big Data*) che portano ad una migliore conoscenza della fisiopatologia, e quindi ad una diagnosi precisa, comporta un trattamento terapeutico specifico per il paziente ed una migliore comprensione dell'evoluzione prognostica (21). Tutto questo si concretizza nella medicina di precisione, estremamente importante in malattie eterogenee come il diabete (22).

## SVILUPPI FUTURI

Gli avanzamenti tecnologici a cui stiamo assistendo continueranno a trasformare sempre di più il modo in cui vengono diagnosticate le malattie. È prevedibile che il sequenziamento clinico, con i dati di genomica derivanti, unitamente ai dati di altre tecnologie molecolari quali epigenomica, metabolomica e metagenomica, possano contribuire alla precisa caratterizzazione del fenotipo diabetico.

Inoltre, recenti lavori si stanno concentrando sullo studio della interazione tra medici e strumenti di IA (23), ad esempio l'IA potrebbe aiutare il medico nella formulazione di piani di cura personalizzati in grado di rispondere sia alle esigenze specifiche della malattia sia alle esigenze personali del paziente (24). Tuttavia rimane la necessità di studiare come tale tecnologia possa supportare al meglio il giudizio clinico. Al centro dell'IA rimane infatti una tecnologia ancora per molti versi poco comprensibile ad un essere umano. Data la complessità dei modelli generati dagli algoritmi,

molte volte gli stessi sviluppatori della tecnologia hanno difficoltà a comprendere come e perché questo fornisca un certo suggerimento. In medicina, l'opacità del processo decisionale dell'IA può portare a conseguenze gravi in mancanza di strumenti a supporto della sua comprensibilità. Una nuova branca di ricerca dell'IA, l'Intelligenza Artificiale Comprensibile (o XAI dall'inglese *eXplainable Artificial Intelligence*) ha iniziato a studiare questa problematica concentrandosi sullo sviluppo di interfacce umano-IA, anche dette *spiegazioni*, in grado di svelare in termini comprensibili ad un umano le logiche dietro le decisioni degli algoritmi (25-26).

Infine, nonostante l'utilizzo di IA sia stato finora pensato prevalentemente in chiave diagnostica e terapeutica, un paradigma emergente che sta acquisendo sempre più rilevanza riguarda lo sviluppo di metodi e prodotti per migliorare la prevenzione, favorendo percorsi di monitoraggio personalizzati basati su indici di rischio derivanti da caratteristiche genetiche e ambientali (stile di vita, farmaci, condizioni cliniche pregresse ed esistenti) (27-28). Questo, unito alla crescente disponibilità di dispositivi in grado di fornire rilevazioni fisiologiche in tempo reale, potrebbe avere un enorme impatto sulla prevenzione del diabete di tipo 2.

## BIBLIOGRAFIA

1. Taigman Y, Yang M, Ranzato M, Wolf L. DeepFace: Closing the Gap to Human-Level Performance in Face Verification. In: 2014 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, pp. 1701-1708, 2014.
2. Linden G, Smith B, York J. Amazon.com recommendations: item-to-item collaborative filtering. *IEEE Internet Comput* 7: 76-80, 2003.
3. Song Q, et al. Towards Automated Neural Interaction Discovery for Click-Through Rate Prediction. *arXiv [cs.IR]*, 2020.
4. Falke T, Boese M, Sorokin D, Tirkaz C, Lehnen P. Leveraging User Paraphrasing Behavior In Dialog Systems To Automatically Collect Annotations For Long-Tail Utterances. In: *Proceedings of the 28th International Conference on Computational Linguistics: Industry Track*. International Committee on Computational Linguistics, pp. 21-32, 2020.
5. Kim T. Short Research on Voice Control System Based on Artificial Intelligence Assistant. In: *2020 International Conference on Electronics, Information, and Communication*. ICEIC, pp. 1-2, 2020.
6. Rigla M, García-Sáez G, Pons B, Hernando ME. Artificial Intelligence Methodologies and Their Application to Diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 12: 303-310, 2018.
7. Dawes M, How can the "omics" revolution can change primary care. *Fam Pract* 34: 125-126, 2017.
8. Lander ES, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409: 860-921, 2001.
9. 1000 Genomes Project Consortium, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature* 526: 68-74, 2015.
10. Celesti F, Celesti A, Wan J, Villari M. Why Deep Learning Is Changing the Way to Approach NGS Data Processing: A Review. *IEEE Rev Biomed Eng* 11: 68-76, 2018.
11. Uddin M, Wang Y, Woodbury-Smith M. Artificial intelligence for precision medicine in neurodevelopmental disorders. *NPJ Digit Med* 2: 112, 2019.
12. Schork NJ. Artificial Intelligence and Personalized Medicine. *Cancer Treat Res* 178: 265-283, 2019.
13. Haenlein M, Kaplan A. A Brief History of Artificial Intelligence: On the Past, Present, and Future of Artificial Intelligence. *Calif Manage Rev* 61: 5-14, 2019.
14. Chaki J, Thillai Ganesh S, Cidham SK, Ananda Theertan S. Machine learning and artificial intelligence based Diabetes Mellitus detection and self-management: A systematic review. *Journal of King Saud University - Computer and Information Sciences*, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jksuci.2020.06.013>.
15. Abramoff MD, Lavin PT, Birch M, Shah N, Folk JC. Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices. *NPJ Digit Med* 1: 39, 2018.
16. Ahlqvist E, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6: 361-369, 2018.
17. Tejedor M, Woldaregay AZ, Godtliebsen F. Reinforcement learning application in diabetes blood glucose control: A systematic review. *Artif Intell Med* 104: 101836, 2020.
18. Vapnik VN. An overview of statistical learning theory. *IEEE Trans Neural Netw* 10: 988-999, 1999.

19. Caruana R, et al. Intelligible Models for HealthCare: Predicting Pneumonia Risk and Hospital 30-day Readmission in Proceedings of the 21th ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining, KDD '15. Association for Computing Machinery, pp. 1721-1730, 2015.
20. Bellemo V, et al. Artificial intelligence using deep learning to screen for referable and vision-threatening diabetic retinopathy in Africa: a clinical validation study. *Lancet Digit Health* 1: e35-e44, 2019.
21. Chung WK, et al. Precision Medicine in Diabetes: A Consensus Report From the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 43: 1617-1635, 2020.
22. Merino J, Florez JC. Precision medicine in diabetes: an opportunity for clinical translation. *Ann NY Acad Sci* 1411: 140-152, 2018.
23. Bansal G, Nushi B, Kamar E, Horvitz E, Weld DS. Is the Most Accurate AI the Best Teammate? Optimizing AI for Teamwork. *arXiv [cs.AI]*, 2020.
24. Boominathan S, Oberst M, Zhou H, Kanjilal S, Sontag D. Treatment Policy Learning in Multiobjective Settings with Fully Observed Outcomes. *arXiv [cs.LG]*, 2020.
25. Guidotti R, et al. A Survey of Methods for Explaining Black Box Models. *ACM Comput Surv* 51: 1-42, 2018.
26. Panigutti C, Perotti A, Pedreschi D. Doctor XAI: an ontology-based approach to black-box sequential data classification explanations. In: Proceedings of the 2020 Conference on Fairness, Accountability, and Transparency, FAT\* '20. Association for Computing Machinery, pp. 629-639, 2020.
27. Khera AV, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet* 50: 1219-1224, 2018.
28. Schork AJ, Anthony Schork M, Schork NJ. Genetic risks and clinical rewards. *Nat Genet* 50: 1210-1211, 2018.

a cura di Francesco Dotta<sup>1</sup>, Anna Solini<sup>2</sup><sup>1</sup>U.O.C. Diabetologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Università degli Studi di Siena; <sup>2</sup>Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica, Università di Pisa

## Quando la centrale elettrica va in black-out: un caso di diabete mitocondriale

Alex Brocchi, Cristina Bianchi, Stefano Del Prato

Università di Pisa

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2101g>

### INTRODUZIONE

Il diabete mitocondriale è una rara forma di diabete spesso non considerata e sicuramente sotto-diagnosticata. Esso è parte di un contesto sindromico più ampio, quello delle malattie mitocondriali, delle quali rappresenta la manifestazione endocrinologica più comune. La precocità della diagnosi di diabete e la sua corretta caratterizzazione sono fondamentali per impostare un adeguato programma di follow-up e una terapia che tenga conto delle peculiarità di questi pazienti che si presentano spesso come fragili, per quanto giovani, con importanti comorbidità, maggiormente propensi all'acidosi lattica e allo sviluppo precoce delle complicanze diabetiche (1). FF è una donna di 41 anni, affetta da una grave forma di *Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episode* (MELAS), giunta a visita presso gli ambulatori del nostro Servizio di Diabetologia un mese dopo l'esordio acuto di diabete con coma chetoacidotico. Le linee guida delle principali società di diabetologia non forniscono indicazioni specifiche per l'approccio del paziente con diabete mitocondriale, pertanto, illustreremo l'iter diagnostico-terapeutico adottato alla luce delle limitate evidenze disponibili.

Il diabete mellito è una patologia la cui prevalenza a livello globale sta aumentando a dismisura; dai 463 milioni di adulti affetti stimati nel 2019 si prevede che entro il 2045 il numero totale dei malati raggiungerà una quota

superiore ai 700 milioni (2). La stragrande maggioranza (oltre il 90%) della popolazione diabetica è affetta da diabete di tipo 2, un 5-10% da diabete di tipo 1 con la restante quota residua che include quelle forme di diabete più rare, anche definite dalla classificazione ADA del 2014 come "altre forme di diabete". Tra queste vi è anche il diabete mitocondriale, inserito nelle forme caratterizzate da difetti genetici della beta-cellula. Questa forma rende conto di uno 0,5-2,9% di tutti i casi di diabete mellito e consegue a mutazioni del DNA mitocondriale (mtDNA), di cui la variante m.3243 A→G del gene MT-TL1 è una delle più frequenti (3). Le aumentate possibilità di caratterizzazione genetica offrono pertanto una fattiva possibilità di porre una corretta diagnosi laddove il dubbio diagnostico emerge.

### CASO CLINICO

Nell'agosto 2018 si presentava per la prima volta presso gli ambulatori del Servizio di Diabetologia, accompagnata dai genitori, FF, una donna di 41 anni, ex-insegnante. Circa 20 giorni prima della visita ambulatoriale, FF era stata ricoverata in ambiente ospedaliero per cheto-acidosi diabetica, preceduta da polidipsia e poliuria cui era seguita terapia insulinica basal-bolus. In anamnesi patologica remota, i genitori di FF riferivano una diagnosi di MELAS posta dopo un episodio simil-ictale insorto nel maggio 2017 seguito da un decadimento rapidamente

**Tabella 1** ◆ Principali parametri ematochimici

ESAME	RANGE DI RIFERIMENTO	MAGGIO 2017	AGOSTO 2018	DICEMBRE 2018	SETTEMBRE 2019	SETTEMBRE 2020
Glicemia (mg/dL)	74-109	102	140	84	109	79
Emoglobina glicata (%)	4.0-5.6	5.8	10.4	5.5	6.4	5.5
Anti GAD-Ab (U/mL)	<1		0			
Anti IA2-Ab (U/mL)	<1		0			
C-peptide (ng/mL)			0.68	1.44		
Ac. Lattico (mg/dL)	4.5-19.8	23.7	14.3	22	21.1	18.1

progressivo delle funzioni cognitive. Riferivano, inoltre, una storia di emicrania senza aura in trattamento con FANS al bisogno e la presenza all'ECG di anomalie diffuse della ripolarizzazione ventricolare, in assenza di patologia cardiovascolare sottostante. FF presentava familiarità positiva per diabete nel ramo materno, ma negativa per ipoacusia, malattie cardiovascolari o neurologiche.

**Decorso clinico.** Al momento della prima visita ambulatoriale, FF si presentava collaborante, ma scarsamente orientata. Per quanto disponibile al colloquio, nel corso della visita non appariva autonoma, né in grado di gestire la terapia. Al momento della visita, la paziente presentava un BMI di 18.8 kg/m<sup>2</sup> e seguiva la terapia insulinica consigliata al momento della dimissione (insulina aspart 6 UI prima di colazione, 8 UI prima di pranzo e 6 UI prima di cena e insulina glargine 16 UI alle ore 22). Il controllo glicemico era scadente (HbA<sub>1c</sub> 90 mmol/mol - 10.4%), ma i profili glicemici registrati a domicilio documentavano sporadici episodi di ipoglicemia lieve prevalentemente post-prandiale. Venivano pertanto ridotte le unità di analogo rapido dell'insulina ai pasti e si programmava una ricerca di autoanticorpi anti-GAD e anti-IA<sub>2</sub>, che risultava negativa mentre erano ridotti i livelli basali di C-peptide (0.68 ng/ml) (Tab. 1).

Alla rivalutazione successiva, nel dicembre 2018, il controllo glicemico era nettamente migliorato con normalizzazione dei livelli HbA<sub>1c</sub> (37 mmol/mol - 5.5%) e un concomitante miglioramento della secrezione residua pancreatica (C-peptide basale: 1.44 ng/ml). Data la difficoltà di gestione di una terapia insulinica multi-iniettiva, la non completa accettazione da parte della paziente e la buona funzione residua beta-pancreatica veniva sospesa la terapia insulinica basal-bolus per introdurre un'associazione fissa di insulina degludec e liraglutide iniziando con 16 dosi unitarie die e fornendo nel contempo ai genitori di FF uno schema per la titolazione del farmaco.

I controlli successivi venivano svolti con i soli genitori in quanto il quadro cognitivo di FF si era ulteriormente deteriorato fino a una compromissione tale da non consentire gli adempimenti delle funzioni quotidiane e un'autonomia decisionale. Nel settembre 2020 si prendeva visione dell'ultima RM dell'encefalo che mostrava la presenza di accentuati fenomeni involutivi a carico della corteccia cerebrale, in particolare nelle aree precedentemente interessate dagli episodi simil-ictali, oltre a calcificazioni ai nuclei della base. Il controllo glicemico continuava ad essere ottimale (HbA<sub>1c</sub> 37 mmol/mol - 5.5%), con frequenti valori a digiuno <90 mg/dL all'automonitoraggio domiciliare nonostante la progressiva riduzione del dosaggio dell'associazione fissa di insulina degludec e liraglutide fino a 10 dosi unitarie die. Pertanto, anche in funzione di un'ulteriore semplificazione della terapia, veniva sospesa la terapia iniettiva e intrapreso trattamento con inibitore della DPP<sub>4</sub> (sitagliptin, 100 mg die) con la raccomandazione di proseguire il monitoraggio glicemico domiciliare. All'ultimo controllo (eseguito in telemedicina nel gennaio 2021), si registravano valori glicemici a domicilio compresi, nell'intero arco delle 24 ore, tra 92 e 124 mg/dL in assenza di episodi di ipoglicemia. Non disponibile era invece un valore di HbA<sub>1c</sub> per l'insofferenza di FF ai prelievi ematici. In ogni caso, è stata confermata la terapia con sitagliptin.

## DISCUSSIONE

La MELAS è una delle malattie mitocondriali a trasmissione materna più frequenti, con una prevalenza stimata tra 0,2 e 16:100'000 adulti. La mutazione del mtDNA più spesso associata è la m.3243A→G del gene MT-TL1, presente in circa l'80% dei pazienti affetti. Tale mutazione determina una *loss of function* del gene con conseguente produzione di un tRNA della leucina non funzionante che comporta un'alterazione della funzione mitocondriale. Dal punto di vista fisiopatologico, i meccanismi che por-

tano allo sviluppo della MELAS non sono completamente chiariti. Di certo la patogenesi è complessa e prevede una concomitanza di difetti della produzione di energia, deficit di ossido nitrico e micro-angiopatia. La MELAS è una sindrome multiorgano che colpisce principalmente il sistema nervoso (con episodi simil-ictali, demenza, cefalea, emiparesi, epilessia e ipoacusia), ma le cui manifestazioni possono verificarsi a livello sistemico. Tra le manifestazioni non neurologiche più frequenti ricordiamo l'intolleranza allo sforzo, i disturbi gastrointestinali, il diabete, il ritardo della crescita e le alterazioni della conduzione intracardiaca. Un'altra caratteristica della MELAS è l'ampia eterogeneità fenotipica: pazienti carrier della stessa mutazione possono presentare manifestazioni di malattia diverse e di diversa gravità. Infatti, sebbene con un meccanismo ancora non completamente chiarito, sembra che un ruolo importante sia giocato dall'eteroplasmia (ossia il rapporto tra mtDNA mutato e mtDNA cellulare totale): a tassi maggiori di eteroplasmia corrisponderebbero manifestazioni di malattia più gravi. Peraltro, la sola presenza della mutazione non è condizione sufficiente a sviluppare la sindrome e un 20% dei portatori della mutazione è asintomatico. La m.3243A→G si associa a quadri molto eterogenei che possono andare dal diabete isolato a forme sistemiche come la MELAS. La curva dell'età di presentazione della sindrome ha un andamento bimodale con due picchi, uno più alto intorno ai 10 e l'altro, più basso, intorno ai 30 anni; le forme a esordio giovanile sono quelle che presentano un andamento più grave, con una progressione più rapida e una prognosi peggiore rispetto alle forme dell'adulto. Comunque, la MELAS rimane, a tutte le età, una sindrome invalidante, la cui prognosi è infausta e strettamente legata allo sviluppo delle complicanze, in particolare agli esiti degli eventi simil-ictali in cui il danno ischemico può lasciare cicatrici permanenti a carico dell'encefalo. Il trattamento della MELAS, dato il suo coinvolgimento sistemico, richiede un approccio multidisciplinare e, ad oggi, le cure sono per lo più rivolte alla gestione del sintomo. È consigliabile che i pazienti siano seguiti in centri specializzati (4). Sebbene non esistano terapie specifiche, numerose evidenze suggeriscono un trattamento integrativo con aminoacidi donatori di ossido nitrico (in particolare arginina e citrullina), coenzima Q10 e riboflavina (vitamina B2). Le altre manifestazioni vengono trattate indipendentemente dall'origine mitocondriale impiegando

con massima cautela farmaci che possano esercitare un effetto deleterio sul metabolismo mitocondriale tra cui: acido valproico, aminoglicosidi, paracetamolo e metformina. Indispensabile è l'astensione dal consumo di alcolici e la cessazione del fumo (1).

Oltre il 25% dei pazienti affetti da MELAS presenta diabete; nei portatori della m.3243A→G l'età media all'esordio è di 38 anni e la comparsa della malattia può sia precedere che seguire la diagnosi di MELAS. La fisiopatologia del diabete mitocondriale è complessa: a lungo il deficit secretorio beta cellulare è stato ritenuto come il principale meccanismo sottostante, tuttavia questi pazienti presentano anche un'aumentata insulino-resistenza (epatica e periferica) e un ridotto consumo di glucosio periferico rispetto a soggetti con diabete di tipo 2. All'esordio circa il 13% dei pazienti richiede un trattamento insulinico e nel restante 87% dei casi la progressione ad una insulino-dipendenza è più rapida rispetto al diabete di tipo 2 (3).

I pazienti con diabete mitocondriale hanno un BMI minore rispetto ai controlli affetti da diabete di tipo 1 o di tipo 2, possono presentare comorbidità neurologiche (più comunemente epilessia, cefalea e ipoacusia), familiarità per diabete lungo il ramo materno, non presentano anticorpi anti-GAD o anti-IA2 e tendono a sviluppare più precocemente le complicanze di malattia come cardiopatia, retinopatia e insufficienza renale. Un'attenta anamnesi che tenga conto di queste caratteristiche peculiari, ma non specifiche, dei pazienti con diabete mitocondriale può instillare il dubbio di questa forma di diabete. La diagnosi di certezza comunque è data dal risultato della ricerca della mutazione del mtDNA su cellule del sedimento urinario o su linfociti da sangue periferico (3).

Trattandosi di una forma rara e spesso ignorata, le linee-guida non forniscono indicazioni mirate riguardo alla terapia. Tuttavia, date le significative peculiarità (sia per quanto riguarda la fisiopatologia che l'andamento di malattia) e la fragilità dei soggetti colpiti (affetti da demenza precoce con necessità di supporto personale), una riflessione sulle possibili strategie terapeutiche è doverosa. Il trattamento del diabete mitocondriale dovrebbe essere personalizzato e adattato alle caratteristiche e alle eventuali co-morbilità del paziente, tenendo conto della condizione personale e familiare (Tab. 2).

Dieta e un'attività fisica non strenua per ridurre il rischio di acidosi lattica possono anche essere sufficienti a ottenere un controllo glicometabolico soddisfacente nei

**Tabella 2** ◆ Farmaci anti-iperglicemizzanti: pro e contro del loro impiego nel diabete mellito mitocondriale

FARMACI	POSSIBILI VANTAGGI	POSSIBILI CONTROINDICAZIONI
Metformina	Basso costo	Rischio di acidosi lattica Insufficienza renale acuta
Sulfaniluree	Maggiore esperienza Potenza anti-iperglicemizzante	Rischio di ipoglicemia Esaurimento beta-cellulare Rischio cardiovascolare
Pioglitazone	↓ Insulino-resistenza	Possibile acidosi lattica
DPP4-i	Sicurezza e semplicità d'uso Maneggevolezza	
GLP1-RAS	Cardioprotezione Potenza anti-iperglicemizzante	Calo ponderale Effetti gastrointestinali
SGLT2-i	Nefroprotezione ↓ Pressione arteriosa	Chetoacidosi euglicemica Calo ponderale
Insulina	Potenza anti-iperglicemizzante Necessaria se insulino-dipendenza	Ipoglicemia Scarsa maneggevolezza

pazienti più complianti, ma in molti casi è necessario ricorrere alla terapia farmacologica (5).

Le sulfaniluree sono considerate ancora la prima linea nel trattamento del diabete mitocondriale non insulino-dipendente. Tuttavia, le preoccupazioni riguardo al precoce esaurimento beta-cellulare (rischio già di per sé aumentato nel diabete mitocondriale) e il pericolo di sviluppare ipoglicemie anche gravi in pazienti fragili e con multiple co-morbilità ne stanno ridimensionando il ruolo, parallelamente all'acquisizione di esperienza clinica con le nuove classi farmacologiche (3).

La metformina è il farmaco anti-iperglicemizzante orale di prima linea nel trattamento del DMT2, tradizionalmente considerato non adatto per il diabete mitocondriale data la predisposizione di questi soggetti al rischio di acidosi lattica. Tuttavia l'incidenza di questo temibile effetto avverso (<10 casi su 100.000 pazienti/anno) e la recente revisione, relativamente al suo uso in soggetti con insufficienza renale, hanno portato alcuni autori a riconsiderare l'uso (6) per il diabete mitocondriale e in letteratura sono già disponibili alcune esperienze positive in assenza di eventi avversi (7). Tuttavia, data la casistica limitata, è consigliabile procedere con cautela evitando di somministrare metformina a soggetti con insufficienza renale acuta o con elevazione della lattacidemia (8).

Tra i farmaci anti-iperglicemizzanti il pioglitazone è quello con maggior efficacia sull'insulino-resistenza, uno dei principali meccanismi fisiopatologici del diabete

mitocondriale. Peraltro, ad oggi non ci sono evidenze cliniche relative all'impiego di questo farmaco nel paziente con diabete mitocondriale. Anche per questa molecola è stato ipotizzato un possibile aumento dell'acido lattico secondario a una riduzione dell'*uptake* mitocondriale di piruvato. Le poche osservazioni cliniche non sembrano sostenere questa ipotesi e in un recente studio pre-clinico a seguito dell'esposizione a una combinazione di pioglitazone e desossiribonucleosidi (dNS) si è osservato un aumento del consumo di ossigeno mitocondriale in un clone cellulare con un'eteroplasmia del 90% per la mutazione del mtDNA m.3243A→G (9).

Gli inibitori della DPP4 (DPP4-i) sono una classe di farmaci ampiamente utilizzata nel trattamento del diabete di tipo 2. Il loro successo è favorito dalla tollerabilità ed efficacia, dalla facilità di somministrazione e dalla loro sicurezza anche in pazienti con insufficienza renale cronica. Studi condotti su modelli animali suggerirebbero un effetto protettivo di questi farmaci sul metabolismo mitocondriale a livello di miocardio o di sistema nervoso (10-11). In letteratura sono presenti report relativi all'impiego dei DPP4-i con indicazione di una buona efficacia clinica (12).

Gli agonisti del recettore del GLP1 (GLP1-RA) sono tra i farmaci anti-iperglicemizzanti più promettenti, in particolare per il profilo di cardioprotezione che potrebbe trovare un'indicazione anche nei pazienti con diabete mitocondriale, visto l'aumentato rischio cardiovascolare che

**Tabella 3** ♦ **Farmaci anti-iperglicemizzanti: pro e contro del loro impiego nel diabete mellito mitocondriale**

	<b>TIPO 1</b>	<b>TIPO 2</b>	<b>MITOCONDRIALE</b>
Esordio	Brusco	Lento	Variabile
Sintomatologia all'esordio	Presente	Assente	Variabile
Chetoacidosi	Presente	Assente	Possibile
Peso corporeo	Normopeso o sottopeso	Sovrappeso o obesità	Normopeso o sottopeso
Età all'insorgenza	Solitamente <30 anni	Solitamente >30 anni	35-40 anni
Familiarità	Modesta	Importante	Ramo materno
Autoimmunità	Presente	Assente	Assente
Secrezione insulinica	↓ o ↓↓	Normale o ↑	Normale o ↓
Terapia	Insulina	Dieta, anti-iperglicemizzanti non insulinici	Da definire

caratterizza questa forma di diabete. Tuttavia, soprattutto all'inizio della terapia, i GLP1-RA possono associarsi a eventi avversi gastrointestinali, quali nausea e vomito, che potrebbero mascherare le manifestazioni gastrointestinali associate ad alcune forme di malattie mitocondriali. Inoltre il calo ponderale indotto da questi farmaci potrebbe rappresentare un effetto non desiderato in una popolazione di pazienti solitamente normo- o addirittura sotto-peso.

I pazienti con diabete mitocondriale presentano anche un aumentato rischio di complicanze nefrovascolari suggerendo una potenziale indicazione all'uso degli SGLT2-i dato il loro effetto nefro-protettivo. Inoltre, studi preclinici hanno mostrato un miglioramento della funzione mitocondriale anche a livello del tessuto cardiaco e nervoso (13-14). Peraltro, il rischio di una chetoacidosi euglicemica dovrebbe essere attentamente considerato in questi pazienti. Pertanto, gli SGLT2i dovrebbero essere usati con particolare cautela in quei pazienti che abbiano già presentato in passato un episodio di acidosi, in cui si ravveda un precoce esaurimento della riserva beta-cellulare o che siano a rischio di deplezione volemica.

Il trattamento insulinico resta invece sempre valido quando le altre classi di farmaci non siano tollerate o siano controindicate e diviene obbligatorio nel momento in cui si evidenzia una carenza insulinica grave (15).

## CONCLUSIONI

La corretta diagnosi differenziale è un momento cruciale nella storia della malattia diabetica: inserire il pazien-

te nella giusta categoria nosologica non consente solo di poter scegliere la terapia più idonea, ma anche definire l'iter clinico-diagnostico più appropriato. Il paziente affetto da diabete mitocondriale, rispetto alle persone con diabete di tipo 2, ha un maggior rischio di progredire verso l'insulino-dipendenza, di sviluppare le complicanze croniche oltre alle varie condizioni cliniche associate alla mutazione genetica (3). Da questo punto di vista le correnti linee-guida non forniscono un particolare aiuto mentre sarebbe utile integrare gli algoritmi per la diagnosi del diabete includendo, in modo più dettagliato, anche la forma mitocondriale dato che i pazienti affetti spesso presentano caratteristiche peculiari che potrebbero semplificarne il riconoscimento come l'età media all'esordio (circa 38 anni per le forme associate alla m.3243A→G), una familiarità per diabete lungo il ramo materno, un BMI ridotto e possibili manifestazioni associate come ipoacusia, storia di cefalea o epilessia, bassa statura rispetto al target genitoriale (Tab. 3). Le malattie mitocondriali si diagnosticano mediante il riscontro di mutazioni specifiche in cellule del sedimento urinario, pertanto in una maniera non invasiva, routinaria e disponibile nei principali Centri. Visto il basso numero dei casi identificati, le indicazioni sulla diagnosi, il follow-up e la cura del diabete mitocondriale derivano principalmente da report o piccole serie di casi. In ogni caso quello che pare essenziale è la necessità di un trattamento integrato che coinvolga il neurologo, il cardiologo e il diabetologo. Va inoltre sottolineato che una precoce diagnosi corretta può contribuire a identificare e trattare sul nascere l'insorgenza di alcune manifestazioni: la paziente giunta alla nostra

osservazione già all'esordio del quadro neurologico (maggio 2017) presentava valori di HbA<sub>1c</sub> alterati e non attesi in una persona di giovane età, in buone condizioni fisiche e in normopeso. Il riconoscimento precoce dell'alterazione glucidica avrebbe potuto permettere l'implementazione almeno di uno stretto follow-up che avrebbe potuto evitare l'esordio acuto con cheto-acidosi. Di contro, la comparsa del diabete può precedere l'insorgenza delle manifestazioni neurologiche, pertanto identificare in un paziente diabetico la mutazione mitocondriale consentirebbe l'avvio precoce di una terapia tesa a ritardare la comparsa di altre manifestazioni sistemiche. Per quanto riguarda la terapia del diabete mitocondriale, in questo caso è stata fatta la scelta di trattare la paziente con l'associazione di insulina degludec e liraglutide per una serie di motivi: dato l'esordio con chetoacidosi, la totale sospensione della terapia con insulina appariva imprudente, per quanto i discreti livelli di C-peptide basale dopo ottimizzazione del controllo glicemico suggerissero una discreta riserva funzionale pancreatica; la possibilità di sfruttare gli effetti positivi dei GLP1-RA in termini di neuro-, nefro- e cardio-protezione con possibile miglioramento del metabolismo mitocondriale; utilizzare un basso dosaggio di liraglutide, riducendo così al minimo i potenziali disturbi gastrointestinali e un basso dosaggio di insulina basale contenendo il rischio di ipoglicemie. In un secondo momento, in relazione al peggioramento del quadro neurologico della paziente e alla luce dei profili glicemici domiciliari che mostravano una glicemia al risveglio spesso ai limiti inferiori del range desiderato (90-110 mg/dl) associati a HbA<sub>1c</sub> di 5,5%, è stato deciso di sospendere tale terapia introducendo un DPP4-i, semplificando la terapia, ma garantendo la persistenza di un buon controllo e un basso rischio di ipoglicemie. Per quanto crescenti evidenze suggeriscano un ruolo preponderante delle nuove classi di farmaci per il trattamento del diabete mellito mitocondriale, sono necessarie valutazioni su casistiche più ampie e follow-up più lunghi per identificare la migliore strategia terapeutica, tenendo conto anche delle varie sfaccettature fisiopatologiche che si associano al diabete mitocondriale e che rendono tali pazienti più o meno fragili e talvolta singolari. Affinché ciò sia attuabile è però doveroso e necessario identificare tempestivamente i pazienti con diabete mitocondriale.

## BIBLIOGRAFIA

1. El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, Scaglia F. MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol Genet Metab* 116(1-2): 4-12, 2015.
2. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 157: 107843, 2019.
3. Chow J, Rahman J, Achermann JC, Dattani MT, Rahman S. Mitochondrial disease and endocrine dysfunction. *Nat Rev Endocrinol* 379(1-2): 2-11, 2017.
4. Parikh S, Goldstein A, Karaa A, et al. Patient care standards for primary mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med* 19: 1380, 2017.
5. Yeung RO, Hannah-Shmouni F, Niederhoffer K, et al. Not quite type 1 or type 2, what now? Review of monogenic, mitochondrial, and syndromic diabetes. *Rev Endocr Metab Disord* 19: 35-52, 2018.
6. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism* 65(2): 20-29, 2016.
7. Hannah-Shmouni F, Sirrs SM, Mattman A. Metformin Therapy and Lactate Levels in Adult Patients with Melas and Diabetes Mellitus: Glucose Metabolism. *Endocrine Society's 96<sup>th</sup> Annual Meeting and Expo*, June, 2014.
8. Whittaker RG, Schaefer AM, McFarland R, et al. Prevalence and progression of diabetes in mitochondrial disease. *Diabetologia* 50: 2085-2089, 2007.
9. Burgin HJ, Lopez Sanchez MIG, Smith CM, et al. Pioglitazone and Deoxyribonucleoside Combination Treatment Increases Mitochondrial Respiratory Capacity in m.3243A>G MELAS Cybrid Cells. *Int J Mol Sci* 21(6): 2139, 2020.
10. Zhang X, Zhang Z, Yang Y, et al. Alogliptin prevents diastolic dysfunction and preserves left ventricular mitochondrial function in diabetic rabbits. *Cardiovasc Diabetol* 17: 160, 2018.
11. Pintana H, Apaijai N, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. DPP-4 inhibitors improve cognition and brain mitochondrial function of insulin-resistant rats. *J Endocrinol* 218: 1-11, 2013.
12. Cosentino C, Contento M, Paganini M, et al. Therapeutic options in a patient with MELAS and diabetes melli-

- tus: follow-up after 6 months of treatment. *Acta Diabetol* 56: 1231-1233, 2019.
13. Durak A, Olgar Y, Degirmenci S, et al. A SGLT2 inhibitor dapagliflozin suppresses prolonged ventricular-repolarization through augmentation of mitochondrial function in insulin-resistant metabolic syndrome rats. *Cardiovasc Diabetol* 17: 144, 2018.
  14. Hayden MR, Grant DC, Aroor AR, DeMarco VG. Empagliflozin Ameliorates Type 2 Diabetes-Induced Ultrastructural Remodeling of the Neurovascular Unit and Neuroglia in the Female db/db Mouse. *Brain Sciences* 9(3): 57, 2019.
  15. Yeung RO, AlJundi M, Gubbi S, et al. Management of mitochondrial diabetes in the era of novel therapies. *Journal of Diabetes and its Complications* 35: 107584, 2021.

## Gestione del rischio cardiovascolare nel diabete: un documento congiunto delle Società Italiane di Cardiologia (SIC) e di Diabetologia (SID)

### MALATTIA CORONARICA E DIABETE

**Ciro Indolfi<sup>1</sup>, Angelo Avogaro<sup>2</sup>, Carmen Spaccarotella<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>*Division of Cardiology, University Magna Graecia, Catanzaro and Mediterranea Cardiocentro, Napoli*

<sup>2</sup>*Dipartimento di Medicina, Sezione di Diabete e Malattia del Metabolismo, Università di Padova*

<sup>3</sup>*Division of Cardiology, University Magna Graecia, Catanzaro*

### Fisiopatologia

Il diabete mellito di tipo 2 (T2DM) è caratterizzato da uno stato di insulino-resistenza (IR), iperinsulinemia ed elevati livelli plasmatici di glucosio: questa condizione, associata ai classici fattori di rischio cardiovascolari determina lo sviluppo di malattia macrovascolare anche prima della diagnosi di diabete mellito manifesto. I meccanismi fisiopatologici che supportano il concetto di un “continuum glicemico” caratterizzato da elevati valori di glicemia a digiuno (IFG: Impaired Fasting Glucose), ridotta tolleranza glucidica (IGT) e Diabete Mellito (DM) conclamato, stanno alla base della fisiopatologia di DM e malattia cardiovascolare<sup>1</sup>. Lo sviluppo della malattia cardiovascolare (CVD) in presenza di insulino-resistenza è un processo progressivo, caratterizzato da disfunzione endoteliale precoce e infiammazione vascolare, alla formazione di foam cells e al conseguente sviluppo di strie lipidiche. Nel corso degli anni, ciò porta alla formazione di placche aterosclerotiche che, in presenza di un maggiore contenuto infiammatorio, diventano instabili con

conseguente trombosi occlusiva o sub-occlusiva. L'ateroma di pazienti affetti da DM è più ricco di lipidi, mediatori dell'infiammazione e trombi rispetto a quello dei pazienti non affetti da DM<sup>1</sup>.

#### *Disfunzione endoteliale*

L'iperglicemia ed elevate concentrazioni di acidi grassi liberi (FFA) alterano le vie di trasmissione del segnale coinvolte nella fosforilazione della sintasi endoteliale dell'ossido nitrico (eNOS), determinando così la riduzione della produzione di nitrossido (NO) con conseguente disfunzione endoteliale e rimodellamento vascolare (aumento dello spessore intima-media).

#### *Disfunzione dei macrofagi*

L'accumulo di macrofagi nel tessuto adiposo, in particolare nei pazienti con obesità viscerale, rappresenta un processo caratteristico nell'ambito dello stato pro-infiammatorio dell'IR. I macrofagi insulino-resistenti promuovono la formazione di foam cells e strie lipidiche.

#### *Dislipidemia aterogena*

L'insulino-resistenza determina un aumentato afflusso di FFA nel fegato secondario ad una spiccata lipolisi: questo porta ad una maggiore produzione epatica di lipoproteine a bassissima densità (VLDL) per la presenza di una maggiore disponibilità di substrato, ad una riduzione della degradazione dell'apolipoproteina B-100 (ApoB)

e a un aumento “de novo” della lipogenesi. Nel T2DM e nella sindrome metabolica, questi cambiamenti portano ad un profilo lipidico caratterizzato da alti livelli di trigliceridi (TG), bassi livelli di colesterolo lipoproteico ad alta densità (HDL-C), aumento delle lipoproteine residue, della sintesi di apolipoproteina B (ApoB) e delle LDL piccole e dense. Questo sottotipo di LDL gioca un ruolo importante nell’aterogenesi essendo più incline all’ossidazione.

#### *Rischio protrombotico*

Nei pazienti con T2DM, IR e iperglicemia si verifica uno stato protrombotico caratterizzato da un aumento dell’inibitore-1 dell’attivatore del plasminogeno (PAI-1), fattore VII e XII, fibrinogeno e riduzione dei livelli di attivatore del plasminogeno tissutale (tPA) (1). Tra i fattori che contribuiscono all’aumento del rischio di eventi coronarici nel DM, l’iperreattività piastrinica è di grande rilevanza. Un ampio numero di meccanismi contribuisce alla disfunzione piastrinica, influenzando l’adesione e l’attivazione, nonché l’aggregazione e le fasi della trombosi mediata da piastrine<sup>a</sup>.

#### *Ridotti meccanismi rigenerativi*

Nel paziente con T2DM la maggior propensione alla malattia vascolare non è determinata solamente dall’esposizione a fattori di rischio più severi rispetto al paziente non diabetico ma anche dalla presenza di alterati processi di rigenerazione cellulare. La riduzione o la disfunzione delle cellule progenitrici endoteliali (EPC) non consente un’efficace processo riparativo a livello endoteliale predisponendo così ad un aumentato rischio di malattia CV. In questo contesto il diabete mellito è una condizione in cui la riduzione delle EPC circolanti si associa sia con la durata della malattia sia con il grado di compenso glicometabolico (2).

#### *Cardiomiopatia diabetica*

Nei pazienti con T2DM, la ridotta sensibilità all’insulina predispone ad alterazioni miocardiche che coinvolgono struttura e funzione cardiaca e spiega parzialmente l’elevata prevalenza di insufficienza cardiaca in questa popolazione. La cardiomiopatia diabetica è una condizione clinica diagnosticata quando la disfunzione ventricolare si verifica in assenza di aterosclerosi coronarica e ipertensione. I pazienti con cardiomiopatia dilatativa inspiegabile hanno il 75% in più di probabilità di avere DM rispetto ai controlli corrispondenti per età (1).

### **Prevalenza e stima del rischio**

Una meta-analisi di 102 studi prospettici, ha mostrato che il DM conferisce un rischio doppio per malattie cardiovascolari (patologia coronarica, ictus ischemico e morte per cause cardio-vascolari), indipendentemente da altri fattori di rischio. Il rischio di eventi cardiovascolari è maggiore nelle donne e in età più giovane. Il rischio, inoltre, è maggiore nei pazienti con DM di lunga durata e complicanze microvascolari, tra cui malattia renale o proteinuria. L’elevato rischio di malattia coronarica (CAD) inizia a livelli di glucosio al di sotto del punto di cut-off per DM (<7 mmol / L, <126 mg/dl) e aumenta con l’aumentare dei livelli di glucosio (1). In presenza di DM, il sesso femminile non è protettivo contro la CVD prematura, come si verifica nella popolazione generale (tabella 1) (3, 4).

**Tabella 1. Rischio cardiovascolare in pazienti affetti da Diabete Mellito**

Rischio molto alto	Pazienti con DM e CVD stabile o danno di organo target* o tre o più dei maggiori fattori di rischio** o precoce insorgenza di T1DM di lunga durata (>20 anni)
Rischio alto	Pazienti con DM di durata >10 anni senza danno di organo target più un altro fattore di rischio addizionale
Rischio moderato	Pazienti giovani con T1DM ed età inferiore a 35 anni o T2DM ed età inferiore a 50 anni) con durata di DM <10 anni senza altri fattori di rischio

Modificato da 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases

\*proteinuria, insufficienza renale definita come filtrato glomerulare <30mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, ipertrofia ventricolare sinistra, retinopatia.

\*\*Età, ipertensione, dislipidemia, fumo di sigaretta, obesità.

### **Screening e uso di test non invasivi per l’ischemia miocardica nei pazienti diabetici**

#### *Biomarcatori*

Il valore prognostico del peptide natriuretico (NT-proBNP) in una coorte non selezionata di persone con DM (incluso CVD nota) ha mostrato che i pazienti con bassi livelli di NT-proBNP (<125 pg/ml) hanno un’eccellente prognosi a breve termine. La presenza di albuminuria (30-299 mg/

**Tabella 2. Raccomandazioni per l'uso di test di laboratorio, elettrocardiogramma e test di imaging per il rischio cardiovascolare in pazienti asintomatici con diabete**

Raccomandazioni	Classe	Livello di evidenza
La valutazione routinaria di microalbuminuria è indicata per identificare pazienti a rischio di sviluppare insufficienza renale o alto rischio di CVD futura	I	B
Un ECG a riposo è indicato in pazienti con DM con ipertensione o sospetta CVD	I	C
La valutazione mediante ecografia delle placche carotidee o femorali dovrebbe essere considerato un modificatore di rischio nei pazienti con DM	IIa	B
Il CAC score mediante TAC potrebbe essere considerato un modificatore di rischio nella valutazione del rischio cardiovascolare di pz asintomatici con DM mellito a rischio moderato	IIb	B
L'angioTAC coronarica o l'imaging funzionale (scintigrafia miocardica, RMN da stress, ecostress) può essere considerata nei pazienti asintomatici con DM come screening per CVD	IIb	B
L'ABI (indice braccio-gamba) può essere considerato un modificatore del rischio nell'ambito della valutazione del rischio cardiovascolare	IIb	B
L'individuazione di placche aterosclerotiche carotidee da TAC o RMN potrebbe essere considerata un modificatore di rischio in pazienti con DM a rischio cardiovascolare moderato o alto	IIb	B
L'eco TSA per la misura dello spessore intima-media, non è raccomandato come screening per il rischio cardiovascolare	III	A
La valutazione routinaria dei biomarkers non è raccomandata per la stratificazione del rischio cardiovascolare	III	B
Lo sviluppo di uno score di rischio per la popolazione generale non è raccomandato per la valutazione del rischio cardiovascolare nel paziente con DM	III	C

die) è associata ad un aumentato rischio di CVD e malattia renale cronica (CKD) in T1DM e T2DM. Le EPC possono considerarsi un marcatore di rischio CV nel paziente con T2DM. Una loro riduzione si associa ad un aumentato rapporto intima-media carotideo, suggerendo come questi fenotipi cellulari possano essere considerate un biomarcatore precoce di aterosclerosi e della sua progressione (5).

#### *Elettrocardiogramma*

Un ECG a riposo può rilevare un infarto miocardico (IM) silente nel 4% delle persone con DM (6).

La combinazione di ECG da sforzo e una tecnica di imaging fornisce ai pazienti con DM valori diagnostici e prognostici incrementali.

#### *Tecniche di Imaging*

L'ecocardiografia è la prima scelta per valutare le anomalie strutturali e funzionali associate al DM. La risonanza magnetica e le tecniche di caratterizzazione tissutale hanno dimostrato che i pazienti con DM senza CVD presentano una fibrosi miocardica diffusa come meccanismo di disfunzione sistolica e diastolica. Con la

tomografia computerizzata (CT), è possibile eseguire una stima non invasiva del carico aterosclerotico (basato sul punteggio del calcium score (CAC)) e l'identificazione di placche aterosclerotiche che causano una stenosi coronarica significativa (angioTAC coronarica). I pazienti con DM hanno una prevalenza più elevata di calcificazioni delle arterie coronarie rispetto ai soggetti di corrispondenti sesso ed età senza DM. Mentre un punteggio CAC di 0 è associato a prognosi favorevole in soggetti asintomatici con DM, ogni incremento del punteggio CAC (da 1-99 a 100-399 e  $\geq 400$ ) è associato ad un rischio relativo di mortalità del 25-33% più elevato. Lo stress test o la TAC coronarica potrebbero essere effettuati in pazienti asintomatici a rischio molto alto (per esempio con arteriopatia periferica o alto calcium score, proteinuria o insufficienza renale). L'evidenza di placche instabili è un fattore di rischio in assoluto di CVD a prescindere dalla presenza o meno di DM, così come la presenza di insufficienza renale (quest'ultima determina un aumento di mortalità sia in tutti i pazienti). Nella tabella 2 sono riassunte le raccomandazioni delle ultime linee guida ESC (3).

*Sintomi e diagnosi in pazienti diabetici con angina stabile*

La malattia coronarica (CAD) è una delle complicanze più frequenti nei pazienti diabetici: in più della metà dei pazienti con diabete la CAD rappresenta la principale causa di morte. L'infarto del miocardico di solito si verifica in età più giovanile, colpisce aree maggiori di miocardio e si presenta più grave rispetto ai pazienti non diabetici.

La sintomatologia è difficile da definire: a causa della neuropatia diabetica, infatti, potrebbe essere molto attenuata o addirittura assente. In altri casi, invece, ricalca la classica sintomatologia anginosa (7).

Nei pazienti in cui la rivascolarizzazione è futile a causa di comorbidità ed in presenza di una ridotta aspettativa di vita, la diagnosi di coronaropatia può essere eseguita clinicamente e trattata con la sola terapia medica. In pazienti in cui la diagnosi di CAD non è certa, è ragionevole trattare i pazienti con terapia medica massimale e dare indicazione a procedure invasive solo in caso di sintomi ricorrenti (ISCHEMIA trial) (8). I dati in letteratura mostrano che nell'angina stabile non vi sono differenze significative nei pazienti trattati con terapia medica rispetto ai pazienti trattati con rivascolarizzazione (studio BARI 2D, ISCHEMIA) (4-8).

Il diabete mellito conferisce un duplice aumento del rischio di CAD e, di conseguenza, si raccomanda il controllo dei fattori di rischio per prevenzione della CAD cronica (tabella 1). La pressione arteriosa (PA) sistolica nei pazienti con diabete dovrebbe essere  $\leq 130$  mmHg, ma non  $< 120$  mmHg, e la diastolica  $< 80$  mmHg, ma non  $< 70$  mmHg. Il trattamento antipertensivo iniziale dovrebbe consistere in una combinazione di un bloccante del sistema renina angiotensina (RAS) con un calcio antagonista (CCB) o un diuretico tiazidico/tiazidico-simile. L'LDL-C dovrebbe essere ridotto a  $< 1,8$  mmol/L ( $< 70$  mg/dl) o ridotto di  $\geq 50\%$  se i valori di LDL-C basale sono compresi tra 1,8 e 3,5 mmol/L (70 e 135 mg/dl). Secondo le ultime linee guida ESC/EASD nel paziente diabetico ad altissimo rischio il target per LDL-C dovrebbe essere ulteriormente ridotto a 55 mg/dl. Per la maggior parte dei pazienti con CVD e diabete mellito è raccomandato mantenere livelli di emoglobina glicata target (HbA<sub>1c</sub>)  $< 7\%$  ( $< 53$  mmol/l) o  $< 6,5\%$ . I grandi trials di sicurezza cardiovascolare sui nuovi farmaci ipoglicemizzanti come i SGLT2 inhibitors (sodium-glucose co-transporter-2 o SGLT2i) e i GLP-1 receptor agonist (glucagon-like peptide-1 receptor ago-

nists o GLP-1RA), hanno dimostrato una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari.

*Sintomi e diagnosi in pazienti con sindrome coronarica acuta*

Le sindromi coronariche acute (SCA) includono angina instabile, infarto miocardico (IM) senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) ed infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI).

I pazienti con SCA possono presentarsi con sintomi tipici come dolore toracico oppressivo, oppure con sintomi atipici come dispnea, nausea, astenia inspiegabile, o con una combinazione di questi sintomi.

*Pazienti con diabete*

Nei pazienti con T2DM una presentazione atipica dei sintomi può provocare un ritardo nell'inizio del trattamento. Spesso la malattia aterosclerotica è diffusa e le coronarie presentano piccolo calibro. Per tali motivi il paziente diabetico ha un rischio maggiore di morte e di complicanze (incluse ripetute rivascolarizzazioni dopo PCI). Per quanto riguarda la terapia antitrombotica e la strategia di riperfusione, queste sono analoghe rispetto a quelle del paziente non diabetico. È indicata in questi casi una strategia farmacologica più aggressiva preferendo, quando possibile, farmaci antiplastrinici più potenti come il prasugrel o il ticagrelor.

Il controllo dell'iperglicemia deve essere effettuato con la terapia insulinica.

Nella fase acuta e in pazienti critici è ragionevole mantenere una concentrazione della glicemia compresa tra 120 e 180 mg/dl evitando l'ipoglicemia che si associa ad una prognosi peggiore. È importante, inoltre, valutare la funzione renale (almeno per tre giorni dopo l'angiografia) in pazienti in terapia con metformina (o con SGLT2i).

*Gestione delle SCA nei pazienti diabetici*

Nei pazienti diabetici viene suggerita, in corso di SCA, la seguente terapia (4):

- Empagliflozin, canagliflozin e dapagliflozin riducono gli eventi CV nei pazienti con DM e CVD o in quelli a rischio CV molto elevato / elevato.
- Liraglutide, semaglutide e dulaglutide riducono gli eventi CV nei pazienti con DM e CVD o che sono ad alto rischio CV.

Tabella 3

Raccomandazioni in accord con l'estensione della malattia coronarica	CABG	PCI
Malattia coronarica monovasale	Classe e livello di evidenza	Classe e livello di evidenza
senza coinvolgimento del ramo interventricolare anteriore prossimale	IIb C	I C
con coinvolgimento del ramo interventricolare anteriore prossimale	I A	I A
Malattia coronarica bi-vasale	Classe e livello di evidenza	Classe e livello di evidenza
senza coinvolgimento del ramo interventricolare anteriore prossimale	IIb C	I C
con coinvolgimento del ramo interventricolare anteriore prossimale	I B	I C
Malattia coronarica tri-vasale	Classe e livello di evidenza	Classe e livello di evidenza
con malattia a basso grado di complessità (SINTAX Score 0-22)	I A	IIb A
con malattia a grado intermedio o alto di complessità (>22)	I A	III A
Malattia del Tronco Comune	Classe e livello di evidenza	Classe e livello di evidenza
con malattia a basso grado di complessità (SINTAX Score 0-22)	I A	I A
con malattia a grado intermedio di complessità (22-32)	I A	IIa A
con malattia a grado alto di complessità (≥33)	I A	III B

- La prevenzione secondaria intensiva è indicata nei pazienti con DM e CAD.
- I farmaci antiplastrinici sono una pietra miliare della prevenzione CV secondaria.
- Nei pazienti ad alto rischio senza SCA la combinazione di rivaroxaban a basso dosaggio e aspirina può essere utile per la coronaropatia.
- L'aspirina più il ticagrelor a dose ridotta possono essere presi in considerazione oltre i 12 mesi dopo infarto miocardico per una durata complessiva inferiore ai tre anni.
- Nei pazienti con DM e malattia coronarica (CAD) multivasale, anatomia coronarica adatta per rivascolarizzazione e bassa mortalità chirurgica prevista sono elementi che favoriscono l'intervento di bypass aorto-coronarico (CABG) all'angioplastica percutanea (PCI).

Studi angiografici hanno dimostrato che è più probabile che i pazienti con DM abbiano una malattia del tronco comune o una malattia multivasale e che la patologia

coronarica sia più frequentemente diffusa e coinvolga i piccoli vasi. Inoltre, il paziente con DM ha spesso altre comorbidità, come insufficienza renale e malattia cerebrovascolare che influenzano negativamente gli esiti dopo rivascolarizzazione coronarica.

Nell'ambito dello scompenso cardiaco cronico di origine ischemica (LVEF ≤35%), la rivascolarizzazione chirurgica (CABG) migliora la sopravvivenza rispetto alla terapia medica (9). Nelle SCA-NSTEMI, una meta-analisi di nove trials clinici randomizzati (9904 pazienti) (10) ha evidenziato un beneficio simile a 12 mesi in termini di morte, infarto miocardico non fatale o ricovero per SCA confrontando una strategia invasiva precoce rispetto ad una strategia conservativa nei pazienti con e senza DM. Per quanto riguarda la strategia di rivascolarizzazione nella malattia multivasale, alcuni studi clinici randomizzati (FREEDOM, SINTAX) hanno confrontato le due modalità di rivascolarizzazione nei pazienti con DM, nel contesto di CAD multivasale stabile o con stenosi coronariche complesse. Globalmente gli studi non

hanno dimostrato differenze significative in termini di mortalità, infarto miocardico o ictus nei due gruppi mentre le ripetute rivascolarizzazioni sono più frequenti nel gruppo trattato con PCI. Altri dati presenti in letteratura sono a favore della procedura chirurgica in particolare nei pazienti con CAD complessa (SINTAX Score elevato) (3).

In linea di massima i dati a disposizione per la rivascolarizzazione nei pazienti con DM sono più favorevoli all'intervento chirurgico rispetto al PCI. Anche se è necessario sottolineare come una buona parte di questi studi sia stata fatta utilizzando DES di prima generazione. Tra i pazienti con DM nell'EXEL trial (Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization), l'endpoint primario di morte, infarto miocardico o ictus a 3 anni si è verificato nel 21,2% dei pazienti nel braccio PCI e del 19,4% nel braccio CABG (HR 1,04, IC 95% 0,70-1,55). Nelle SCA NSTEMI, sono disponibili dati limitati di confronto tra PCI e CABG.

La modalità di rivascolarizzazione più appropriata nei pazienti con DM e malattia multivasale deve essere discussa dall'heart team, prendendo in considerazione le caratteristiche anatomiche cardiache ed extracardiache individuali, nonché le preferenze del paziente che deve essere ben informato. Complessivamente, l'evidenza attuale indica che in pazienti stabili con anatomia coronarica adatta sia a PCI che a chirurgica con una bassa mortalità prevista, il CABG è superiore alla PCI nel ridurre il rischio composito di morte, infarto miocardico o ictus. Tuttavia, in pazienti diabetici con bassa complessità di anatomia coronarica (punteggio SYNTAX  $\leq 22$ ), PCI ha ottenuto risultati simili a CABG rispetto all'end-point di morte e all'end-point composito di morte, IM o ictus. Pertanto, PCI può rappresentare un'alternativa a CABG nei pazienti con bassa complessità dell'anatomia coronarica, mentre il CABG è raccomandato per anatomia coronarica a complessità medio-alta (punteggio SYNTAX  $> 22$ ).

In tabella 3 le indicazioni delle linee guida ESC 2019 per la scelta della rivascolarizzazione.

### Conclusioni e prospettive future

È interessante notare come alcuni farmaci che sono nati come farmaci antidiabetici si sono rivelati efficaci nel

trattamento di una patologia cardiovascolare quale lo scompenso cardiaco. Recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio EMPEROR-Reduced (11).

Il trattamento con empagliflozin permette di ridurre il rischio di morte cardiovascolare o ospedalizzazioni in pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta ( $\leq 40\%$ ). Questo studio conferma i dati pubblicati del trial VERTIS CV (12) e del DAPA-HF (13). Tutti gli studi portano ulteriori evidenze a supporto dell'impiego degli inibitori di SGLT2 ed aprono grandi prospettive per i pazienti con scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione con o senza diabete mellito di tipo 2.

### Bibliografia

1. Lars Ryde, Peter J. Grant, Stefan D. Anker, Christian Berne, Francesco Cosentino (Italy), Nicolas Danchin, Christi Deaton, Javier Escaned, Hans-Peter Hammes, Heikki Huikuri, Michel Marre, Nikolaus Marx, Linda Mellbin (Sweden), Jan Ostergren (Sweden), Carlo Patrono (Italy), Petar Seferovic (Serbia), Miguel Sousa Uva (Portugal), Marja-Riita Taskinen (Finland), Michal Tendera (Poland), Jaakko Tuomilehto (Finland), Paul Valensi (France), Jose Luis Zamorano (Spain) ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* (2013) 34, 3035-3087.
2. Fadini GP, Spinetti G, Santopaolo M, Madeddu P. Impaired Regeneration Contributes to Poor Outcomes in Diabetic Peripheral Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020 J 40(1):34-44. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312863.
3. Piepoli M, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs R, Løchen ML, Lo Ilgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, H. Bart van der Worp, Ineke van Dis, W. M. Monique Verschuren 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* (2016) 37, 2315-2381.
4. Francesco Cosentino, Peter J. Grant, Victor Aboyans, Clifford J. Bailey, Antonio Ceriello, Victoria Delgado, Massimo Federici, Gerasimos Filippatos, Diederick E. Grobbee, Tina Birgitte Hansen, Heikki V. Huikuri, Isabelle Johansson, Peter Juni, Maddalena Lettino, Nikolaus Marx, Linda G. Mellbin, Carl J. Ostgren, Bianca

- Rocca, Marco Roffi, Naveed Sattar, Petar M. Seferovic, Miguel Sousa-Uva, Paul Valensi, and David C. Wheeler 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* (2020) 41, 255-323.
5. Fadini GP, Mehta A, Dhindsa DS, Bonora BM, Sreejit G, Nagareddy P, Quyyumi AA. Circulating stem cells and cardiovascular outcomes: from basic science to the clinic. *Eur Heart J*. 2019 Dec 31. pii: ehz923. doi: 10.1093/eurheartj/ehz923. [Epub ahead of print]
  6. M Chiariello, C Indolfi, M R Cotecchia, C Sifola, M Romano, M Condorelli Asymptomatic Transient ST Changes During Ambulatory ECG Monitoring in Diabetic Patients *Am. Heart J*, 110 (3), 529-34 Sep 1985 M Chiariello, C Indolfi Silent Myocardial Ischemia in Patients With Diabetes Mellitus *Circulation* 93 (12), 2089-91, 1996 Jun 15.
  7. Juhani Knuuti, William Wijns, Antti Saraste, Davide Capodanno, Emanuele Barbato, Christian Funck-Brentano, Eva Prescott, Robert F. Storey, Christi Deaton, Thomas Cuisset, Stefan Agewall, Kenneth Dickstein, Thor Edvardsen, Javier Escaned, Bernard J. Gersh, Pavel Svitol, Martine Gilard, David Hasdai, Robert Hatala, Felix Mahfoud, Josep Masip, Claudio Muneretto, Marco Valgimigli, Stephan Achenbach, and Jeroen J. Bax 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes *European Heart Journal* (2020) 41, 407-477.
  8. D.J. Maron, J.S. Hochman, H.R. Reynolds, S. Bangalore, S.M. O'Brien, W.E. Boden, B.R. Chaitman, R. Senior, J. López-Sendón, K.P. Alexander, R.D. Lopes, L.J. Shaw, J.S. Berger, J.D. Newman, M.S. Sidhu, S.G. Goodman, W. Ruzyllo, G. Gosselin, A.P. Maggioni, H.D. White, B. Bhargava, J.K. Min, G.B.J. Mancini, D.S. Berman, M.H. Picard, R.Y. Kwong, Z.A. Ali, D.B. Mark, J.A. Spertus, M.N. Krishnan, A. Elghamaz, N. Moorthy, W.A. Hueb, M. Demkow, K. Mavromatis, O. Bockeria, J. Peteiro, T.D. Miller, H. Szwed, R. Doerr, M. Keltai, J.B. Selvanayagam, P.G. Steg, C. Held, S. Kohsaka, S. Mavromichalis, R. Kirby, N.O. Jeffries, F.E. Harrell, Jr., F.W. Rockhold, S. Broderick, T.B. Ferguson, Jr., D.O. Williams, R.A. Harrington, G.W. Stone, and Y. Rosenberg, for the ISCHEMIA Research Group\* "Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease" March 30, 2020, *The N Engl J of Med*; doi: 10.1056/NEJMoa1915922.
  9. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, Michler RE, Bonow RO, Doenst T, Petrie MC, Oh JK, She L, Moore VL, Desvigne-Nickens P, Sopko G, Rouleau JL; STICHES Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2016;374:1511-1520.
  10. O'Donoghue ML, Vaidya A, Afsal R, Alfredsson J, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA, Spacek R, Swahn E, Windhausen F, Sabatine MS. An invasive or conservative strategy in patients with diabetes mellitus and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:106-111.
  11. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
  12. Cannon CP, McGuire DK, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Charbonnel B, Shih WJ, Gallo S, Masiukiewicz U, Golm G, Cosentino F, Laurant B, Terra SG; Design and baseline characteristics of the eValuation of ERtugliflozin efficacy and Safety CardioVascular outcomes trial (VERTIS-CV). VERTIS-CV Investigators. *Am Heart J*. 2018 Dec;206:11-23; doi: 10.1016/j.ahj.2018.08.016.
  13. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, Martinez FA, Bengtsson O, Ponikowski P, Sabatine MS, Sjöstrand M, Solomon SD; DAPA-HF Committees and Investigators. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *Eur J Heart Fail*. 2019 Nov;21(11):1402-1411; doi: 10.1002/ejhf.1548.

## GESTIONE DELL'IPERGLICEMIA IN PAZIENTI DIABETICI CON MALATTIA CARDIOVASCOLARE

Agostino Consoli<sup>1</sup>, Gianfranco Sinagra<sup>2</sup>, Stefania Paolillo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine and Ageing Sciences and CeSI-Met, University D'Annunzio, Chieti, Italy

<sup>2</sup>Cardiovascular Department 'Ospedali Riuniti' and University of Trieste, Trieste, Italy

<sup>3</sup>Department of Advanced Biomedical Sciences, University of Naples Federico II, Naples, Italy

### Farmaci ipoglicemizzanti: efficacia e sicurezza

Un efficace controllo glicemico è di fondamentale importanza per la prevenzione delle complicanze croniche nel paziente affetto da diabete mellito (DM). Un numero sempre crescente di farmaci ipoglicemizzanti è disponibile nella pratica clinica, che differiscono in termini di efficacia e soprattutto di sicurezza in ambito cardiovascolare (CV). Il più recente Consensus Statement dell'American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD)

(1) riporta le seguenti classi di farmaci ipoglicemizzanti: Metformina, Sulfaniluree e Metaglinidi, Pioglitazone, Inibitori di DPP-IV, Inibitori di SGLT2, Agonisti recettoriali di GLP-1 e Analoghi dell'insulina.

La *metformina* è il farmaco ipoglicemizzante orale più comunemente prescritto ed è raccomandata come trattamento di prima linea dall'ADA/EASD, e dall'International Diabetes Federation (2). La Metformina è utilizzata da oltre 50 anni ed il suo profilo di sicurezza è ben studiato e conosciuto (1). È generalmente ben tollerata (meno del 5% dei pazienti deve interrompere il trattamento per intolleranza gastro-intestinale); è controindicata solo nell'insufficienza renale severa e nell'insufficienza respiratoria. La sua efficacia assoluta in termini di riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> dipende soprattutto (come per tutti i farmaci antidiabetici) dai valori di partenza di HbA<sub>1c</sub>. In media, in pazienti diabetici naïve al trattamento farmacologico, la riduzione di HbA<sub>1c</sub> con metformina è compresa tra 0,5 e 0,9% (3).

Il concetto che la metformina rappresenti il trattamento di prima linea nella maggior parte dei pazienti diabetici, è stato recentemente messo in discussione dalle ultime linee guida congiunte della European Society of Cardiology

(ESC) e EASD (4). In questo documento è raccomandato che i pazienti diabetici con nota malattia CV aterosclerotica o a rischio CV alto o molto alto, siano trattati in prima linea con agonisti recettoriali di GLP-1 o inibitori di SGLT2. Nonostante ciò, vi è da sottolineare che l'efficacia della maggior parte degli altri antidiabetici orali è stata testata in aggiunta al trattamento con metformina. Sulla base dei risultati di network metanalisi (5), è possibile stabilire che la riduzione di HbA<sub>1c</sub> è pressoché simile tra i vari antidiabetici orali e si assesta su una riduzione media compresa tra 0,7 e 1,0%, con una maggiore efficacia degli agonisti recettoriali di GLP-1. Vi è da sottolineare, però, che in queste analisi non erano ancora compresi gli inibitori di SGLT2 e la formulazione settimanale di agonisti recettoriali di GLP-1 (che sembrerebbe essere più efficace con una riduzione di HbA<sub>1c</sub> pari a circa 2,5%.

Le *sulfaniluree* sono associate ad un aumento del peso corporeo (sebbene modesto nella maggior parte dei casi) e con un aumentato rischio di ipoglicemia. Il rischio di eventi ipoglicemici è maggiore con glibenclamide e minore con gliclazide, ma tutte le sulfaniluree possono indurre ipoglicemia, anche di severa entità. Studi osservazionali retrospettivi hanno dimostrato una relazione tra uso di sulfaniluree ed aumento del rischio di eventi CV (6-8), ma i dati sono ancora contrastanti su questo specifico argomento, come successivamente discusso.

Il *pioglitazone* non determina ipoglicemia ed il suo utilizzo è associato con un aumento del peso corporeo compreso tra 2 e 4 Kg, con variazioni però favorevoli nella distribuzione del tessuto adiposo. Il pioglitazone colpisce il rimodellamento osseo determinando un rischio aumentato di fratture ossee (9); induce, inoltre, ritenzione di liquidi ed il suo utilizzo è stato associato ad un aumentato rischio di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (SC). In pazienti con nota malattia CV, il pioglitazone riduce il rischio di eventi CV maggiori (major adverse CV events, MACE) ed il suo uso sembra essere associato ad un ridotto rischio di stroke, come successivamente descritto.

Gli *inibitori di DPP-IV* non inducono ipoglicemia o aumento di peso e sembrano essere gli ipoglicemizzanti orali meglio tollerati. Numerosi trials hanno dimostrato la loro sicurezza CV, sebbene sia stato riportato un aumentato rischio di ospedalizzazioni per SC con l'uso di saxagliptin e alogliptin (10,11). Tale effetto non è stato confermato in studi successivi e non è stato riportato per

le altre molecole della stessa classe, come sitagliptin, linagliptin e vidagliptin.

Gli inibitori di SGLT2 non inducono ipoglicemia, il loro utilizzo è stato associato a riduzione del peso corporeo e sono solitamente molto ben tollerati. Una modesta, ma significativa riduzione della pressione arteriosa è comunemente osservata in corso di trattamento con tali farmaci. Il più comune effetto collaterale sono le infezioni genitali micotiche legate alla glicosuria; sono solitamente benigne e rispondono al trattamento topico. Nei pazienti più anziani e fragili è necessario porre attenzione al rischio di deplezione di volume. In termini di rischio CV, gli inibitori SGLT2 non sono solo sicuri, ma il loro uso è associato ad una protezione verso i MACE e soprattutto verso eventi legati allo SC (12).

Gli agonisti recettoriali di GLP-1 non inducono ipoglicemia e sono responsabili di una significativa perdita di peso, particolarmente pronunciata con la più recente formulazione settimanale. Sebbene una formulazione orale sia stata recentemente approvata per uso umano, gli agonisti recettoriali di GLP-1 al momento disponibili sono in formulazione sottocutanea con somministrazione giornaliera o settimanale. Come per gli inibitori SGLT2, gli agonisti recettoriali di GLP-1 sono associati ad una modesta, ma significativa riduzione dei valori di pressione arteriosa. Sono generalmente ben tollerati; gli effetti collaterali più comuni sono nausea e, meno frequentemente, vomito e diarrea. La nausea insorge in circa il 20-25% dei pazienti, ma generalmente scompare nelle prime settimane di trattamento. Relativamente al rischio CV, sebbene siano responsabili di un modesto incremento della frequenza cardiaca, gli agonisti recettoriali di GLP-1 sono sicuri ed il loro uso è associato ad una riduzione dei MACE e, in particolare, degli eventi di natura aterosclerotica (13).

Relativamente all'insulina, è comunemente noto che sia il trattamento più efficace nella riduzione di HbA<sub>1c</sub> e, se adeguatamente titolata, riesce a portare a target la maggior parte dei pazienti diabetici. Nella pratica clinica, però, la titolazione dell'insulina non è sempre semplice, a causa della comparsa di eventi ipoglicemici, incremento di peso e scarsa compliance dei pazienti. Ciò è stato osservato in diversi trials clinici: tutti gli studi in cui l'intensificazione del trattamento ipoglicemizzante era basato su insulina basale in confronto ad intensificazione con agonisti recettoriali di GLP-1, hanno fallito nel

dimostrare una superiorità dell'insulina (14, 15). Pazienti trattati con agonisti recettoriali di GLP-1 ottengono una simile riduzione di HbA<sub>1c</sub> rispetto a pazienti trattati con insulina, con meno eventi ipoglicemici e minor incremento del peso corporeo.

### Farmaci ipoglicemizzanti: dati sul rischio cardiovascolare

Un gran numero di dati esiste sulla sicurezza CV dei farmaci, soprattutto per gli inibitori DPP-IV, gli inibitori SGLT2 e gli agonisti recettoriali di GLP-1. Ciò in quanto, dal 2008 e 2012, la Food and Drug Administration (FDA) e l'European Medicines Agency (EMA), rispettivamente, hanno richiesto la necessità di CV outcome trials (CVOTs) per i nuovi farmaci ipoglicemizzanti per testarne la sicurezza CV prima dell'autorizzazione in commercio.

L'unico studio che ha dimostrato un effetto della metformina sugli outcome relati al diabete, compreso l'infarto miocardico, è il trial UKPDS 34 (16). Questo studio, però, è stato effettuato solo in pazienti obesi e i dati dei pazienti trattati con metformina erano confrontati con pazienti in trattamento con sulfaniluree o insulina. Quindi, sebbene la metformina sia ritenuta sicura in termini di rischio CV, vi sono poche evidenze a riguardo. Relativamente alle sulfaniluree, diversi studi osservazionali, perlopiù retrospettivi, hanno suscitato dubbi in merito alla loro sicurezza CV. Un'analisi effettuata su 127.555 pazienti del Nationwide OsMed Health-DB Database ha dimostrato che l'uso di inibitori DPP-IV è associato ad un ridotto rischio di ospedalizzazioni per SC rispetto all'uso di sulfaniluree (6). Risultati simili sono stati ottenuti da Mogensen et al. in un'analisi del registro danese, che ha dimostrato un più basso rischio di mortalità CV e mortalità totale in pazienti esposti a terapia con incretine + metformina in confronto a pazienti trattati con metformina + sulfaniluree (7). Quindi sembrerebbe che il trattamento con sulfaniluree esponga ad un maggior rischio di eventi CV rispetto ai più nuovi farmaci ipoglicemizzanti. Relativamente ai dati di studi randomizzati, Bain et al. hanno recentemente condotto una metanalisi bayesiana di 82 trials randomizzati, riportando un aumentato rischio di mortalità per tutte le cause e mortalità CV per le sulfaniluree rispetto a tutti gli altri trattamenti considerati (8). Sulla base dei dati disponibili, non vi è ancora una associazione certa tra rischio di mortalità globale e CV in pazienti

trattati con sulfaniluree, ma sembra comunque che tali farmaci non abbiano alcun effetto protettivo nei confronti del rischio di eventi CV.

La relazione tra rischio CV e uso di *pioglitazione* è stata analizzata nel primo CVOT condotto con un farmaco ipoglicemizzante (17). Il trattamento con pioglitazione in pazienti diabetici con nota malattia CV, è risultato responsabile di una riduzione del 16% del rischio di un endpoint composito comprendente mortalità per tutte le cause, infarto miocardico e stroke non fatali. Tale trattamento era però associato ad un 41% di rischio di SC, nonostante la mortalità per SC non fosse differente tra pioglitazione e placebo. Quindi i tiazolidinedioni non sono raccomandati nel paziente con SC (4). In un recente studio effettuato su pazienti non diabetici, ma insulino-resistenti e con un recente evento ischemico cerebrale, il pioglitazione ha dimostrato una riduzione del rischio di stroke ricorrente pari al 24% (18).

I CVOTs effettuati con gli *inibitori di DPP-IV* hanno stabilito la sicurezza CV di tali farmaci. In tutti i trials, gli inibitori di DPP-IV sono risultati non-inferiori al placebo sul rischio di MACE (19); nessun farmaco è risultato, però, superiore al placebo in tale ambito. Gli inibitori di DPP-IV non forniscono altresì alcuna protezione in termini di ospedalizzazioni per SC. Invero, per saxagliptin e alogliptin è stato osservato un maggior rischio di ospedalizzazioni per SC rispetto al placebo (10,11). Tale segnale non è stato osservato sitagliptin e linagliptin, assolutamente neutrali in termini di eventi CV. Le linee guida ESC/EASD non raccomandano l'uso di saxagliptin in pazienti diabetici ad elevato rischio di SC (4).

I CVOTs effettuati con gli *inibitori di SGLT2* non solo hanno stabilito la sicurezza CV di questi farmaci, ma ne hanno dimostrato un effetto protettivo in termini di eventi CV (12). Gli inibitori di SGLT2 sono responsabili di una riduzione dei circa il 10-12% del rischio di MACE. Tale effetto è significativo in pazienti diabetici con pregressa malattia CV e meno pronunciato in pazienti senza pregressi eventi CV. In tutti i CVOTs condotti con inibitori di SGLT2, è stata riportata una significativa e marcata riduzione del rischio di ospedalizzazioni per SC, superiore al 30% e indipendente dalla presenza di SC al basale. Inoltre, in pazienti affetti da SC con ridotta frazione d'eiezione, il rischio di peggioramento dello SC o morte CV è risultato più basso in trattamento con dapagliflozin rispetto a placebo, indipendentemente dalla presenza

di DM (20). Gli inibitori di SGLT2 rallentano il declino della funzione renale ed hanno un impatto positivo su differenti outcome renali, indipendente dallo stato della funzione renale al basale e dalla presenza/assenza di pregressa malattia CV (12).

Come per gli inibitori di SGLT2, i CVOTs effettuati con gli *agonisti recettoriali di GLP-1* hanno stabilito la sicurezza CV di tali farmaci, e ne hanno dimostrato la protezione in termini di eventi CV, in particolare di eventi aterosclerotici. Metanalisi condotte sui dati degli agonisti recettoriali di GLP-1 hanno riportato una riduzione media di circa il 12% del rischio di MACE, con una riduzione della mortalità totale dell'11%, della mortalità CV pari al 12%, e del rischio di stroke del 16% (13). Questi effetti sono stati chiaramente dimostrati per liraglutide, semaglutide, dulaglutide e albiglutide. Meno consistenti sono i dati ottenuti con la somministrazione settimanale di exenatide, con un trend verso una riduzione di eventi CV anche per questa molecola (21). D'altro canto, nel trial condotto con lixisenatide, non sono stati osservati effetti protettivi in ambito CV (22). Le ragioni di tali differenze tra i vari farmaci non sono ancora del tutto chiare. Differenze nel disegno degli studi e nelle popolazioni arruolate sono state prese in considerazione, ma la differente farmacocinetica delle varie molecole potrebbe giocare un ruolo di primo piano in tale contesto. Gli effetti protettivi degli agonisti recettoriali di GLP-1 sono stati chiaramente dimostrati in pazienti con nota malattia CV, ma in alcuni trials una popolazione non esigua di pazienti senza storia di pregressi eventi CV è stata arruolata, permettendo di verificare tale effetto protettivo anche in pazienti in prevenzione primaria (13). In nessuno degli studi a riguardo, è stato osservato un effetto sulle ospedalizzazioni per SC.

### **Farmaci ipoglicemizzanti da utilizzare in pazienti con malattia CV**

Sulla base di quanto riportato in precedenza, i seguenti suggerimenti possono essere proposti per la gestione del trattamento ipoglicemizzante in pazienti diabetici con malattia CV.

L'uso della *metformina* è sicuro in pazienti con nota malattia CV, ma ci sono evidenze limitate su un potenziale effetto protettivo del farmaco in termini di eventi CV. Il farmaco va usato con cautela in pazienti con alterata funzione renale e non deve essere utilizzato in pazienti

con eGFR <30 ml/min/1.70 m<sup>2</sup> per il potenziale rischio di acidosi lattica (1). Secondo quanto raccomandato dalle linee guida ESC/EASD (4), in pazienti con malattia CV o a rischio CV alto o molto alto già in trattamento con metformina, quest'ultima NON DOVREBBE essere utilizzata in monoterapia, dal momento che inibitori di SGLT2 o/e agonisti recettoriali di GLP- DEVONO FAR PARTE della strategia di trattamento di tali pazienti al fine di ridurre il rischio di eventi CV. In pazienti naïve al trattamento antidiabetico con le caratteristiche CV già riportate, un inibitore di SGLT2 o/e un agonista recettoriale di GLP-1 dovrebbe essere preferito come trattamento di prima linea, a cui aggiungere successivamente la metformina in caso di mancato raggiungimento del target di HbA<sub>1c</sub>.

Le *sulfaniluree* NON DOVREBERO essere utilizzate in pazienti con nota malattia CV. Sebbene non sia ancora chiaro il ruolo di tali farmaci in termini di sicurezza CV, le sulfaniluree inducono ipoglicemia ed i pazienti cardiopatici sono proprio coloro in cui gli eventi ipoglicemici devono essere evitati quanto più possibile. D'altro canto, al momento, non vi sono studi che abbiano dimostrato un effetto protettivo delle sulfaniluree sugli eventi CV.

Il *pioglitazone* potrebbe essere usato in pazienti con pregressa malattia CV. Il suo uso è associato ad una significativa riduzione del rischio CV. Nonostante ciò, il pioglitazone induce ritenzione di liquidi e può aumentare il rischio di ospedalizzazione per SC. Pertanto, i tiazolidinedioni non sono raccomandati nel paziente con SC. L'uso di pioglitazone in tali pazienti dovrebbe essere sempre associato ad un inibitore di SGLT2 o ad un agonista recettoriale di GLP-1.

Gli *inibitori di DPP-IV* possono essere utilizzati nel paziente con anamnesi cardiologica positiva. Trovano spazio soprattutto nei pazienti anziani, in quanto ottimamente tollerati e sicuri. Tali farmaci non hanno, però, alcun effetto sulla ricorrenza di eventi CV o sul rischio di eventi legati allo SC. Gli inibitori di DPP-IV dovrebbero essere usati in associazione ad un inibitore di SGLT2, visto il mancato razionale di un loro utilizzo in associazione agli agonisti recettoriali di GLP-1.

Gli *inibitori di SGLT2* sono una delle due classi DI SCELTA in pazienti con pregressa malattia CV. Le più recenti linee guida e consensus statements (1, 4) raccomandano che un paziente diabetico con anamnesi CV positiva DEVE ESSERE TRATTATO con inibitori di SGLT2 o agonisti re-

cettoriali di GLP-1. In pazienti con nota diagnosi di SC o a rischio per SC, il trattamento con inibitori di SGLT2 deve essere considerato come trattamento di prima scelta. Similmente, tali farmaci dovrebbero essere presi in considerazione in pazienti con iniziale alterazione della funzione renale.

Gli *agonisti recettoriali di GLP-1* sono l'altra classe di farmaci DI SCELTA nel paziente diabetico con malattia CV. Dal momento che il loro effetto di protezione CV sembra esplicarsi anche in pazienti ad alto rischio CV in assenza di pregressi eventi, l'utilizzo di tali farmaci può essere considerato in tutti i pazienti diabetici ad alto rischio di eventi CV. Le più recenti linee guida (1, 4) raccomandano che pazienti diabetici con malattia CV DEVONO ESSERE TRATTATI con agonisti recettoriali di GLP-1 (inibitori di SGLT2).

Sebbene esista un'ampia evidenza che gli agonisti recettoriali di GLP-1 siano non-inferiori all'insulina basale nella riduzione di HbA<sub>1c</sub> and e nella proporzione di pazienti che riesce a raggiungerne il target, in un certo numero di pazienti diabetici il trattamento con insulina si rende necessario per il raggiungimento di un adeguato controllo glicemico. Il trattamento con analoghi dell'insulina non determina un aumento del rischio CV. Nonostante ciò, dato il ruolo protettivo di inibitori di SGLT2 e agonisti recettoriali di GLP-1, l'introduzione di una di queste due classi di farmaci (scelta in base alle caratteristiche dei pazienti) si rende necessaria in combinazione all'insulina in pazienti diabetici con nota malattia CV.

In conclusione, in pazienti diabetici con pregressi eventi CV:

- è di fondamentale importanza il raggiungimento di un ottimale controllo glicemico, evitando eventi ipoglicemici;
- è necessario includere nella strategia di trattamento antidiabetico farmaci con effetto protettivo sul sistema CV, quali un inibitore di SGLT2 o un agonista recettoriale di GLP-1;
- gli agonisti recettoriali di GLP-1 sembrano più potenti degli inibitori di SGLT2 nella riduzione di HbA<sub>1c</sub> e del peso corporeo, perciò dovrebbero essere preferiti nei pazienti con scarso controllo glicemico o necessità di perdere peso. Non sono i farmaci di scelta nei pazienti a rischio di SC;

- gli inibitori di GLT2 hanno un effetto protettivo sull'occorrenza di MACE, riducono in modo significativo gli outcome legati allo SC e sono associati ad un più lento declino della funzione renale. Pertanto, dovrebbero essere preferiti nei pazienti a rischio di SC, in pazienti con diagnosi di SC già nota e/o nei pazienti con alterata funzione renale;
- L'uso in associazione di agonisti recettoriali di GLP-1 ed inibitori di SGLT2 è già approvato. Non vi sono, però, al momento studi che abbiano esplorato l'effetto sugli outcome CV di tale associazione. Dal momento che i meccanismi di protezione CV sembrano essere differenti, la combinazione di tali farmaci potrebbe amplificarne il beneficio.

## Bibliografia

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care* 2020;43(suppl 1):S1-S212.
2. International Diabetes Federation. Recommendations For Managing Type 2 Diabetes In Primary Care, 2017.
3. Maruthur NM, Tseng E, Hutless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;164:740-751.
4. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes, and Cardiovascular Diseases Developed in Collaboration With the EASD. *Eur Heart J* 2020;41(2):255-323.
5. Liu SC, Tu YK, Chien MN, et al. Effect of Antidiabetic Agents Added to Metformin on Glycaemic Control, Hypoglycaemia and Weight Change in Patients With Type 2 Diabetes: A Network Meta-Analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012 Sep;14:810-20.
6. Fadini GP, Avogaro A, Degli Esposti L, et al. Risk of Hospitalization for Heart Failure in Patients With Type 2 Diabetes Newly Treated With DPP-4 Inhibitors or Other Oral Glucose-Lowering Medications: A Retrospective Registry Study on 127,555 Patients From the Nationwide OsMed Health-DB Database. *Eur Heart J* 2015 Sep 21;36(36):2454-62.
7. Mogensen UM, Andersson C, Fosbøl EL, et al. Cardiovascular safety of combination therapies with incretin-based drugs and metformin compared with a combination of metformin and sulphonylurea in type 2 diabetes mellitus--a retrospective nationwide study. *Diabetes Obes Metab* 2014 Oct;16:1001-8.
8. Bain S, Druyts E, Balijepalli C, et al. Cardiovascular Events and All-Cause Mortality Associated With Sulphonylureas Compared With Other Antihyperglycaemic Drugs: A Bayesian Meta-Analysis of Survival Data. *Diabetes Obes Metab* 2017 Mar;19:329-335.
9. Viscoli GM, Inzucchi SE, Young LH, et al. Pioglitazone and Risk for Bone Fracture: Safety Data From a Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(3):914-922.
10. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation* 2015;132:e198.
11. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. 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;385:2067-2076.
12. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz P, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393:31-39.
13. Marsico F, Paolillo S, Gargiulo P. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on major cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without established cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2020 Feb 20;ehaa082. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa082.
14. Raccach D, Lin J, Wang E, et al. Once-daily prandial lixisenatide versus once-daily rapid-acting insulin in patients with type 2 diabetes mellitus insufficiently controlled with basal insulin: analysis of data from five randomized, controlled trials. *J Diabetes Complications*. 2014;28:40-44.
15. Giorgino F, Bonadonna RC, Gentile S, Vettor R, Pozzilli P. Treatment intensification in patients with inadequate glycemic control on basal insulin: rationale and clinical evidence for the use of short-acting and other glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32:497-511.
16. UKPDS Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in over-

- weight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *The Lancet* 1998;352:854-865.
17. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2005;366:1279-89.
  18. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016;374:1321-31.
  19. Mannucci E, Mosenzon O, Avogaro A. Analyses of Results From Cardiovascular Safety Trials With DPP-4 Inhibitors: Cardiovascular Outcomes, Predefined Safety Outcomes, and Pooled Analysis and Meta-analysis. *Diabetes Care* 2016; 39(Supplement 2):S196-S204.
  20. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
  21. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al; EXSCEL Study Group. Effects of onse-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228-1239.
  22. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-2257.

## TRATTAMENTO DELLA DISLIPIDEMIA NEI PAZIENTI DIABETICI CON MALATTIE CARDIOVASCOLARI

**Francesco Barillà<sup>1</sup>, Francesco Purrello<sup>2</sup>, Roberto Scicali<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Department of Cardiovascular, Respiratory, Nephrologic, Anesthesiologic and Geriatric Sciences, "Sapienza" University of Rome, Italy*

<sup>2</sup>*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania*

### Colesterolo LDL: quali sono i livelli ottimali?

Il diabete mellito è uno dei più importanti fattori patogenetici per lo sviluppo di malattie cardiovascolari (CV). Nei pazienti diabetici sono frequenti le alterazioni del metabolismo lipidico con aumento dei livelli di colesterolo totale, LDL e trigliceridi e con riduzione dei livelli di lipoproteine ad alta densità (HDL). In particolare, nel diabetico prevalgono le dislipidemie secondarie agli effetti dell'insulino-resistenza sulla lipolisi, con aumento degli acidi grassi liberi e di VLDL. I diabetici sono frequentemente esposti all'aumento circolante di grandi particelle VLDL e di chilomicroni, che generano delle particelle remnants (LDL piccole e dense, particelle ricche di trigliceridi e di dense HDL): tali caratteristiche le rendono altamente aterogene.

Studi epidemiologici, genetici e clinici hanno dimostrato che le LDL sono il fattore eziopatogenetico responsabile dello sviluppo della malattia. In particolare, le LDL ossidate (ox-LDL) sono quelle che più facilmente penetrano nella parete arteriosa e scatenano i processi aterosclerotici. Un dato rilevante è che sia i soggetti diabetici che i prediabetici hanno concentrazioni di ox-LDL più alte rispetto ai soggetti normoglicemici. Le concentrazioni plasmatiche di LDL dipendono sia dalla quantità di colesterolo introdotto con gli alimenti o sintetizzato dal fegato, che dalla capacità del fegato di catabolizzare le LDL circolanti.

Le prime raccomandazioni ad abbassare i livelli di LDL per ridurre il rischio CV risalgono agli inizi degli anni 2000 con gli studi ATP del National Cholesterol Education Program (NCEP) sponsorizzati dal National Heart, Lung and Blood Institute (1). Questi hanno dimostrato una relazione lineare tra bassi livelli di LDL e la riduzione del rischio di eventi CV. Tuttavia, un altro dato importante derivante da osservazioni fatte sui neonati, evidenziava che questi hanno livelli fisiologici di LDL tra 20 e 40 mg/

dL ed una bassissima probabilità di sviluppare aterosclerosi. Pertanto, già all'epoca venivano raccomandati in prevenzione secondaria, valori target di LDL  $\leq 100$  mg/dL o ancor meglio di  $\leq 70$  mg/dL, se il rischio di eventi CV era molto alto.

Il trial CTT (*Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration*) (2), ha definitivamente dimostrato che nei pazienti con storia di malattia CV la riduzione di 1 mmol/L di LDL comportava una riduzione del 23% del rischio di eventi coronarici ed una riduzione del 21% di eventi CV, a cinque anni. Sulla base di queste evidenze le linee guida europee dell'ESC del 2011 e del 2016 raccomandavano (classe I/B), nei pazienti ad alto rischio CV (compresi i diabetici con storia di malattia CV), dei valori target di LDL  $< 70$  mg/dL (1,8 mmol/L) o una riduzione del 50% del valore basale, qualora il valore di LDL sia compreso tra 70 a 135 mg/dL.

È stato lo studio IMPROVE-IT (3) a dimostrare per la prima volta, in questo setting di pazienti, che la riduzione delle LDL al di sotto dei valori considerati già ottimali ( $< 70$  mg/dL), comportava una maggiore riduzione dell'endpoint primario (mortalità CV, IM, stroke e necessità di rivascolarizzazione miocardica;  $p=0.016$ ), dopo 7 anni di follow-up. I pazienti trattati con sinvastatina-ezetimibe avevano raggiunto un livello di LDL di 53,2 mg/dL, rispetto a valori di 69,9 mg/dL nei soggetti con la sola statina ( $p<0.001$ ). Questo studio ha rafforzato l'importanza di ridurre significativamente il colesterolo LDL per ridurre al meglio il rischio CV, rilanciando in questo ambito lo slogan "the lower the better".

Gli studi FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk) e ODYSSEY Outcome (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab) (4, 5) hanno valutato l'efficacia degli anticorpi monoclonali anti-PCSK9 sulla riduzione sia dei livelli di LDL che degli eventi CV, in pazienti ad altissimo rischio CV, con risultati ancora più convincenti di quelli ottenuti dallo studio IMPROVE-IT. Questi studi hanno dimostrato che gli inibitori dei recettori PCSK9, consentono di raggiungere valori target di LDL  $< 50$  mg/dL, difficilmente raggiungibili con le alte dosi di statine o con l'associazione statine-ezetimibe e questo comporta un beneficio aggiuntivo sulla riduzione degli eventi CV.

Alla luce dei risultati di questi tre trials (3-5) la Task Force europea ha raccomandato di abbassare ulteriormente

il target di LDL nei pazienti ad altissimo rischio CV, in modo da raggiungere valori  $< 55$  mg/dL ( $< 1,4$  mmol/L), o una riduzione  $> 50\%$  dei valori basali se i pazienti non erano in trattamento. Molti dei pazienti con diabete tipo 2 ricadono in questa definizione. Target di LDL ancora più bassi ( $< 40$  mg/dL,  $< 1$  mmol/L) sono raccomandati nei pazienti con storia di SCA che sviluppano un secondo evento entro i due anni di follow-up.

### **Colesterolo LDL: con quale farmaco trattare?**

Pur essendo il trattamento farmacologico dell'ipercolesterolemia nel diabetico con malattia CV, una scelta terapeutica ineluttabile, va sottolineato che questo deve essere sempre on top alle strategie atte a modificare lo stile di vita, al fine di ridurre il rischio CV globale.

Le statine rappresentano tuttora il cardine della terapia ipolipemizzante nel diabetico in prevenzione primaria o secondaria, in quanto spesso consentono, specie quelle ad alta intensità associate all'ezetimibe, di ridurre i livelli di LDL e di raggiungere il target terapeutico prefissato. Nei trials clinici condotti sui pazienti diabetici, le statine hanno dimostrato di ridurre significativamente il burden di rischio CV e migliorare la prognosi. Inoltre, è stato dimostrato che le statine riducono l'incidenza a 5 anni di eventi CV maggiori, con una riduzione del rischio del 23% per ogni 1 mmol/L di riduzione di LDL, indipendentemente dal livello basale di LDL (6). Le evidenze della letteratura dimostrano che nel paziente a rischio CV molto alto, specie se diabetico, sono da preferire le statine ad alta intensità per la maggiore efficacia sia sulla riduzione delle LDL, che sulla riduzione del rischio di CV. Infatti, atorvastatina e rosuvastatina consentono una riduzione del 50% delle LDL rispetto al 30% che si può ottenere con una statina a moderata intensità.

L'aggiunta di ezetimibe (farmaco che inibisce l'assorbimento intestinale del colesterolo mediante il blocco della proteina Niemann-Pick C1-Like 1), consente una riduzione ulteriore del 24% dei livelli di LDL con un beneficio aggiuntivo sulla riduzione del rischio di eventi CV. Lo studio IMPROVE-IT (3) ha dimostrato che nei pazienti diabetici, che basalmente hanno un tasso di eventi CV maggiori rispetto ai non diabetici (46% vs 31%), la terapia di combinazione con ezetimibe ha ridotto il rischio relativo del 15% e assoluto del 5,5%. Tale beneficio era più spiccato nel paziente diabetico che nei soggetti normoglicemici; possibili spiegazioni di tale effetto sono l'ini-

bizione piastrinica dovuta ad ezetimibe (l'attività aggregante piastrinica è incrementata nei soggetti diabetici), una riduzione del rapporto campesterolo-colesterolo (incrementato nel soggetto diabetico) o una riduzione dello stress ossidativo (incrementato nel soggetto diabetico) (10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950). Va sottolineato che l'associazione statine-ezetimibe, poiché consente di raggiungere più facilmente il target di LDL, è divenuta il trattamento di scelta in questo setting di pazienti e sta diventando un trattamento quasi elettivo, anche nei pazienti con SCA.

Particolare attenzione va riservata ai pazienti di età  $\geq 85$  anni. In questi, le linee guida raccomandano di essere cauti nell'utilizzo di alte dosi di statine specie se ad alta intensità. Il trattamento intensivo potrebbe non migliorare l'aspettativa di vita ed aumentare il rischio di effetti avversi.

L'American Diabetes Association (6) raccomanda di valutare nei pazienti diabetici, in trattamento ipolipemizzante, il profilo lipidico iniziale, dopo 4-12 settimane dal trattamento e annualmente, per valutare la risposta alla terapia, l'aderenza ed eventuali modifiche da apportare alla terapia. Infatti, qualora il trattamento con statine a lungo termine è mal tollerato o qualora i livelli di LDL dovessero essere non ottimali, è fortemente raccomandato l'uso degli anticorpi monoclonali evolocumab o alirocumab.

Questi farmaci inibiscono la proteina PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9) che svolge un ruolo importante nel metabolismo lipidico e nel ciclo cellulare dei recettori per LDL (LDLR). Questi ultimi possono essere internalizzati all'interno della cellula legati o meno a PCSK9.

I complessi che contengono anche PCSK9 vengono degradati a livello intracellulare, in particolare a livello lisosomiale. I complessi che non contengono PCSK9 rilasciano il contenuto di LDL dentro la cellula, ma riciclano il recettore che si dirige sulla superficie cellulare pronto per un nuovo trasporto. La scoperta e l'immissione in commercio di questi farmaci è stata una novità di estrema importanza per il trattamento delle dislipidemie, in quanto hanno un effetto ipocolesterolemizzante maggiore delle statine, pur riconoscendo che tuttora l'impatto economico è rilevante. Gli studi clinici randomizzati (4-5) di efficacia e sicurezza hanno dimostrato che sia l'evolocumab, al dosaggio di 140 mg due volte al mese per via sot-

tocutanea, che l'alirocumab, ai dosaggi di 75 mg o 150 mg due volte al mese per 12 settimane, sono stati efficaci nel ridurre i livelli di LDL di circa il 60% del valore di base nei pazienti a rischio CV molto elevato compresi i pazienti diabetici. Gli inibitori dei PCSK9 sono inoltre efficaci anche nel ridurre i livelli di trigliceridi e nell'aumentare i livelli di HDL e di ApoA-I. Un dato ancor più interessante è che alirocumab ed evolocumab, a differenza delle statine, sono in grado di ridurre del 30-40% i livelli plasmatici di Lp(a). Questo effetto potrebbe spiegare la ulteriore riduzione degli eventi CV ottenuta con questi farmaci in quella fascia di pazienti con rischio cardiovascolare residuo, che hanno dei valori target di LDL già ottimali ( $< 70$  mg/dL). Anche i dati sulla sicurezza di questi farmaci sono stati eccellenti, essendo stato scongiurato il rischio di demenza secondario ad accumulo cerebrale di sostanza amiloide.

L'effetto degli inibitori dei PCSK9 è potenziato dall'associazione con statine e/o ezetimibe, con una efficacia sulla riduzione dei livelli di LDL, che può andare dal 75 all'85%. Le statine, se da un lato riducono i livelli di LDL, dall'altro aumentano l'espressione sugli epatociti dei recettori PCSK9 i quali vengono antagonizzati mediante la loro degradazione, da evolocumab ed alirocumab.

Gli effetti sugli outcome CV di questi farmaci, sono stati analizzati nei trials FOURIER(4) e nell'ODYSSEY Outcome (5). Nel FOURIER 27.564 pazienti (di cui il 40% con diabete), con storia di malattia CV e un fattore rischio CV aggiuntivo, trattati con statine alla massima dose tollerata e con valori di LDL  $\geq 70$  mg/dL (non HDL-C  $> 100$  mg/dL), sono stati randomizzati al trattamento con evolocumab o placebo. I pazienti trattati con evolocumab hanno avuto una riduzione di LDL del 59% (con una mediana di riduzione da 92 mg/dL a 30 mg/dL), rispetto al gruppo placebo. Nei 2,2 anni di follow-up evolocumab ha ridotto l'endpoint composito di morte CV, IM e stroke del 20% ed il rischio relativo del 15%, con risultati simili nei pazienti con e senza malattia diabetica. Tuttavia, essendo il rischio basale più alto nei pazienti diabetici, la riduzione assoluta del rischio è stata maggiore nei diabetici che nei non diabetici (2,7% a 3 anni).

Nello studio ODYSSEY Outcome 18.924 pazienti con recente infarto miocardico acuto o angina instabile, in trattamento con statine e livelli di LDL  $\geq 70$  mg/dL (colesterolo non-HDL  $> 100$  mg/dL e livelli di ApoB  $> 80$  mg/dL), sono stati randomizzati al trattamento con alirocumab

o placebo, con un follow-up medio di 2,8 anni. Il gruppo di pazienti trattati con alirocumab ha avuto una riduzione dei livelli di LDL da 92 a 48 mg/dL, con una riduzione del rischio relativo composito di morte per CHD, IM non fatale, ictus ischemico o angina instabile del 15% (HR di 0.85%). Entrambi gli studi hanno dimostrato una riduzione della mortalità per tutte le cause, ma non una riduzione significativa della mortalità CV. È probabile che il periodo di osservazione non sia stato sufficientemente lungo per una più accurata valutazione sull'efficacia dei due farmaci su questo endpoint.

### Trattamento della ipertrigliceridemia

Le modifiche dello stile di vita ed il controllo del peso rappresentano la prima importante opzione terapeutica per il trattamento della ipertrigliceridemia. L'esercizio fisico aerobico ed una dieta priva di grassi saturi, alcool e zuccheri semplici, sono una delle prime misure raccomandate per ridurre i livelli di trigliceridi ed aumentare i livelli di HDL.

Diverse opzioni terapeutiche come i fibrati e gli omega 3 sono disponibili per il trattamento dell'ipertrigliceridemia. Per quanto riguarda i fibrati, dovrebbero essere presi in considerazione nei pazienti con bassi livelli di HDL ed elevati livelli di trigliceridi. Tuttavia, i benefici clinici ottenuti dal trattamento con fibrati degli alti livelli di trigliceridi, sono ancora oggetto di dibattito. Nei pazienti con diabete tipo 2 e valori di trigliceridi <200 mg/dL, il FIELD trial (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) (7) ha dimostrato che il fenofibrato in associazione alla statine, riduce di oltre il 25% gli eventi CV (IM non fatale), senza alcuna efficacia sulla mortalità totale CV e coronarica. Tuttavia, dati recenti hanno mostrato come una variante genetica comune su PPAR alfa può influenzare l'effetto cardiovascolare dei fenofibrati e potrebbe individuare quei soggetti diabetici che trarrebbero un maggior beneficio con tale terapia. Il pemafibrato, agonista selettivo del recettore alfa attivato dei proliferatori dei perossisomi (PPAR $\alpha$ ), ha dimostrato di migliorare la disfunzione del metabolismo glicidico e lipidico, di ridurre lo stato infiammatorio e di avere protettivi sull'aterosclerosi. Nei pazienti con diabete tipo 2 e ipertrigliceridemia il trattamento con pemafibrato per 24 settimane ha ridotto i livelli sierici di trigliceridi a digiuno del 45%. Questo farmaco oltre ad avere un'ottima tollerabilità, è stato efficace nell'au-

mentare i livelli di HDL e ApoA-I, con un miglioramento del profilo lipoproteico a favore di sottoclassi lipoproteiche meno aterogene. Pertanto, gli agonisti del recettore PPAR $\alpha$  sono raccomandati dalle linee guida nel trattamento della ipertrigliceridemia del paziente diabetico associati o non alle statine (8).

Per quanto riguarda gli omega 3, i dati della letteratura sulla loro efficacia nella riduzione degli eventi CV sono tuttora contrastanti. Il trial randomizzato REDUCE IT (9) ha valutato l'effetto di icosapent ethyl 2 g due volte al giorno sugli eventi CV in 8.179 pazienti ad alto rischio, più di metà diabetici, già in terapia ipolipemizzante con statine, per un follow-up medio di 4.9 anni. Lo studio ha dimostrato una riduzione di circa il 20% dei livelli di TG nel gruppo trattato con icosapent ethyl rispetto a placebo; inoltre, il gruppo trattato con tali farmaci ha ottenuto una riduzione significativa del 25% dell'endpoint composito ed una riduzione del rischio assoluto del 4.8%. Nel gruppo in trattamento c'è stato un aumento dell'1% delle ospedalizzazioni per flutter o fibrillazione atriale. Comunque sia, anche gli acidi grassi omega-3 (icosapent etile) al dosaggio di 4 gr/die sono raccomandati dalle linee guida per il trattamento dell'ipertrigliceridemia nei pazienti diabetici, siano essi in terapia ipolipemizzante o non con statine.

### Bibliografia

1. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002; 360 (9326): 7-22.
2. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalan N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a metaanalysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681
3. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalan R, Spinar J, Park JG, White JA, Bohula EA, Braunwald E; IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved reduction of outcomes Vytorin

- Efficacy international trial. *Circulation* 2018; 137:1571-1582.
4. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-1722.
  5. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-2107
  6. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41:S86-S104
  7. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesaniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-1861.
  8. John B. Buse, Deborah J. Wexler, Apostolos Tsapas, Peter Rossing, Geltrude Mingrone, Chantal Mathieu, David A. D'Alessio, and Melanie J. Davies. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020;43:487-493 | <https://doi.org/10.2337/dci19-0066>.
  9. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT Jr, Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019 Jan 3;380(1):11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1812792.

## LA GESTIONE DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA NEI SOGGETTI AFFETTI DA DIABETE MELLITO DI TIPO 2 (DMT2) E PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI

**Roberto Pedrinelli<sup>2</sup>, Massimo Federici<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica, Università di Pisa*

<sup>2</sup>*Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata*

### Valori pressori di riferimento per i pazienti affetti da DMT2: le ultime linee guida

L'ipertensione Arteriosa Sistemica (IA) rappresenta il fattore di rischio cardiovascolare con la prevalenza più elevata al mondo, nonché il target fondamentale di un'efficace prevenzione cardiovascolare. Dal momento che questa patologia è frequentemente associata al Diabete Mellito di Tipo 2 (DMT2), il controllo pressorio in questa categoria di soggetti ad alto rischio rappresenta una questione di interesse clinico particolarmente rilevante.

Se da una parte per attuare un controllo pressorio ottimale è necessaria una definizione condivisa degli obiettivi terapeutici, dall'altra è pur vero che negli ultimi trent'anni i target pressori per i pazienti affetti da IA e DMT2 sono stati periodicamente rivisitati, individuando valori di riferimento ora più, ora meno stringenti. In accordo con questo trend, nelle linee guida del 2017 l'*American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) Task Force on Clinical Practice Guidelines* ha individuato il valore pressorio di 130/80 mmHg come obiettivo terapeutico per i pazienti diabetici (raccomandazione di Classe I) (1). Questa indicazione, diversamente da altre meno rigorose stabilite in precedenza, è stata influenzata dalla pubblicazione, nel 2015, del *Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT)*, il quale per la prima volta ha dimostrato un beneficio cardiovascolare aggiuntivo nel ridurre la pressione arteriosa sistolica (PAS) al di sotto di 120 mmHg rispetto al target convenzionale di <140 mmHg (2). È però da sottolineare che i pazienti diabetici erano stati esclusi da tale studio, poiché nel precedente trial *ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabet) - BP* (3), una strategia terapeutica più intensiva (PAS <120 mmHg) non aveva confermato il beneficio cardiovascolare atteso in questa categoria di soggetti. Per diverse ragioni, inclusa questa evidenza

apparentemente contraddittoria, l'invito del gruppo ACC/AHA ad un atteggiamento terapeutico più aggressivo non ha ricevuto accoglienza unanime. Per esempio, le *Canada's 2018 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension* hanno fatto propria la proposta del Gruppo ACC/AHA (4). Di contro, le linee guida 2019 *European Society of Cardiology (ESC)/European Association for the Study of Diabetes (EASD)* suggeriscono, per i pazienti diabetici, l'obiettivo pressorio sistolico di 130 mmHg o, se tollerato, anche inferiore, ma non <120 mmHg. Più alto è il target terapeutico raccomandato per la popolazione anziana (età >65 anni), compreso in un range tra 130-139 mmHg. L'obiettivo pressorio diastolico (PAD) proposto è <80 mmHg, ma non <70 mmHg (5). Analogamente, i 2019 *American Diabetes Association standards of medical care* si esprimono in favore di un maggior controllo pressorio (130/80 mmHg) nei pazienti ad alto rischio - purché perseguibile in sicurezza - ma mantengono valori di 140/90 mmHg come target raccomandato (6). Ancora diversa è l'indicazione posta nel 2019 dal *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, che individua valori <140/90 mmHg come obiettivo pressorio comune a tutti i pazienti diabetici e ipertesi di età inferiore agli 80 anni (7).

Dinanzi questa serie, piuttosto discordante, di linee guida, sembra utile rivedere in breve le evidenze scientifiche a favore o contrarie ai goals pressori attualmente stabiliti per i pazienti ipertesi con DMT2

### **Perché perseguire obiettivi pressori più stringenti nei pazienti ipertesi con DMT2**

La raccomandazione ACC/AHA ad una strategia antiipertensiva più rigorosa è supportata dalle analisi combinate post-hoc degli studi ACCORD-BP e SPRINT (8-10), gli unici RCT che fino ad ora sono riusciti a stratificare i valori pressori in due ampie, randomizzate coorti di pazienti soggetti a trattamento antiipertensivo intensivo (SBP target <120 mmHg) o convenzionale (SBP target <140 mmHg). Questi studi (8-10) hanno confermato i benefici di un trattamento antiipertensivo più aggressivo anche nei pazienti diabetici (8-10), seppure a spese di un tasso più elevato di eventi avversi severi (si veda oltre). Non si è dimostrata alcuna evidenza a favore del cosiddetto "effetto J-curve" (11), che metterebbe in relazione un'aumentata mortalità per ischemia miocardica con la riduzione dei valori pressori al di sotto di una soglia critica (11). Al risultato di questi lavori, si aggiunge l'evidenza presen-

tata da un'analisi post-hoc dello studio *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial* (12), la quale ha dimostrato ridotti tassi di mortalità e ridotta incidenza di eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti diabetici con valori pressori al baseline <120/70 mmHg in terapia con perindopril-indapamide rispetto ai pazienti in terapia con placebo. Tali conclusioni sono concordi con quelle degli ormai datati studi *Hypertension Optimal Treatment (HOT)* (13) e *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)* (14). Nel primo studio, i diabetici con PAD target <80mmHg hanno mostrato una riduzione del 51% degli eventi cardiovascolari rispetto al gruppo con target diastolico <90mmHg (14); nel secondo studio, la riduzione contemporanea della PAD e della PAS <130 mmHg (valore medio raggiunto: 144/82 mmHg) era associata con un outcome più favorevole.

### **Perché adottare una strategia terapeutica più indulgente nei pazienti ipertesi con DMT2**

L'adozione di obiettivi pressori più conservativi (PAS <140 mmHg) nei pazienti ipertesi e diabetici è supportata da un corpo di evidenze scientifiche non meno robuste di quelle citate in precedenza. Una revisione sistematica e metanalisi riguardante più di 100,000 soggetti (Edmin et al.) ha messo in luce, per i pazienti con PAS al baseline  $\geq 140$  mmHg, un rischio relativo significativamente inferiore relativamente agli outcomes mortalità (13%), eventi cardiovascolari (11%), coronaropatia (12%), stroke (27%), albuminuria (17%) e retinopatia (13%). Per valori di PAS al baseline <140 mmHg, l'ulteriore riduzione dei valori pressori non ha comportato alcuna riduzione degli eventi cardiovascolari o coronarici, sebbene lo stroke, la retinopatia e la progressione dell'albuminuria siano diminuiti al ridursi dei valori pressori (15); una conclusione, questa, concorde con quella di altre due metanalisi (16, 17). Una prospettiva meno rosea è quella presentata da Brunström e Carlberg: un'analisi di 49 trials per un totale di 73,738 partecipanti, la maggior parte dei quali con DMT2, da una parte ha confermato un effettivo beneficio nei pazienti in terapia antiipertensiva con SBP al baseline di 140-150 mmHg, ma dall'altra ha riportato un aumentato rischio di mortalità cardiovascolare ed infarto miocardico per valori <130 mmHg (18). Questo risultato è in accordo con un'analisi post-hoc relativa ai pazienti diabetici e coronaropatici arruolati nel trial *International Verapamil SR-Trandolapril Study (INVEST)* (19), nonché con i ri-

sultati dei trial *ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET)* e *Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND)* (20).

### Conclusioni

In attesa di trial randomizzati che possano stabilire con maggior certezza se l'obiettivo di PAS <130 mmHg sia o meno accettabile per i pazienti affetti da IA e DMT2, alcuni aspetti salienti possono forse aiutare i professionisti nei loro quotidiani sforzi clinici.

In primo luogo, ridurre la PA al di sotto di 140/90 mmHg non è certo da considerarsi un proposito di poco conto, anche alla luce del numero così ampio di pazienti diabetici con ipertensione arteriosa non trattata o incontrollata. A tal proposito, i farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) (ACE-inibitori o sartanici, specialmente per i pazienti con evidenza di danno d'organo quale albuminuria o ipertrofia del ventricolo destro), in associazione fissa con calcio-antagonisti diidropiridinici (solitamente amlodipina) e diuretici tiazidici (o analoghi), sono in grado di riportare a target i valori pressori in una buona percentuale di pazienti, ammesso che questi aderiscano alla terapia prescritta.

In secondo luogo, obiettivi pressori più stringenti nei pazienti con DMT2 si assoceranno verosimilmente a minori benefici in termini relativi, ma la riduzione assoluta del rischio sarà con ogni probabilità più significativa che nei pazienti non diabetici, proprio per via del profilo di rischio cardiovascolare più elevato che i diabetici recano con sé. Un maggior controllo della pressione arteriosa potrebbe quasi certamente ridurre l'ulteriore incidenza di stroke: un effetto non trascurabile, se si considera che lo stroke è una delle principali cause di mortalità ed invalidità permanente tra i pazienti ipertesi e che la possibilità di ridurre l'incidenza è uno dei benefici maggiori della terapia antipertensiva.

Una terza considerazione riguarda il cosiddetto "effetto J-curve", che aumenterebbe l'incidenza di eventi coronarici per valori di PAD <70 mmHg (21): questa eventualità deve essere presa in attenta considerazione nella scelta della strategia terapeutica per i pazienti ipertesi e diabetici. Tuttavia, tutte le metanalisi disponibili e tutte le valutazioni post-hoc di studi precedenti sono viziate dall'assenza di una stratificazione a priori dei pazienti in gruppi pressori ben definiti, così come lo erano quel-

li ottenuti negli studi SPRINT and ACCORD BP. Inoltre, il concetto di curva J è soggetto a causalità inversa, per cui bassi valori pressori potrebbero semplicemente essere un marker di patologie sottostanti (scompenso cardiaco o neoplasia), piuttosto che contribuire attivamente all'incidenza di nuovi eventi.

Infine, è necessario prestare attenzione ai severi effetti collaterali di un eccessivo controllo pressorio, che potrebbe facilitare eventi sincopali e cadute, in particolar modo nei soggetti anziani e fragili, per i quali andrebbero evitate strategie terapeutiche troppo aggressive. A lungo termine, portare la pressione arteriosa a valori troppo bassi potrebbe deteriorare il controllo metabolico (22) e la funzione renale, anche se questo ultimo evento avverso non sembra impattare in modo significativo sugli outcomes clinici a lungo termine (23).

### Bibliografia

1. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/ APhA/ASH/ASPC/ NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71:e13-e115.
2. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103-2116.
3. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575-1585.
4. Nerenberg KA, Zarnke KB, Leung AA et al. Hypertension Canada's 2018 guidelines for diagnosis, risk assessment, prevention, and treatment of hypertension in adults and children. *Can J Cardiol*. 2018;34:506-525.
5. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V 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.
6. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S103-23.
7. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in adults: diagnosis and management—2019.

- Retrieved from <https://www.Nice.Org.Uk/guidance/in-development/gid-ng10054/documents>.
8. Buckley LF, Dixon DL, Wohlford GF 4th et al. Intensive Versus Standard Blood Pressure Control in SPRINT-Eligible Participants of ACCORD-BP. *Diabetes Care*. 2017;40:1733-1738.
  9. Beddhu S, Chertow GM, Greene T et al. Effects of Intensive Systolic Blood Pressure Lowering on Cardiovascular Events and Mortality in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus on Standard Glycemic Control and in Those Without Diabetes Mellitus: Reconciling Results From ACCORD BP and SPRINT. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e009326.
  10. Aggarwal R, Steinkamp J, Chiu N et al. Intensive Blood Pressure Targets for Diabetic and Other High-Risk Populations: A Pooled Individual Patient Data Analysis. *Hypertension*. 2018;71:833-839.
  11. Kalkman DN, Brouwer TF, Vehmeijer JT et al. J Curve in Patients Randomly Assigned to Different Systolic Blood Pressure Targets: An Experimental Approach to an Observational Paradigm. *Circulation*. 2017; 136:2220-2229.
  12. Rahman F, McEvoy JW, Ohkuma T et al. Effects of Blood Pressure Lowering on Clinical Outcomes According to Baseline Blood Pressure and Cardiovascular Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Hypertension*. 2019;73:1291-1299.
  13. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351:1755-1762.
  14. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317:703-713.
  15. Emdin CA, Rahimi K, Neal B et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313:603-615.
  16. Bangalore S, Kumar S, Lobach I et al. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random effects. Meta-analyses of randomized trials. *Circulation*. 2011;123:2799-2810.
  17. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10—should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2017;35:922-944.
  18. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2016;352:i717.
  19. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA*. 2010;304:61-68.
  20. Böhm M, Schumacher H, Teo KK et al. Cardiovascular outcomes and achieved blood pressure in patients with and without diabetes at high cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2019;40:2032-2043.
  21. Kimm H, Mok Y, Lee SJ, Lee S, Back JH, Jee SH. The J-curve between Diastolic Blood Pressure and Risk of All-cause and Cardiovascular Death. *Korean Circ J*. 2018 Jan;48(1):36-47.
  22. Roumie CL, Hung AM, Russell GB et al. SPRINT Research Group. Blood Pressure Control and the Association With Diabetes Mellitus Incidence: Results From SPRINT Randomized Trial. *Hypertension*. 2020;75:331-338.
  23. Collard D, Brouwer TF, Olde Engberink RHG et al. Initial Estimated Glomerular Filtration Rate Decline and Long-Term Renal Function During Intensive Antihypertensive Therapy: A Post Hoc Analysis of the SPRINT and ACCORD-BP Randomized Controlled Trials. *Hypertension*. 2020;75:1205-1212.

## TERAPIA ANTIAGGREGANTE PER LA PREVENZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEI PAZIENTI DIABETICI

Franco Cavalot<sup>1</sup> Massimo Mancone<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SSD Malattie Metaboliche e Diabetologia, AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano, Torino

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma, Policlinico Umberto I, Roma

Il ruolo dell'aspirina a basse dosi (Acido acetil-salicilico-ASA) nella prevenzione cardiovascolare secondaria è ben consolidato, più dibattuto invece nella prevenzione primaria, dove l'utilizzo è attualmente raccomandato dalle linee guida solo in alcune condizioni di rischio. In accordo con i calcolatori di rischio, il diabete mellito (DM), specialmente quando associato ad altri fattori, può causare un incremento del tasso di eventi cardiovascolari (CV), talvolta in misura comparabile alla presenza di un evento ischemico pregresso.

Per questo motivo, l'indicazione ad ASA in prevenzione primaria nei pazienti con DM rappresenta un importante punto di discussione. Nell'ambito del rischio-beneficio di una terapia con ASA, non bisogna dimenticare la ormai comprovata riduzione nell'incidenza di cancro del colon, d'altro canto bisogna tenere bene in conto l'incremento nell'incidenza del tasso di sanguinamenti.

### Aspirin for primary prevention: randomized clinical trials

Nei soggetti con DM, il rischio di eventi CV è aumentato da 2 a 4 volte rispetto ai non diabetici. La somministrazione giornaliera di ASA è stata un caposaldo della prevenzione CV primaria nei pazienti con DM per molti anni. Tuttavia, evidenze solide più recenti hanno messo in discussione il corretto bilancio rischio-beneficio nell'utilizzo routinario di ASA in prevenzione primaria anche nei pazienti con DM.

Nella metanalisi della Antithrombotic Trialists' Collaboration del 2002, basata su 4961 pazienti con diabete reclutati in nove trials, la terapia antiaggregante con ASA era associata alla riduzione del 7% negli eventi CV,

mentre nessun trial riportava sanguinamenti extracranici maggiori (1).

Una metanalisi dello stesso gruppo nel 2009 ha preso in considerazione l'antiaggregazione con ASA in prevenzione primaria, documentando una riduzione del rischio di eventi CV del 12%, prevalentemente dovuta alla riduzione del 23% degli eventi coronarici non fatali. Tuttavia, lo stesso lavoro ha riscontrato una variazione significativa nell'effetto proporzionale di ASA in vari gruppi di soggetti con livello di rischio aumentato, tra cui quelli affetti da DM, nei quali la riduzione del rischio era simile a quella dei non diabetici. L'effetto netto sullo stroke non è stato significativo (in presenza di un aumento significativo degli strokes emorragici), così come l'effetto sulla mortalità CV. Al contrario, il trattamento con ASA era associato ad un aumento dei sanguinamenti intracranici, dei sanguinamenti gastroenterici maggiori e dei sanguinamenti extra-cranici, amplificando l'effetto dei fattori di rischio per sanguinamento (età, diabete, fumo di sigaretta, ipertensione arteriosa) comuni alla malattia coronarica (2). Un limite di questa metanalisi risiede nel numero ridotto di eventi analizzati nel sottogruppo di soggetti diabetici.

L'analisi su oltre 1.000 pazienti diabetici arruolati nel Primary Prevention Project ha confermato un trend in riduzione del 10% degli eventi CV maggiori nei soggetti trattati con ASA, tuttavia non statisticamente significativo (3). Altre evidenze relative all'utilizzo di ASA in prevenzione primaria provengono dal Womens' Health Study, in cui sono state randomizzate ad ASA o placebo 39.876 donne in salute (al tempo dell'arruolamento) dai 45 anni in su, osservate successivamente per 10 anni. L'ASA non determinava significativa riduzione dell'infarto miocardico acuto (IMA) né della mortalità CV a prescindere dalla presenza di DM (4).

Nel trial POPAPAD, uno studio con disegno 2x2, 1276 soggetti con diabete di tipo 1 o 2 asintomatici per patologia CV sono stati randomizzati a 100 mg di ASA con o senza un cocktail di anti-ossidanti e seguiti per 6,7 anni. Non sono state osservate differenze in eventi CV e mortalità tra i gruppi, né interazione tra terapia con ASA e antiossidanti (5).

Nel Japanese Primary Prevention Project (JPPP), nel periodo 2005-2007 sono stati inclusi 14.644 soggetti tra 60 e 85 anni con ipertensione, dislipidemia o diabete (circa 1/3) randomizzati ad ASA 100 mg/die o placebo. Lo stu-

dio è stato interrotto precocemente dopo circa 5 anni di follow-up medio per futilità. L'ASA in prevenzione primaria non aveva impatto sull'end-point composito di mortalità cardiovascolare, stroke non fatale ed infarto miocardico non fatale (6).

Nel trial giapponese JPAD (Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes), sono stati randomizzati 2539 soggetti con diabete di tipo 2 in prevenzione primaria allocati a ricevere ASA 81 o 100 mg/die o placebo. Lo studio si è concluso nel 2008 con una riduzione degli eventi cardiovascolari del 20%, non statisticamente significativa (68 vs 86,  $p=0.16$ ) (7). Nel follow-up a 10 anni dello studio non si è osservata una riduzione degli eventi CV, ma un aumento dei sanguinamenti gastroenterici (8).

Nel trial ASCEND, condotto in Gran Bretagna, 15.480 diabetici di tipo 2 senza storia conclamata di malattia CV sono stati randomizzati ad ASA o placebo con utilizzo o meno di omega-3, il follow-up medio è stato di 7,4 anni. I risultati dell'analisi sul gruppo in trattamento attivo hanno mostrato riduzione significativa del 12% negli eventi cardiovascolari maggiori (8.5% vs 9.6%; rate ratio, 0.88; intervallo di confidenza 95% [IC], 0.79-0.97;  $p=0.01$ ). Tuttavia, il beneficio veniva ampiamente controbilanciato dai sanguinamenti maggiori, aumentati del 29% rispetto al controllo (4.1% with aspirin vs 3.2% with placebo: rate ratio, 1.29; IC 95% 1.09-1.52;  $p=0.003$ ), di cui la maggior parte erano gastrointestinali o comunque extra-cranici. (9).

A tal proposito, i risultati di una recente metanalisi di Scally et al. hanno mostrato che gli inibitori di pompa protonica possono conferire una protezione sostanziale dai sanguinamenti gastro-intestinali e dall'ulcera peptica, indipendentemente dall'utilizzo o meno di FANS così come l'ASA (10). Da sottolineare che nello studio ASCEND solo  $\frac{1}{4}$  dei soggetti era trattato con inibitore di pompa; un maggior impiego di questi farmaci potrebbe migliorare il rapporto rischio-beneficio dell'ASA in prevenzione primaria.

La Linea Guida ESC/EASD (European Society of Cardiology/European Association for the Study of Diabetes) del 2019 su Prediabete, Diabete e Malattie CV indicano il trattamento con ASA 75-100 mg/die in prevenzione primaria nei soggetti con DM e rischio CV alto o molto alto, in assenza di chiare controindicazioni (classe IIb, livello A). Per i soggetti con rischio CV moderato, il tratta-

mento non è raccomandato (Classe III; livello B). Un rischio molto alto è configurato dalla presenza di DM associato a malattia CV confermata e/o danno d'organo, oppure dalla coesistenza di 3 o più fattori di rischio maggiori oppure in caso di DM di tipo 1, da una durata di malattia superiore a 20 anni. Il rischio alto invece si raggiunge nel DM con durata di malattia >10 anni senza danno d'organo, associato a qualsiasi altro fattore di rischio. La linea guida sottolinea anche che, nei soggetti trattati con ASA, gli inibitori di pompa protonica dovrebbero essere presi in considerazione per prevenire i sanguinamenti gastro-enterici (Classe IIa; Livello A) (11).

#### **DAPT in diabetic patients: which drugs to use and for how long**

L'associazione di ASA e di un antagonista del recettore P2Y<sub>12</sub> è utilizzata nel trattamento della cardiopatia ischemica conclamata, specialmente in un regime a tempo determinato dopo angioplastica coronarica o alcune procedure endovascolari. Come discusso, i pazienti diabetici e non, traggono particolare beneficio, in termini di ricorrenza ischemica, dalla singola anti-aggregazione nell'ambito della prevenzione secondaria, in cui la terapia con ASA (75-100 mg/die) o clopidogrel (75 mg/die) è raccomandata sine die. Dunque, il dibattito sull'utilizzo di doppia terapia antiaggregante (DAPT) in particolari condizioni e ancora sulla sua durata dopo la rivascolarizzazione miocardica, risulta particolarmente impegnativo, specialmente in pazienti a rischio molto alto. Ancora una volta, il DM rappresenta un fattore in grado di aumentare sia la ricorrenza ischemica che i sanguinamenti, quindi l'accurato bilanciamento del rischio/beneficio non rappresenta un obiettivo semplice.

Nel trial CHARISMA, l'aggiunta di clopidogrel ad ASA per 28 mesi in pazienti stabili con storia di IMA, stroke o arteriopatia periferica, ha ridotto gli eventi CV in modo simile nei diabetici e non diabetici, ma con un effetto bilanciato da un maggior rischio di sanguinamento nei diabetici; l'azione protettiva della DAPT era inoltre ridotta nel sottogruppo con nefropatia diabetica (12).

Una metanalisi di Gargiulo et al. nel 2016 ha confrontato l'effetto di DAPT (ASA+tienopiridina) per 6 mesi rispetto a 12 mesi in pazienti sottoposti a PCI con impianto di stent medicati, in presenza o meno di DM. Sebbene il DM sia risultato predittore indipendente di ricorrenza ischemica, la DAPT per 12 mesi, se comparata alla DAPT per soli 6

mesi, non ha ridotto il rischio ischemico, incrementando invece il rischio di sanguinamento sia nei pazienti con DM che nel gruppo non diabetico (13).

La prescrizione di Clopidogrel (carico di 300 mg seguito da 75 mg/die per 9 mesi) vs placebo in aggiunta alla terapia con ASA in soggetti con NSTEMI è stata oggetto di studio nel trial CURE, mostrando efficacia simile nei diabetici rispetto ai non diabetici (14). Nel TRITON-TIMI-38, 13.608 pazienti con sindrome coronarica acuta a medio-alto rischio sono stati randomizzati a ricevere prasugrel (dose di carico 60 mg, dose di mantenimento 10 mg/die) o clopidogrel (dose di carico 300 mg, dose di mantenimento 75 mg/die) per un periodo compreso tra 6 e 15 mesi dopo PCI. Il prasugrel rispetto al clopidogrel ha ridotto i MACE nei diabetici del 30%, mentre la riduzione è stata del 14% nei non diabetici (19% circa nella popolazione globale di studio), tuttavia ha determinato un aumento significativo del tasso di sanguinamenti (15). Nel trial PLATO il ticagrelor (carico di 180 mg seguito da 90 mg due volte al di) rispetto al clopidogrel in soggetti con SCA ha ridotto i MACE ad 1 anno sia nei diabetici sia nei non diabetici (riduzione del rischio relativo rispettivamente del 12 e 17%), con un modesto incremento del rischio di sanguinamento (16).

Non esistono dunque particolari evidenze a favore dell'utilizzo di uno specifico inibitore P2Y<sub>12</sub> rispetto agli altri, da associare all'aspirina nella popolazione diabetica.

Per quanto concerne la durata del trattamento con doppia anti-aggregazione, lo studio DAPT ha valutato l'efficacia oltre l'anno, per un totale di 30 mesi di terapia con prasugrel o clopidogrel vs anti-aggregazione singola con ASA in pazienti sottoposti ad impianto di DES per coronaropatia stabile o SCA. La terapia prolungata con le tienopiridine ha ridotto significativamente il rischio di trombosi intra-stent e altri MACE, determinando tuttavia un aumento dei sanguinamenti. La riduzione del rischio relativo è stata leggermente inferiore per l'infarto del miocardio nei pazienti con diabete rispetto a quelli senza diabete (P per interazione=0,02) con risultati omogenei per altri end-point ischemici e di sicurezza (17). Nello studio PEGASUS-TIMI 54 il trattamento con ticagrelor 90 o 60 mg x 2/die in aggiunta ad ASA vs ASA da sola in soggetti con storia di IMA nei precedenti 1-3 anni, ha condotto ad una riduzione dei MACE sia nei diabetici sia nei non diabetici, con un beneficio assoluto maggiore nei diabetici, ed un beneficio clinico migliore con 60

mg x 2/die di ticagrelor rispetto a 90 mg x 2/die, grazie ad una riduzione simile degli eventi ischemici associata ad un minor rischio di sanguinamento. Nei soggetti con diabete, la terapia prolungata con ticagrelor riduceva la mortalità cardiovascolare del 22% e la mortalità legata all'infarto miocardico del 34% (18). Il trial THEMIS-PCI ha arruolato pazienti con diabete mellito di tipo 2 e coronaropatia stabile precedentemente trattata con PCI (sono stati esclusi i pazienti con pregresso stroke o infarto miocardico). Il braccio attivo ha ricevuto ticagrelor insieme ad aspirina riducendo l'incidenza di morte cardiovascolare, infarto e stroke con un aumento dei sanguinamenti maggiori. L'incidenza di un end-point combinato (morte per tutte le cause, IMA, stroke, sanguinamento fatale o emorragia intracranica) era simile nel gruppo ticagrelor rispetto al gruppo placebo (10,1% vs 10,8%; HR 0,93; 95% CI, 0,86-1,02) (19).

Le evidenze mostrano dunque che una inibizione piastriatica con i nuovi e più potenti inibitori di P2Y<sub>12</sub> nei pazienti diabetici post-SCA, a causa dell'alto profilo di rischio CV, risulta vantaggiosa per un periodo di almeno 1 anno, in particolare nei soggetti senza un alto rischio di sanguinamento (20).

Le LG ESC 2019 raccomandano (Classe I; Livello A) l'impiego di ticagrelor o prasugrel in aggiunta ad ASA per un anno in soggetti diabetici con SCA, sottoposti a PCI o bypass aorto-coronarico. Il prolungamento del trattamento con DAPT oltre l'anno può essere considerato in pazienti selezionati con diabete di tipo 2 e cardiopatia ischemica (acuta o cronica) che hanno ben tollerato la DAPT per 12 mesi in assenza di complicanze emorragiche maggiori (Classe IIa; Livello A). Infine, l'aggiunta di un secondo agente anti-trombotico all'ASA in prevenzione secondaria a lungo termine, dovrebbe essere presa in considerazione in pazienti senza un alto rischio di sanguinamento (Classe IIa; Livello A) (11).

Merita ancora una citazione il trial COMPASS, nel quale è stata valutata l'efficacia dell'aggiunta di un inibitore indiretto della trombina, il Rivaroxaban, utilizzato al dosaggio di 2,5 mg x 2 /die in aggiunta ad ASA 100 mg/die oppure in monoterapia al dosaggio di 5 mg x 2/die rispetto all'impiego di sola ASA 100 mg/die in pazienti con vasculopatia aterosclerotica stabile. Lo studio è stato interrotto prematuramente dopo un follow-up medio di 2,3 anni per la superiorità di rivaroxaban 2,5 mg x 2/die + ASA rispetto all'ASA nella riduzione dell'end-point com-

posito primario (morte cardiovascolare, stroke o infarto miocardico) (21). Una sotto-analisi successiva di Bhatt et al ha messo in luce una riduzione del rischio relativo, simile nella popolazione diabetica rispetto ai non diabetici. Tuttavia, a seguito del rischio di base più elevato nei diabetici, la riduzione assoluta appare maggiore nei pazienti con diabete (2.3% vs. 1.4% per l'end-point primario a 3 anni) (22).

## Bibliografia

1. ATT Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 324(7329):71-86, 2002.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 373:1849-1860, 2009.
3. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A, PPP Collaborative Group: Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003, 26:3264-3272.)
4. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE: A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005, 352:1293-1304.
5. Belch J(1), MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Bancroft J, MacEwan S, Shepherd J, Macfarlane P, Morris A, Jung R, Kelly C, Connacher A, Peden N, Jamieson A, Matthews D, Leese G, McKnight J, O'Brien I, Semple C, Petrie J, Gordon D, Pringle S, MacWalter R; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 337:a1840, 2008.
6. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, Uchiyama S, Yamazaki T, Oikawa S, Sugawara M, Ando K, Murata M, Yokoyama K, Ishizuka N. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA*, 312:2510-20, 2014.
7. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanouchi M, Doi N, Jinnouchi H, Sugiyama S, Saito Y; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*, 300:2134-2141, 2008.
8. Saito Y, Okada S, Ogawa H, Soejima H, Sakuma M, Nakayama M, Doi N, Jinnouchi H, Waki M, Masuda I, Morimoto T; JPAD Trial Investigators. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: 10-Year Follow-Up of a Randomized Controlled Trial. *Circulation*, 135:659-670, 2017.
9. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, Murphy K, Aung T, Haynes R, Cox J, Murawska A, Young A, Lay M, Chen F, Sammons E, Waters E, Adler A, Bodansky J, Farmer A, McPherson R, Neil A, Simpson D, Peto R, Baigent C, Collins R, Parish S, Armitage J. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2018 Oct 18;379(16):1529-1539.
10. Scally B, Emberson JR, Spata E, Reith C, Davies K, Halls H, Holland L, Wilson K, Bhala N, Hawkey C, Hochberg M, Hunt R, Laine L, Lanan A, Patrono C, Baigent C. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 3:231-241, 2018.
11. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi , Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 41:255-323, 2020.
12. Dasgupta, A. et al. Clinical outcomes of patients with diabetic nephropathy randomized to clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone (a post hoc analysis of the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic

- stabilization, management, and avoidance [CHARISMA] trial). *Am. J. Cardiol.* 103, 1359-1363, 2009.
13. Gargiulo G, Windecker S, da Costa BR, Feres F, Hong MK, Gilard M, Kim HS, Colombo A, Bhatt DL, Kim BK, Morice MC, Park KW, Chieffo A, Palmerini T, Stone GW, Valgimigli M. Short term versus long term dual antiplatelet therapy after implantation of drug eluting stent in patients with or without diabetes: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *BMJ*, 355:i5483, 2016.
  14. Yusuf, S. et al. effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N. Engl. J. Med.* 345:494-502, 2001.
  15. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction. *Circulation* 118:1626-1636, 2008.
  16. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, Maya J, Nicolau JC, Spinar J, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L; PLATO Study Group. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur. Heart J.* 31:3006-3016, 2010.
  17. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR Jr, Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug eluting stents. *N. Engl. J. Med.* 371:2155-2166, 2014.
  18. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, Angiolillo DJ, Cohen M, Storey RF, Im K, Murphy SA, Held P, Braunwald E, Sabatine MS, Steg PG. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J. Am. Coll. Cardiol.* 67:2732-2740, 2016.
  19. Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, Leiter LA, Simon T, Fox K, Held C, Andersson M, Himmelmann A, Ridderstråle W, Chen J, Song Y, Diaz R, Goto S, James SK, Ray KK, Parkhomenko AN, Kosiborod MN, McGuire DK, Harrington RA; THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 394:1169-1180, 2019.
  20. Patti G, Cavallari I, Andreotti F, Calabrò P, Cirillo P, Denas G, Galli M, Golia E, Maddaloni E, Marcucci R, Parato VM, Pengo V, Prisco D, Ricottini E, Renda G, Santilli F, Simeone P, De Caterina R; Working Group on Thrombosis of the Italian Society of Cardiology. Prevention of atherothrombotic events in patients with diabetes mellitus: from antithrombotic therapies to new-generation glucose-lowering drugs. *Nat Rev Cardiol* 16:113-130, 2019.
  21. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanas F, Metsarinne K, O'Donnell M, Dans AL, Ha JW, Parkhomenko AN, Avezum AA, Lonn E, Lisheng L, Torp-Pedersen C, Widimsky P, Maggioni AP, Felix C, Keltai K, Hori M, Yusoff K, Guzik TJ, Bhatt DL, Branch KRH, Cook Bruns N, Berkowitz SD, Anand SS, Varigos JD, Fox KAA, Yusuf S; COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 391:205-218, 2018.
  22. Bhatt DL, Eikelboom JW, Connolly SJ, Steg PG, Anand SS, Verma S, Branch KRH, Probstfield J, Bosch J, Shestakovska O, Szarek M, Maggioni AP, Widimský P, Avezum A, Diaz R, Lewis BS, Berkowitz SD, Fox KAA, Ryden L, Yusuf S; COMPASS Steering Committee and Investigators. The Role of Combination Antiplatelet and Anticoagulation Therapy in Diabetes and Cardiovascular Disease: Insights from the COMPASS Trial. *Circulation*, 2020 Mar 28.

## SCOMPENSO CARDIACO E DIABETE DI TIPO 2

Gianluca Perseghin<sup>1</sup>, Pasquale Perrone Filardi<sup>2</sup>, Stefania Paolillo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina e Riabilitazione, Policlinico di Monza, Università degli Studi di Milano Bicocca

<sup>2</sup>Dipartimento Scienze Biomediche Avanzate, Università Federico II, Napoli e Mediterranea Cardiocentro, Napoli

### Epidemiologia e prognosi dello scompenso cardiaco nel paziente diabetico

L'interazione biunivoca fisiopatologica e prognostica che lega lo scompenso cardiaco (SC) al diabete mellito (DM) è riconosciuta da tempo. Il diabete infatti ha una prevalenza del 10-30% nei pazienti con SC, e raggiunge il 40% nei pazienti ospedalizzati a causa di SC (1) e l'insulino-resistenza, anche in assenza di una vera e propria diagnosi di DM, ha una prevalenza stimata del 70% tra i pazienti con SC (2). In modo simile, una disfunzione sintomatica o asintomatica del ventricolo sinistro (VS) è molto comune tra i pazienti con DM e la prevalenza dello SC, che nella popolazione generale è del 1-2%, raggiunge il 12-30% nella popolazione di individui affetti da DM (3). Anche lo SC sub-clinico è molto frequente nei pazienti con DM (25% con frazione di eiezione ridotta, HFrEF e 75% con frazione di eiezione preservata).

### Fisiopatologia dello SC nei pazienti con DM

Esistono due forme cliniche di SC nei pazienti con DM. La prima è rappresentata dalla tipica disfunzione cardiaca associata alla cardiopatia ischemica, la quale ha caratteristiche del tutto simili a quella riscontrabile nella popolazione generale. La seconda, è invece peculiare dei pazienti con DM ed è per questo definita cardiomiopatia diabetica, che compare in assenza di malattia coronarica, ipertensione non controllata, malattia valvolare o cardiopatia congenita. Le caratteristiche fenotipiche della cardiomiopatia diabetica sarebbero quelle di una malattia restrittiva con ipertrofia del VS e disfunzione diastolica. Per convenzione, sono state definite due fasi: una fase precoce caratterizzata da ipertrofia concentrica del VS, riduzione della "compliance" del VS e aumento delle pressioni di riempimento con alterata funzione diastolica, seguita da una fase tardiva caratterizzata da fibrosi cardiaca e alterazione della funzione sistolica. Seferovic

et al. (4) hanno invece proposto che questa divisione in due fasi identifichi due distinti fenotipi di cardiomiopatia diabetica, quella restrittiva con frazione di eiezione preservata (HFpEF) e quella dilatativa con frazione di eiezione ridotta (HFrEF), piuttosto che due fasi successive della stessa malattia. Per spiegare i meccanismi fisiopatologici alla base della cardiomiopatia diabetica sono state avocate diverse ipotesi ancora oggi oggetto di studio: 1) adattamento/maladattamento del metabolismo energetico e lipo-tossicità, 2) disfunzione micro-vascolare, 3) deposizione di advanced glycated end-products (AGE), 4) alterata risposta neuro-umorale. Tali potenziali meccanismi patogenetici sono accompagnati da disfunzione mitocondriale, stress del reticolo endoplasmatico, alterati flussi trans-membrana del calcio, e tutti contribuiscono ad amplificare i meccanismi di progressione della cardiomiopatia diabetica e in ultima analisi rappresentano futuri potenziali obiettivi della terapia dello scompenso cardiaco.

### Terapia dello SC nei pazienti con DM

Nel 2019, l'ESC ha sviluppato in collaborazione con l'EA-SD, le linee guida nella pratica clinica per la gestione del DM e malattie cardiovascolari (5). La maggior parte degli strumenti terapeutici per la terapia dello SC è efficaci sia nei pazienti con, che in quelli senza DM. Gli ACE inibitori (ACEIs) e i beta-bloccanti sono raccomandati nel paziente sintomatico con HFrEF e DM, allo scopo di ridurre il rischio di ospedalizzazione per scompenso e la mortalità (Classe di Raccomandazione IA). L'associazione con un antagonista del recettore mineralocorticoide (MRA) è indicato nei pazienti DM con HFrEF che rimangono sintomatici a dispetto della terapia con dose massima tollerata di ACEIs e beta-bloccante (Classe di Raccomandazione IA). Il sacubitril/valsartan è indicato nei pazienti con HFrEF al posto degli ACEIs allo scopo di ridurre il rischio di ospedalizzazioni per SC e morte nei pazienti che rimangono sintomatici a dispetto della terapia con ACEi, beta-bloccanti e MRA (Classe di Raccomandazione IB). Per quel che riguarda gli altri potenziali farmaci, i bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARBs) sono indicate nello HFrEF qualora pazienti sintomatici non tollerino gli ACEi, mentre i diuretici sono raccomandati in tutte le forme di SC in presenza di segni e sintomi di congestione per migliorare i sintomi. L'ivabradina dovrebbe essere considerata nei pazienti con HFrEF e DM in ritmo sinusa-

le, nel caso in cui la frequenza cardiaca a riposo rimanga  $\geq 70$  bpm, alla massima dose tollerata di beta-bloccante, ACEIs/ARBs, e MRAs, oppure in pazienti che non tollerano i beta-bloccanti per controllare la frequenza cardiaca. L'aliskiren non è raccomandato nella terapia del HFrEF e DM a causa del rischio di ipotensione e peggioramento della funzione renale, nonché iper-potassiemia e rischio di ictus cerebrali.

La raccomandazione per l'utilizzo di device elettronici, ICD/CRT e per le procedure di rivascolarizzazione sono le stesse che si applicano ai pazienti senza DM. La rivascolarizzazione cardiaca scegliendo le procedure cardio-chirurgiche ha dimostrato la stessa efficacia terapeutica nei pazienti con HFrEF con e senza DM, ed è raccomandata nei pazienti con malattia di 2-3 vasi coronarici, includendo la stenosi significativa dell'anteriore discendente. Il trapianto di cuore infine dovrebbe essere considerato nello SC terminale, anche se i pazienti con DM hanno una sopravvivenza nel lungo termine, ridotta.

### **Prevenzione dello SC e utilizzo dei farmaci anti-diabete**

#### *Farmaci anti-diabetei con effetti potenzialmente negativi*

I tiazolidinedioni (TZD) sono controindicati nei pazienti con SC perché i RCTs con Rosiglitazone e Pioglitazone hanno documentato un rischio più alto di ospedalizzazione per SC, anche se la mortalità non era stata influenzata dal trattamento. I dati iniziali relativi ai Dipeptidyl-Peptidase 4 inhibitors (DPP4-i) hanno suggerito che potessero avere degli effetti deleteri ma in contrasto con questi dati, un effetto neutro è stato osservato più recentemente con due farmaci della classe: sitagliptin (TECOS) (6) e linagliptin (CARMELINA) (7). Non sono disponibili RCTs specificatamente disegnati per valutare la sicurezza cardiovascolare utilizzando le sulfaniluree (SUs), ma sulla base di studi osservazionali retrospettivi e prospettici è stato suggerito che non può essere escluso un aumento del rischio di ricovero per SC quando vengono paragonate alla terapia con metformina, in modo del tutto simile ai dati relativi ai TZDs (8). In quest'ottica si possono interpretare i dati generati dal trial pragmatico TOSCA, che non ha osservato differenze tra il trattamento con TZD o SUs (prevalentemente gliclazide RM) (9) e anche più recentemente lo studio CAROLINA non ha documentato differenze negli outcome cardiovascolari nel trattamento con linagliptin e glimepiride (10), anche se deve essere enfatizzato il fatto che in questi studi la prevalenza dello

SC al basale era bassa (circa il 10%). Da ultimo, anche se è documentato che l'insulina possa esercitare un'azione di ritenzione di sodio dose-dipendente a causa di un effetto a livello renale (11) e malgrado diversi studi osservazionali retrospettivi abbiano riportato una prognosi peggiore per i pazienti con SC in terapia con insulina, dati generati da RCTs sono al momento mancanti. Gli studi di sicurezza cardiovascolare con insulina Glargina (ORIGIN) (12) e Degludec (DEVOTE) (13) non hanno documentato un rischio più elevato di ricovero per SC.

#### *Farmaci anti-diabete con effetti positivi*

Le più recenti raccomandazioni dell'ESC/EASD del 2019 suggeriscono che i farmaci della classe dei Sodium Glucose Transport Protein-2 inibitori (SGLT2-i) (5) dovrebbero essere presi in considerazione come prima scelta, al posto della metformina nei pazienti naïve, per i loro effetti positivi nello SC. Ci sono poi diversi RCTs di sicurezza cardiovascolare eseguiti testando gli agonisti del recettore del Glucagon Like Peptide 1- Receptor (GLP1-RA), ma questi studi non hanno avuto un focus sullo SC. Quindi solo con una recente metanalisi sembra si riesca a documentare un piccolo effetto protettivo rispetto al rischio di ricovero per SC (HR 0.91, 95% CI 0.83-0.99,  $p=0.02$ ), suggerendo di minima che si possano considerare sicuri nella terapia dei pazienti con SC (14, 15).

Come anticipato sopra è dal 2008, e confermato nel 2012, che la Food and Drug Administration (FDA) e la European Medicines Agency (EMA), hanno richiesto studi di sicurezza cardiovascolare (CVOTs) per le nuove classi di farmaci anti-iperlicemici allo scopo di stabilirne la sicurezza cardiovascolare. In maniera sorprendente questi studi hanno documentato un effetto favorevole degli SGLT2-i, o gliflozine, in termini di outcome associati allo SC. Il primo studio pubblicato è stato l'EMPA-REG OUTCOME trial (16) che ha randomizzato 7020 pazienti con DM e alto rischio cardiovascolare ad empagliflozin o placebo on top alla terapia anti-diabetica al basale per un periodo di osservazione mediano di 3.1 anni, dimostrando nei pazienti in empagliflozin una ridotta incidenza di morte cardiovascolare (3.7 vs. 5.9%, rispettivamente) con riduzione del 38% del rischio relativo, una riduzione dell'ospedalizzazione per SC (2.7 vs. 4.1%, rispettivamente) con una riduzione del rischio relativo del 35%, in associazione a riduzione della mortalità totale. La sicurezza cardiovascolare e il profilo di tolleranza non sono risultati diversi

tra empagliflozin e placebo. Un'analisi retrospettiva di questo RCT (17) ha analizzato gli effetti del farmaco nei pazienti con SC al basale (n=706, 10.1%). Gli autori hanno riportato una riduzione dell'ospedalizzazione per SC o morte cardiovascolare con empagliflozin vs. placebo (5.7% vs. 8.5%, rispettivamente, HR 0.66; p<0.0001), con un corrispondente "number needed to treat" di 35 nell'arco dei 3 anni. L'analisi per sottogruppi ha dimostrato che i benefici sugli outcome di SC dell'empagliflozin erano indipendenti dalla presenza di SC al basale, escludendo che l'effetto potesse essere stato trainato proprio dall'impatto ottenuto sul 10% dei pazienti con SC al basale.

Anche lo studio CANagliflozin cardioVascular Assessment Study (CANVAS) (18) ha comparato una glicoflozina, canagliflozin 300 mg, al placebo. Il programma CANVAS includeva due trials: CANVAS e CANVAS-R, quest'ultimo disegnato per testare l'effetto su endpoint renali.

Complessivamente, i due RCTs hanno reclutato 10.142 pazienti (4330 in CANVAS e 5812 in CANVAS-R), che sono stati seguiti per 3.6 anni. A differenza che nello studio EMPA-REG OUTCOME, solo 2/3 dei pazienti arruolati aveva avuto un pregresso evento cardiovascolare. Anche in questo caso però è stata osservata una riduzione significativa dell'endpoint primario (composito di morte cardiovascolare, infarto e ictus non fatali: MACE) nei pazienti allocati a canagliflozin vs. placebo (26.9 vs. 31.5 partecipanti per 1000 pazienti-anno; HR 0.86; 95% CI 0.75-0.97; p<0.001 per non-inferiorità; p=0.02 per superiorità). Nessun effetto relativo ai singoli outcome che costituivano il composito è stato riportato. L'effetto sull'ospedalizzazione per SC è stato confermato anche con canagliflozin vs. placebo (HR 0.67, 95% CI 0.52-0.87) con a riduzione del RR del 33%. Canagliflozin ha inoltre documentato un effetto positivo sulla progressione dell'albuminuria (HR 0.73; 95% CI 0.67-0.79) e sugli outcome renali (HR 0.60; 95% CI 0.47-0.77). Anche in questo caso gli eventi avversi erano favorevoli al braccio in terapia, ma è stato osservato un rischio aumentato di amputazioni periferiche rispetto al placebo (6.3 vs. 3.4 partecipanti per 1000 pazienti-anno, HR 1.97; 95% CI 1.41-2.75). Una recente analisi su questo specifico aspetto (19), ha dimostrato che i fattori di rischio per amputazione erano una storia pregressa di amputazione al reclutamento, una nota malattia vascolare o neuropatia periferica, ma uno specifico meccanismo alla base dell'aumentato rischio non è stato identificato.

Comunque l'FDA suggerisce che canagliflozina non sia raccomandata per quei pazienti che sono a rischio per una possibile futura amputazione. Anche per lo studio CANVAS è stata pubblicata una sotto-analisi relativa allo SC (14.4% di pazienti affetti al basale) (20). Il trattamento con canagliflozin ha ridotto il rischio di morte cardiovascolare e di ricovero per SC in molti sottogruppi di pazienti, anche se il beneficio maggiore è stato osservato proprio negli individui che avevano lo SC già al basale. Un ulteriore RCT di sicurezza cardiovascolare è stato il Multi-center Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI58) (21) che ha arruolato 17.160 pazienti con diabete randomizzati a dapagliflozin 10 mg o placebo con un periodo di osservazione mediano di 4.2 anni. Il 59% (n=10.186) dei pazienti arruolati era in prevenzione cardiovascolare primaria. Nell'analisi di efficacia, dapagliflozin non si associava ad una ridotta incidenza di MACE (8.8% vs. 9.4% nel gruppo in placebo; HR 0.93; 95% CI 0.84-1.03; p=0.17). Si osservava però ad una ridotta incidenza del composito primario morte cardiovascolare e ospedalizzazione per SC (4.9% vs. 5.8%; HR 0.83; 95% CI 0.73-0.95; p=0.005), che rifletteva sostanzialmente l'impatto sulle ospedalizzazioni per SC, significativamente ridotte (HR 0.73; 95% CI 0.61-0.88); non è stata osservata una differenza per la morte cardiovascolare (HR 0.98; 95% CI 0.82-1.17). La sotto-analisi del DECLARE-TIMI58 (22) relativa all'impatto della presenza di SC al basale (nell'11.6% dei pazienti di cui 3.9% with HF<sub>r</sub>EF e 7.7% con HF<sub>p</sub>EF) documentava un effetto positivo di dapagliflozin sulle ospedalizzazioni per SC nei pazienti con HF<sub>r</sub>EF e riduzione della mortalità cardiovascolare nello stesso sottogruppo di pazienti. Questi effetti cardiovascolari degli SGLT2-i rimangono ancora senza documentata spiegazione meccanicistica. Molte sono le ipotesi proposte, tra cui l'effetto sulla contrazione del volume plasmatico, sulla rigidità della parete arteriosa, sulla modulazione dell'attività del sistema nervoso periferico simpatico e rimodellamento cardiaco (23). In questi sforzi interpretativi non deve essere dimenticato che gli effetti positivi osservati negli studi, si sono evidenziati precocemente durante il periodo di osservazione (poche settimane/mesi dopo l'introduzione della terapia). Questo aspetto sembra suggerire che l'impatto di tipo neuromorale/emodinamico possa costituire una ragionevole potenziale spiegazione. Da ultimo sono stati pubblicati recentemente i dati relativi all'ertugliflozin

(eValuation of ERtugliflozin efficacy and Safety Cardiovascular outcomes trial - VERTIS-CV (24) riportando una non-inferiorità del farmaco vs. placebo riguardo all'occorrenza di MACE, in assenza di un effetto del farmaco sulla mortalità cardiovascolare, ma confermandone l'efficacia in termini di ospedalizzazioni per SC.

Le linee guida europee (5) suggeriscono quindi ora l'uso delle gliflozine (o del GLP1-RA, sulla base delle caratteristiche del singolo paziente) come i farmaci di prima scelta per i pazienti con diabete e nota malattia cardiovascolare o rischio cardiovascolare elevato, o in alternativa come seconda scelta da associare alla metformina nei pazienti che già la assumano. Siccome per i pazienti cosiddetti in prevenzione primaria il profilo di rischio per una malattia cardiovascolare su base aterosclerotica e quello per SC possono largamente sovrapporsi, diventa necessario ottenere una stima del rischio di SC così come siamo abituati a fare da lungo tempo in ambulatorio per gli eventi cardiovascolari su base aterosclerotica (25).

#### **Farmaci anti-diabete per la terapia dello SC in pazienti non-diabetici**

I risultati dei RCTs di sicurezza cardiovascolare ottenuti con le gliflozine nei pazienti con DM in relazione all'effetto sullo SC ha innescato l'attivazione di un denso programma di sperimentazione per valutare il potenziale beneficio su questo outcome anche nei pazienti non affetti da DM. Il primo studio pubblicato in questo senso è stato lo Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure (DAPA-HF) (26), che ha valutato l'efficacia di dapagliflozin introdotta on-top alla terapia raccomandata vs. placebo in 4.744 pazienti con HFrEF usando come endpoint un composto di ospedalizzazione per SC o visita urgente associate a necessità di somministrare una terapia ev per un periodo di osservazione mediano di 18.2 mesi. I pazienti arruolati avevano al basale una frazione di eiezione del 31%, ed erano distribuiti prevalentemente nelle classi NYHA I e II, e solo il 42% aveva una diagnosi di diabete. L'endpoint primario si è manifestato in 386 (16.3%) pazienti allocati a dapagliflozin e in 502 (21.2%) allocati a placebo (HR 0.74; 95% CI 0.65 to 0.85;  $p < 0.001$ ) con una significativa riduzione del rischio relativo del 26% e un "number needed to treat" di 21. In questo studio un piccolo gruppo di pazienti (11%) era trattato al basale con sacubitril/valsartan, e

in questi pazienti l'effetto di dapagliflozin non è risultato essere diverso rispetto a coloro che non assumevano questa combinazione. Quindi, sebbene siano necessari ulteriori dati per rendere corposa questa osservazione, sembra che l'effetto positivo di dapagliflozin possa essere incrementale nei pazienti che hanno già una terapia ottimizzata per lo SC anche quando questa comprende l'inibizione di neprililina. Merita essere ricordato che la terapia con dapagliflozin ha anche migliorato le qualità di vita e la percezione dei sintomi di SC, e anche in questo caso l'effetto è stato osservato indipendentemente dalla diagnosi di diabete. Quest'azione di protezione cardiovascolare osservata anche nei pazienti non diabetici supporta l'idea che l'impatto di questa classe di farmaci non sia mediato da un effetto metabolico sullo compenso glicemico. Più recentemente si sono resi disponibili anche i dati relativi allo studio EMPEROR Reduced che ha pienamente confermato le osservazioni riportate nello studio DAPA-HF confermando l'efficacia degli SGLT2-i sullo SC in pazienti diabetici e non diabetici (27). L'FDA ha accordato la revisione prioritaria per l'utilizzo di dapagliflozin nei pazienti con SC, aprendo alla possibilità di utilizzo di questi farmaci specificatamente per la cura dello SC.

Un altro aspetto interessante di importante rilevanza clinica è quello relativo all'introduzione degli SGLT2-i nella terapia del paziente con SC nel contesto di una terapia già in atto. Un controllo attento della funzione renale, elettroliti plasmatici, del peso corporeo e della pressione arteriosa è consigliato anche in relazione al fatto che la terapia con SGLT2i non è raccomandata in condizioni di ipovolemia, e che in euvoemia grande attenzione dovrà comunque essere posta all'andamento della pressione arteriosa nel tempo, riducendo se necessario la terapia diuretica preesistente nel caso di ipotensione sintomatica. Inoltre, condizioni che possono determinare disidratazione (aumento della temperatura corporea, gastroenterite, stress chirurgico) dovranno essere attentamente monitorate quando l'SGLT2-i è utilizzato con un diuretico. In quest'ottica l'inizio della terapia con SGLT2-i in queste condizioni non è raccomandato (28). Nel caso particolare del paziente già in terapia con diuretico, l'SGLT2-i può essere introdotto senza modificare la dose del tiazidico mentre la dose del diuretico dell'ansa dovrebbe essere ridotta della metà considerando la possibilità di riportarla alla dose precedente nel caso di rialzo pressorio o di incremento ponderale (28).

## Bibliografia

1. Solang L, Malmberg K, Ryden L. Diabetes mellitus and congestive heart failure. Further knowledge needed. *Eur Heart J*. 1999;20:789-95.
2. Paolillo S, Rengo G, Pellegrino T, et al. Insulin resistance is associated with impaired cardiac sympathetic innervation in patients with heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;10:1148-1153.
3. Thrainsdottir I, Aspelund T, Thorgeirsson G, et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care*. 2005;28:612-616.
4. Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:853-872.
5. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, 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.
6. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2015;373:232-42.
7. McGuire DK, Alexander JH, Johansen OE, et al; CARMELINA Investigators. Linagliptin Effects on Heart Failure and Related Outcomes in Individuals With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular and Renal Risk in CARMELINA. *Circulation*. 2019;139:351-361
8. McAlister FA, Eurich DT, Majumdar SR, et al. The risk of heart failure in patients with type 2 diabetes treated with oral agent monotherapy. *Eur J Heart Fail* 2008;10(7):703-08.
9. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, 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 Diab Endocrinol* 2017;5:887-97.
10. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al; CAROLINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322:1155-66.
11. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, et al. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975;55:845-55.
12. Gerstein HC, Jung H, Ryden L, et al. Effect of Basal Insulin Glargine on First and Recurrent Episodes of Heart Failure Hospitalization The ORIGIN Trial (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention). *Circulation* 2018;137:88-90.
13. Pratley RE, Husain M, Lingvay I, Pieber TR, Mark T, Saevereid HA, Møller DV, Zinman B; DEVOTE Study Group. Heart failure with insulin degludec versus glargine U100 in patients with type 2 diabetes at high risk of cardiovascular disease: DEVOTE 14. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18:156.
14. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2019;139(17):2022-31.
15. Marsico F, Paolillo S, Gargiulo P, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on major cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without established cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2020 Feb 20;ehaa082. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa082.
16. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-28
17. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J*. 2016;37:1526-1534.
18. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program Collaborative Group Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2017;377:644-657.
19. Matthews DR, Li Q, Perkovic V, et al. Effects of canagliflozin on amputation risk in type 2 diabetes: the CANVAS Program. *Diabetologia*. 2019;62:926-938.
20. Radholm K, Figtree G, Perkovic P, et al. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2018;138:458-468.
21. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.

22. Kato ET, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019;139:2528-2536.
23. Perrone-Filardi P, Avogaro A, Bonora E, et al. Mechanisms linking empagliflozin to cardiovascular and renal protection. *Int J Cardiol*. 2017;241:450-456.
24. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:1425-1435.
25. Cannistraci R, Mazzetti S, Mortara A, et al. Risk stratification tools for heart failure in the diabetes clinic. *Nutr Metab Cardiovas* 2020;30:1070-1079.
26. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008.
27. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S et al EMPEROR-Reduced Trial Investigators Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure *N Engl J Med* 2020 doi: 10.1056/NEJMoa2022190. Online ahead of print.
28. Cherney DZ, Udell JA. Use of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Hands of Cardiologists: With Great Power Comes Great Responsibility. *Circulation* 2016;134:1915-17.