

GESTIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEL DIABETE: UN DOCUMENTO CONGIUNTO DELLE SOCIETÀ ITALIANE DI CARDIOLOGIA (SIC) E DI DIABETOLOGIA (SID)

1. MALATTIA CORONARICA E DIABETE.

Ciro Indolfi¹, Angelo Avogaro², Carmen Spaccarotella³

¹ Division of Cardiology, University Magna Graecia, Catanzaro and Mediterranea Cardiocentro, Napoli.

² Dipartimento di Medicina, Sezione di Diabete e Malattia del Metabolismo, Università di Padova

³ 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 cardiovascolare¹. 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 DM¹.

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 piastrine¹.

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 glicometabolico².

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 età¹.

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 glucosio¹. 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 aggiuntivo
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 m², 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 / 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 DM⁶.

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 ≥ 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 ESC³.

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

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

ABI: indice braccia-gamba, CAC: coronary artery calcium, CTCA: computer tomography coronary angiography, CV cardiovascular, CVD cardiovascular disease, DM diabetes mellitus, ECG electrocardiogram.

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 anginosa⁷.

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 ≤ 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 (HbA1c) $<7\%$ (<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 agonists 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 terapia⁴:

- 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.
- 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 $\leq 35\%$), la rivascolarizzazione chirurgica (CABG) migliora la sopravvivenza rispetto alla terapia medica⁹. 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 ≤ 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.

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	Ia A
con malattia a grado alto di complessità (≥ 33)	I A	III B

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-Reduced¹¹.

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 CV¹² e del DAPA-HF¹³. 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, Corra` U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs R, Løchen ML, Lo`llgen 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 Ju"ni, 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 Svtil, 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. Elghamazi, 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 random- ized 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.

2. GESTIONE DELL'IPERGLICEMIA IN PAZIENTI DIABETICI CON MALATTIA CARDIOVASCOLARE.

Agostino Consoli¹, Gianfranco Sinagra², Stefania Paolillo³

¹ Department of Medicine and Ageing Sciences and CeSI-Met, University D'Annunzio, Chieti, Italy.

² Cardiovascular Department 'Ospedali Riuniti' and University of Trieste, Trieste, Italy.

³ 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'HbA1c dipende soprattutto (come per tutti i farmaci antidiabetici) dai valori di partenza di HbA1c. In media, in pazienti diabetici naïve al trattamento farmacologico, la riduzione di HbA1c 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 HbA1c 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 HbA1c 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 HbA1c 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 HbA1c 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 m² 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 HbA1c.

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 line guida e consensus statements (1,4) raccomandano che un paziente diabetico con anamnesi CV positiva DEVE ESSERE TRATTATO con inibitori di SGLT2 o agonisti recettoriali 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 line 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 HbA1c and e nella proporzione di pazienti che riesce e 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 HbA1c 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, Hutflless 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 overweight 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.

3 TRATTAMENTO DELLA DISLIPIDEMIA NEI PAZIENTI DIABETICI CON MALATTIE CARDIOVASCOLARI.

Francesco Barillà, Francesco Purrello², Roberto Scicali²

¹ Department of Cardiovascular, Respiratory, Nephrologic, Anesthesiologic and Geriatric Sciences, Sapienza" University of Rome, Italy.

² 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 Institute¹. 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 ≤ 100 mg/dL o ancor meglio di ≤ 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.

E' stato lo studio IMPROVE-IT³ 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^{3,4,5} 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 LDL⁶. 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-IT³ 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'inibizione 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, poichè 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 ≥ 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 Association⁶ 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 sottocutanea, 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 PCSK 9 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 FOURIER⁴ e nell'ODYSSEY Outcome⁵. 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 ≥ 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 ≥ 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. E 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 (PPARalfa), 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'aumentare 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 PPARalfa sono raccomandati dalle linee guida nel trattamento della ipertrigliceridemia del paziente diabetico associati o non alle statine⁸.

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 IT⁹ 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, Bhala 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, Lecroq 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

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

Roberto Pedrinelli², Massimo Federici,¹

¹Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica, Università di Pisa

²Dipartimento 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]. E' però da sottolineare che i pazienti diabetici erano stati esclusi da tale studio, poiché nel precedente trial *ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) - 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 mm/Hg) nei pazienti ad alto rischio - purchè 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

PERCHE' PERSEGUIRE OBIETTIVI PRESSORI PIU' STRINGENTI NEI PAZIENTI IPERTESI CON DMT2

La raccomandazione ACC/AHA ad una strategia antipertensiva 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 antipertensivo intensivo (SBP target < 120 mmHg) o convenzionale (SBP target < 140 mmHg). Questi studi [8-10] hanno confermato i benefici di un trattamento antipertensivo 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 presentata 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.

PERCHE' ADOTTARE UNA STRATEGIA TERAPEUTICA PIU' 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 ≥ 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 antipertensiva 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 risultati 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 quelli 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/indevelopment/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.

5. TERAPIA ANTIAGGREGANTE PER LA PREVENZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEI PAZIENTI DIABETICI.

Franco Cavalot¹ Massimo Mancone²

¹SSD Malattie Metaboliche e Diabetologia, AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano (Torino)

²Dipartimento 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 intra-cranici, 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 studio 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 ¼ 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 trattamento 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 P2Y₁₂ 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 dì) 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 P2Y₁₂ 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 piastrinica con i nuovi e più potenti inibitori di P2Y₁₂ 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 2,5mg x 2/die + ASA rispetto all'ASA nella riduzione dell'end-point composito 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, Kanauchi 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, Lanus 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 38. *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, Lanus 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, Yusuf S, Guzik TJ, Bhatt DL, Branch KRH, Cook BR, 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.
- 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.

CHAPTER 6: Scompenso cardiaco e diabete di tipo 2

Gianluca Perseghin¹, Pasquale Perrone Filardi², Stefania Paolillo²

¹ Dipartimento di Medicina e Riabilitazione, Policlinico di Monza, Università degli Studi di Milano Bicocca ² Dipartimento Scienze Biomediche Avanzate, Università Federico II. Napoli e Mediterranea Cardiocentro, Napoli

1. 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).

1. 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 and amplificare i meccanismi di progressione della cardiomiopatia diabetica e in ultima analisi rappresentano futuri potenziali obiettivi della terapia dello scompenso cardiaco.

2. Terapia dello SC nei pazienti con DM

Nel 2019, l'ESC ha sviluppato in collaborazione con l'EASD, 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 sinusale, nel caso in cui la frequenza cardiaca a riposo rimanga ≥ 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 cerebri.

La raccomandazione per l'utilizzo di device elettronici, ICD/CRT e per le procedure di rivascularizzazione sono le stesse che si applicano ai pazienti senza DM. La rivascularizzazione 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.

3. Prevenzione dello SC e utilizzo dei farmaci anti-diabete

Farmaci anti-diabetici 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-iperglicemici 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 gliflozina, 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 Multicenter 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 HFrEF e 7.7% con HFpEF) documentava un effetto positivo di dapagliflozin sulle ospedalizzazioni per SC nei pazienti con HFrEF 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).

4. 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 composito 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 neprilisina. 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.