

Beyond Glycemia

www.beyondglycemia.com

TRIMESTRALE A CARATTERE SCIENTIFICO

Anno XII - N. 3, Settembre 2022
ISSN 2279-9729

03

Editoriale
a cura del Board Scientifico

04

Screening della malattia aterosclerotica nel paziente con diabete: quali strumenti?
Pasquale Perrone Filardi, Christian Basile

09

Malattia renale cronica nel paziente con diabete: non sempre nefropatia diabetica
Roberto Pontremoli

14

Perché nel 2022 vengono ancora prescritti i farmaci secretagoghi nei diabetici di tipo 2?
Fabio Lucio Albini

19

Nota 100: le integrazioni e le precisazioni di AIFA
Agostino Consoli

Beyond Glycemia

Anno XII - N. 3, 2022
Periodico trimestrale a carattere scientifico
Registrazione Tribunale di Milano n. 383 del 13/07/2011

www.beyondglycemia.com

Editore MEDIABOUT S.r.l.
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano
Tel. 02 58118054
E-mail: info@mediabout.it
www.mediabout.it

Direttore Responsabile Mauro Rissa

Board Scientifico Fabio Lucio Albini
Agostino Consoli
Andrea Giaccari
Marta Letizia Hribal
Pasquale Perrone Filardi
Roberto Pontremoli

Redazione MEDIABOUT S.r.l.

Impaginazione MEDIABOUT S.r.l.

Stampa Galli Thierry Stampa S.r.l.
Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

EDITORIALE

Cari Lettori,

Anche in questo terzo numero del XII anno di attività della rivista Beyond Glycemia, trovate quattro contributi che approfondiscono diversi aspetti della patologia diabetica e del suo trattamento. Nel primo contributo, il Prof. Perrone Filardi e il Dr. Basile discutono l'opportunità in pazienti con diabete, ma senza sintomi che facciano sospettare la presenza di aterosclerosi, di effettuare screening per tale complicanza, presentando i vari strumenti disponibili per condurre questi screening. Il secondo contributo approfondisce la problematica della malattia renale cronica, evidenziando come si tratti di una condizione sempre più diffusa e come essa presenti, anche nei pazienti con diabete, un decorso molto variabile e come sia quindi importante caratterizzare i singoli pazienti e individuare una terapia adeguata. Il Prof. Pontremoli, autore del contributo ed esperto di malattia renale, sottolinea come ci siano evidenze a favore dell'efficacia dei farmaci della classe degli inibitori degli SGLT-2 in questa categoria di pazienti e come il loro utilizzo sia raccomandato dalle linee guida internazionali. Segue un

interessante commento del Dr. Albinì che discute le possibili motivazioni alla base della mancata deprescrizione di farmaci secretagoghi (sulfaniluree e glinidi), prendendo in considerazione il punto di vista dei pazienti, dei medici di medicina generale e dei diabetologi. Il Dr. Albinì conclude invitando le principali società scientifiche a intraprendere un'ulteriore campagna per favorire una più efficace attuazione delle linee guida più recenti per il trattamento dei pazienti con diabete. Chiude il numero il contributo del Prof. Consoli che riassume le precisazioni e le modifiche apportate dall'AIFA, nel Maggio 2022, alla Nota 100 relativa alla prescrivibilità dei farmaci appartenenti alle classi degli inibitori degli SGLT-2, degli agonisti del GLP-1, degli inibitori di DPP-4 e delle loro associazioni precostituite. Tali modifiche sono state sollecitate proprio dalle principali società scientifiche italiane e rendono possibile la prescrizione dei farmaci oggetto della Nota in modo più razionale e più aderente alle linee guida.

Con la speranza che i commenti possano essere di supporto nella vostra attività, Vi auguriamo una Buona Lettura ed una buona ripresa di anno lavorativo.

Il Board Scientifico

Screening della malattia aterosclerotica nel paziente con diabete: quali strumenti?

Pasquale **Perrone Filardi**, Christian **Basile**

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli studi di Napoli "Federico II"

Introduzione

La patologia cardiovascolare (CV) aterosclerotica rappresenta la principale causa di morbidità e mortalità nel paziente con diabete mellito (DM). Tuttavia, nonostante sia ormai dimostrata l'efficacia del controllo dei fattori di rischio CV nel rallentare lo sviluppo, non vi è un parere unanime tra le società scientifiche sulla validità dell'utilizzo di strumenti diagnostici di screening al fine di ridurre l'incidenza di eventi CV ischemici nel paziente diabetico (1).

Screening della malattia coronarica nel paziente diabetico

Lo screening della malattia aterosclerotica coronarica nel paziente asintomatico affetto da DM è un argomento ancora controverso. Secondo l'algoritmo proposto dalla Società Italiana di Diabetologia (SID) in accordo con la Società Italiana di Cardiologia (SIC) e la Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA) la strategia dovrebbe consistere nel selezionare i pazienti con probabilità pre-test di cardiopatia ischemica silente suffi-

cientemente elevata, ottimizzando in questo modo il rapporto costo/beneficio (Figura 1). Per cardiopatia ischemica silente si intende la presenza di malattia aterosclerotica coronarica (stenosi >50% nei vasi epicardici) in assenza di sintomi riconducibili alla stessa.

Oltre all'esecuzione in tutti i pazienti affetti da DM di esami di primo livello come l'elettrocardiogramma (ECG) annuale e l'ecocardiografia (ECO) da eseguire secondo indicazione clinica, si raccomanda l'esecuzione di test funzionali nei pazienti con elevata probabilità di coronaropatia silente (Figura 2) indipendentemente da ECG ed ECO. La tomografia computerizzata a emissione di fotoni singoli (SPECT) o l'ECO sotto sforzo vengono considerate come indagini di prima scelta con uguale livello di raccomandazione, anche se va considerata la mancanza di esposizione radioattiva per l'ecocardiografia (2,3).

Anche le linee guida dell'American Diabetes Association (ADA) raccomandano l'esecuzione di un ECG e di un'ECO come test iniziali, ma sconsigliano di selezionare i pazienti sulla base dei

Criteria di definizione del paziente con alta probabilità pre-test di aterosclerosi coronarica asintomatica

Macroangiopatia non coronarica avanzata/molto avanzata

Sintomatica

- Precedenti eventi aterotrombotici
- Interventi di rivascolarizzazione

Non sintomatica

- Arteropatia periferica con ABI < 0,9
- Stenosi carotidea asintomatica > 50%
- Aneurisma aortico

Score di rischio coronarico (UKPDS) > 30% a 10 anni

Score di rischio coronarico (UKPDS) > 20% a 10 anni + almeno uno dei seguenti:

- Placche ateromasiche determinanti stenosi > 20% del lume vasale in qualsiasi distretto
- GFR < 30 mL/min per 1,73 m²
- Neuropatia autonoma cardiaca
- Disfunzione erettile
- Familiarità di I grado positiva per cardiopatia ischemica in giovane età

Score di rischio coronarico (UKPDS) > 20% a 10 anni + almeno due dei seguenti:

- GFR < 60 mL/min per 1,73 m²
- Micro o macroalbuminuria
- Retinopatia laser-trattata/proliferante

Il paziente che soddisfa i criteri di almeno un riquadro ha elevata probabilità di coronaropatia silente.

ABI = indice caviglia-braccio; GFR = tasso di filtrazione glomerulare; UKPDS = UK Prospective Diabetes Study.

Modificato da ref. 2

Fig. 1

fattori di rischio e non raccomandano lo screening dei pazienti asintomatici a medio e alto rischio di patologia coronarica dal momento che questa attività di screening non si è tradotta in una riduzione di eventi CV anche quando i fattori di rischio erano trattati in maniera intensiva (4-6).

Alcuni studi prospettici hanno mostrato come il calcio coronarico valutato attraverso la TAC sia un predittore indipendente di malattia aterosclerotica superiore rispetto agli score di rischio UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) e Framingham (7-9). Mediante il ricorso alla TAC è possibile non solo identificare le stenosi coronariche (angioTC coronarica) ma anche calcolare il punteggio del Calcio Score Coronarico (CAC) che consente di stimare il grado di aterosclerosi. Un punteggio di CAC pari a 0 è associato ad una prognosi favorevole mentre al crescere del punteggio aumenta il rischio relativo di mortalità (10), pertanto la sua valutazione può essere presa in considerazione nel paziente di età superiore a 40 anni anche se, nonostante la sua utilità nell'ottimizzare la valutazione del rischio, non ci sono studi che dimostrino una riduzione della mortalità nei pazienti valutati attraverso questa metodica (1). Le attuali linee guida della European Society of Cardiology (ESC) sulle cardiopatie nel paziente diabetico raccomandano la valutazione routinaria della microalbuminuria, risultando questa correlata ad un maggiore rischio di malattia CV, e l'esecuzione

di un ECG a riposo per l'identificazione di ischemia silente. Ulteriori test di imaging e funzionali possono essere presi in considerazione a seconda del rischio CV secondo le raccomandazioni riportate in Tabella 1. Lo screening mediante valutazione dello spessore intima-media all'ecocolordoppler dei tronchi sovra-ortici, invece, non è raccomandato. Anche l'ESC non raccomanda lo screening routinario dell'aterosclerosi coronarica nei pazienti asintomatici (10). In Tabella 2 vengono messe a confronto le raccomandazioni delle principali società scientifiche.

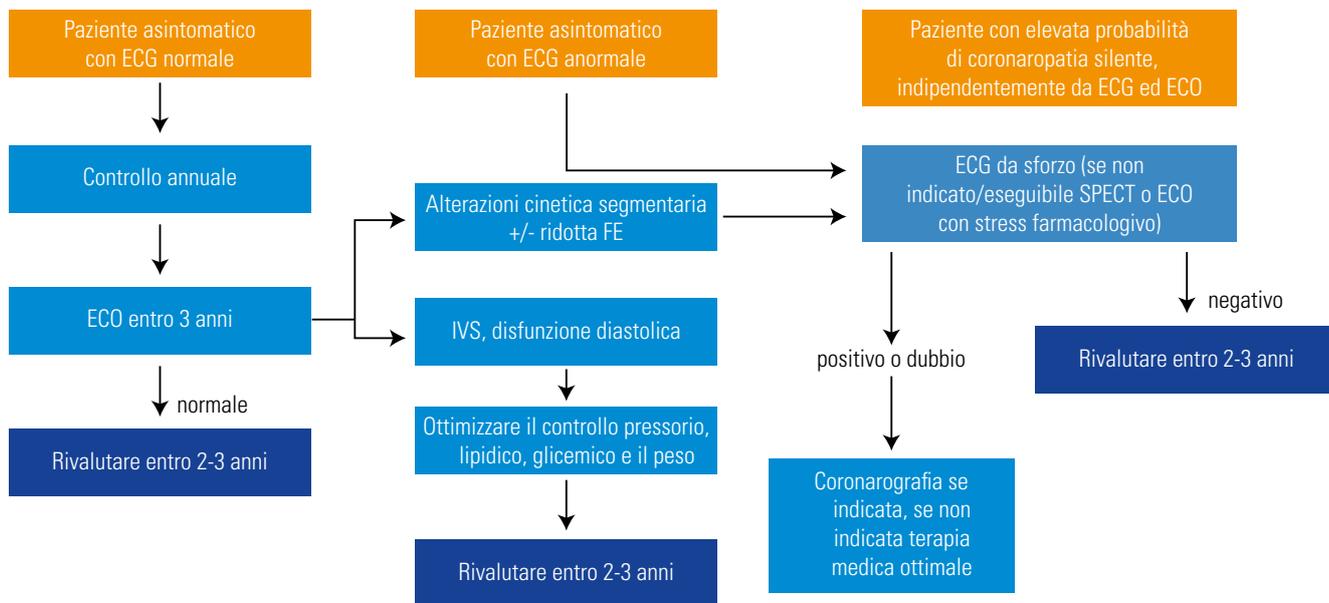
Screening dell'aterosclerosi periferica nel paziente diabetico

Aterosclerosi carotidea

Il diabete è associato ad un incremento del rischio di malattia aterosclerotica carotidea pur non essendo specificamente correlato né alla progressione né all'instabilità della placca (11) per cui non vi sono chiare indicazioni di screening differenti rispetto a quello della popolazione generale.

Ad ogni modo, nonostante le evidenze siano più labili rispetto a quelle per il CAC score, la valutazione ecografica delle placche carotidee può essere considerata come un modificatore di rischio nel paziente a rischio intermedio quando il CAC score non può essere stimato (12).

Algoritmo suggerito per la ricerca di aterosclerosi coronarica asintomatica nel paziente affetto da diabete mellito di tipo 2



ECG = elettrocardiogramma; ECO = ecocardiografia; FE = frazione di eiezione; IVS = spessore del setto interventricolare; SPECT = tomografia computerizzata a emissione di fotoni singoli

Modificato da ref. 2

Fig. 2

Raccomandazioni per l'uso di esami di laboratorio, elettrocardiogramma e test di imaging per la valutazione del rischio cardiovascolare nei pazienti asintomatici affetti da diabete mellito

RACCOMANDAZIONE	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 nella valutazione 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 pazienti asintomatici con DM a rischio moderato	IIb	B
L'angiogramma coronarico 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 può essere considerato un modificatore del rischio nell'ambito della valutazione del rischio cardiovascolare	IIb	B
L'individuazione di placche aterosclerotiche carotidee tramite TC o RMN potrebbe essere considerata un modificatore di rischio in pazienti con DM a rischio cardiovascolare moderato o alto	IIb	B
L'ecoTSA per la misura dello spessore intima-media non è raccomandato come screening per il rischio cardiovascolare	III	A
La valutazione routinaria dei biomarker 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

ABI = indice caviglia-braccio; CAC = calcio coronarico; CVD = malattia cardiovascolare; DM = diabete mellito; ECG = elettrocardiogramma; ecoTSA = ecocolordoppler tronchi sovraortici; RMN = risonanza magnetica nucleare; TAC = tomografia assiale computerizzata; TC: tomografia computerizzata.

Modificata da ref. 10

Tab. 1

Arteriopatia obliterante degli arti inferiori

L'arteriopatia obliterante degli arti inferiori nei pazienti affetti da DM ha una prognosi peggiore rispetto a quella dei pazienti non diabetici, esitando in amputazione 5 volte più frequentemente (11). Dati epidemiologici dimostrano che la vasculopatia periferica, associata o meno alla neuropatia, è presente nel 50% dei pazienti diabetici con lesioni a carico degli arti inferiori (13). La presenza di malattia aterosclerotica periferica, inoltre, è stata associata ad un rischio più elevato di coronaropatia e recenti studi hanno evidenziato che la sua progressione correla con un aumento di eventi CV (14). L'ADA sottolinea che lo screening iniziale della malattia aterosclerotica periferica (PAD) dovrebbe partire da un'anamnesi di claudicatio o affaticamento muscolare ed una valutazione dei polsi tibiale posteriore e pedidio (15). A tal proposito, un docu-

mento di consenso sulla PAD della SID con la Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare (SICVE) sconsiglia di applicare le classificazioni della PAD in uso nei soggetti non diabetici per la minore rappresentazione della sintomatologia tipica della vasculopatia periferica e sottolinea la maggiore affidabilità del polso tibiale posteriore rispetto al pedidio (non apprezzabile nel 30% dei pazienti anche in assenza di patologia vascolare) (14). La survey di Apelqvist et al. sull'ulcera diabetica in pazienti con vasculopatia ischemica mostra come, se non si fosse andati oltre queste comuni manovre semeiologiche, l'arteriopatia periferica sarebbe stata erroneamente esclusa nel 50% dei pazienti (16). Nei pazienti con segni o sintomi di PAD bisognerebbe valutare l'Ankle-Brachial index (ABI). L'ADA raccomanda di misurare l'ABI nei pazienti diabetici di età superiore a 50 anni (o di età inferiore se con fattori di rischio per

PAD) e di ripetere il test, se normale, ogni 5 anni (15). Il limite di questa metodica è rappresentato dalle estese calcificazioni di parete che potrebbero rendere il test falsamente normale ma che sono tuttavia tipicamente assenti a livello delle dita consentendo di arginare il problema ricorrendo alla misurazione della pressione sistolica all'alluce (toe/brachial index –TBI)

(14). Queste metodiche di screening possono contribuire ad identificare i pazienti affetti da malattia aterosclerotica periferica e selezionare quelli da sottoporre ad esami di imaging non invasivi ed invasivi e test atti a valutare il potenziale riparativo delle lesioni ulcerative.

Confronto tra linee guida sullo screening dell'aterosclerosi coronarica del paziente affetto da diabete mellito

Società	Raccomandazione primaria	Raccomandazione secondaria	Ulteriori raccomandazioni
American College of Cardiology – Imaging Council	Pazienti asintomatici con DM2 dovrebbero essere valutati mediante CAC	Lo stress funzionale dovrebbe essere utilizzato in pazienti sintomatici e pazienti con CAC > 400	AngioTC coronarica non è raccomandata come strumento di screening. Tuttavia, nei pazienti senza arteriosclerosi coronarica alla TC, il tasso di eventi a breve e medio termine è molto basso
American College of Cardiology/American Heart Association 2019	Lo screening per aterosclerosi subclinica potrebbe essere utile in pazienti selezionati per migliorare la classificazione del rischio	Il CAC potrebbe essere utilizzato per riclassificare il rischio nei pazienti a rischio borderline di eventi a 10 anni (5%-7,5% e 7,5% - 20%). Raccomandazione classe IIa	Se CAC=0, è ragionevole mantenere la terapia con statine e rivalutare in 5-10 anni, se non ci sono altri fattori di rischio
American Diabetes Association (ADA)	I pazienti asintomatici con DM2 non dovrebbero essere sottoposti a screening, dato che non migliora l'outcome se tutti i fattori di rischio sono trattati in maniera ottimale	Screening della malattia arteriosclerotica coronarica in presenza di sintomi tipici o atipici o in presenza di anomalie carotide, TIA, stroke, claudicatio, PAD o anomalie elettrocardiografiche	L'ECG da sforzo con o senza ECO potrebbe essere utilizzato come test iniziale per lo screening della CAD; In pazienti > 40 anni, lo screening con CAC può essere preso in considerazione; tuttavia, nonostante una migliore stratificazione del rischio, non c'è evidenza di un miglioramento dell'outcome
Diabetes Canada	Nessuna raccomandazione specifica per il paziente asintomatico	Screening della malattia arteriosclerotica coronarica in presenza di sintomi tipici o atipici o in presenza di anomalie carotide, TIA, stroke, claudicatio, PAD o anomalie elettrocardiografiche	L'ECG da sforzo dovrebbe essere utilizzato per primo per diagnosticare la CAD; per i pazienti per i quali è controindicato, lo stress farmacologico con imaging, CAC, AngioTC coronarica rappresentano valide alternative; nei pazienti senza lesioni arteriosclerotiche alla TC, la sopravvivenza in assenza di eventi a 5 anni è eccellente
European Association for the Study of Diabetes	I pazienti asintomatici con DM2 potrebbero beneficiare di screening, ma non è raccomandato dall'ADA	CAC è superiore ai fattori di rischio nel predire eventi a breve termine e ischemia miocardica; un basso ABI, alto IMT o alto PWV aggiungono informazioni prognostiche	Lo screening dovrebbe essere praticato nei pazienti ad alto rischio, come i pazienti con alto CAC score, PAD o proteinuria o quelli che iniziano un programma di esercizio importante
European Society of Cardiology	Nessuno screening nei pazienti asintomatici	CAC può essere utilizzato per migliorare la stratificazione del rischio nei pazienti a rischio intermedio di malattia (5%-10%); raccomandazione di classe IIb per CAC, ABI e imaging della placca carotidea	I pazienti con placche carotide e aterosclerosi all'angioTC coronarica sono a rischio molto alto. IMT non deve essere utilizzata per la stima del rischio

ABI = indice caviglia-braccio; CAC = calcio coronarico; CAD = aterosclerosi coronarica; DM2, diabete mellito di tipo 2; ECG = elettrocardiogramma; ECO = ecocardiografia; IMT, spessore intima-media; PAD, arteriopatia periferica; PWV = pulse wave velocity; TC = tomografia computerizzata; TIA = attacco ischemico transitorio.

Tab. 2

Conclusioni

Le complicanze CV rappresentano una delle problematiche principali nella popolazione di pazienti affetti da DM. Attraverso l'integrazione della valutazione clinica, dei test di imaging funzionali e/o anatomici è possibile ottenere una più accurata stratificazione del rischio CV. La opportunità di screening nei pazienti asintomatici resta un argomento controverso e molte

società scientifiche, data la scarsità di evidenze in merito, raccomandano solo in casi selezionati l'esecuzione di tecniche di imaging per lo screening della malattia CV asintomatica.

Nuovi studi sarebbero necessari per definire percorsi standardizzati, facilmente adattabili al singolo paziente e costo-efficienti per la prevenzione delle complicanze CV in questa coorte di pazienti.

BIBLIOGRAFIA

- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S144-S174. doi: 10.2337/dc22-S010. Erratum in: *Diabetes Care*. 2022 Mar 07;: PMID: 34964815.
- Perrone-Filardi P, Achenbach S, Möhlenkamp S, Reiner Z, Sambucetti G, Schuijff JD, Van der Wall E, Kaufmann PA, Knuuti J, Schroeder S, Zellweger MJ. Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011 Aug;32(16):1986-93
- SID Gruppo di Studio Diabete e Aterosclerosi: PierMarco Piatti (coordinatore), Angelo Avogaro, Giovanni Anfossi, Diego Ardigo, Saula Vigili de Kreutzenberg, Sandro Inchiostro, Angela Albarosa Rivellesse, Mariella Trovati, Sabina Zambon, Ivana Zavaroni AMD: Adolfo Arcangeli, Sandro Gentile ANMCO: Maddalena Lettino, Antonio Mafri, Massimo Uguccioni ARCA: Alfio Bianchi, Vincenzo Cavallaro, Igor Monducci SIC: Christian Cadeddu, Giuseppe De Luca SISA: Enzo Manzato. Consensus: screening e terapia della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico. *Il Diabete* vol 22 n 4, 2010
- Gerber TC, Carr JJ, Arai AE, et al. Ionizing radiation in cardiac imaging: a science advisory from the American Heart Association Committee on Cardiac Imaging of the Council on Clinical Cardiology and Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. *Circulation* 119: 1056–1065, 2009.
- Wackers FJT, Young LH, Inzucchi SE, et al.; Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004;27:1954–1961 177.
- Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, Tiengo A, Avogaro A. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:65–71
- Young LH, Wackers FJT, Chyun DA, et al.; DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1547–1555
- Elkeles RS, Godsland IF, Feher MD, et al. PREDICT Study Group. Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes: the PREDICT study. *Eur Heart J* 2008;29:2244–2251
- Raggi P. Screening for Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Controversies and Guidelines. *Can J Diabetes*. 2020 Feb;44(1):86-92. doi: 10.1016/j.jcjd.2019.08.009. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31594760.
- Anand DV, Lim E, Hopkins D, et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2006;27:713–721
- 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 M, 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*. 2020 Jan 7;41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Dec 1;41(45):4317. PMID: 31497854.
- Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Röther J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018 Mar 1;39(9):763-816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095. PMID: 28886620.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozlu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wanner C, Williams B; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. PMID: 34458905.
- L. Prompers, N. Schaper, J. Apelqvist, M. Edmonds, E. Jude, D. Mauricio, L. Uccioli, V. Urbancic, K. Bakker, P. Holstein, A. Jirkovska, A. Piaggese, G. Ragnarson-Tennvall, H. Reike, M. Spraul, K. Van Acker, J. Van Baal, F. Van Merode, I. Ferreira, M. Huijberts: Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. *The EURODIABE Study Diabetologia* (2008) 51:747-755
- Associazione medici diabetologi, Società italiana di chirurgia vascolare ed endovascolare, Società italiana di diabetologia, Società italiana di radiologia medica ed interventistica. Documento di consenso – Trattamento arteriopatia periferica nel diabetico. Dicembre 2012.
- Andrew J.M. Boulton, David G. Armstrong, Stephen F. Albert et al. Comprehensive Foot Examination and Risk Assessment. *Diabetes care*, volume 31, number 8, august 2008
- Jan Apelqvist, MD, PhD, a Targ Elgzyri, MD, a Jan Larsson, MD, PhD, b Magnus Löndahl, MD, PhD, a Per Nyberg, MD, PhD, and Johan Thörne, MD, PhD: Factors related to outcome of neuroischemic/ ischemic foot ulcer in diabetic patients. *J Vasc Surg* 2011;53:1582-8.

Malattia renale cronica nel paziente con diabete: non sempre nefropatia diabetica

Roberto Pontremoli

Dipartimento di Medicina Interna

Università degli Studi e IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

Secondo i più recenti studi, circa il 10% della popolazione è affetta da malattia renale cronica (MRC). Ciò è in parte dovuto all'aumento dell'aspettativa di vita nella popolazione generale e in parte al crescere dei principali fattori di rischio per MRC: il diabete, l'ipertensione, l'obesità e in generale le complicanze aterosclerotiche. La prevalenza di MRC è ancor più elevata nei sottogruppi di pazienti a rischio quali gli ipertesi, gli anziani, i diabetici. La presenza e la gravità della MRC è diagnosticabile con l'impiego dei due principali biomarcatori di malattia: la stima del filtrato glomerulare (eGFR) e l'albuminuria. Di solito è necessario che la riduzione del GFR, la presenza di albuminuria o le anomalie morfologiche o strutturali dei reni siano presenti da almeno tre mesi per poter parlare di MRC (Figura 1) (1-4).

In Italia la nefropatia diabetica, o meglio, la MRC in corso di diabete, rappresenta la prima causa di accesso al trattamento sostitutivo renale (dialisi o trapianto di rene). Studi relativamente recenti condotti su una ampia casistica di pazienti con diabete di tipo 2 (DMT2) hanno confermato che fino al 40-45% dei pazienti sviluppa una forma di danno renale nella loro vita. Nella maggior parte dei casi è presente albuminuria; in altri la riduzione del GFR

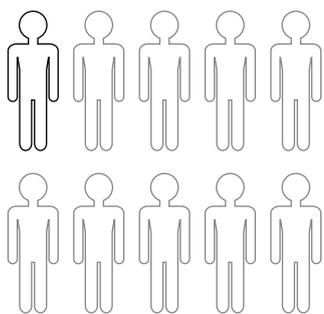
è isolata e in una piccola percentuale di casi entrambe queste alterazioni coesistono (Figura 2) (5).

La MRC è una delle principali cause di mortalità e morbilità a livello mondiale e rappresenta una delle principali fonti di spesa sanitaria nei paesi occidentali. L'identificazione precoce dei pazienti con MRC o a rischio di svilupparla può avere importanti e favorevoli ricadute sulla salute pubblica.

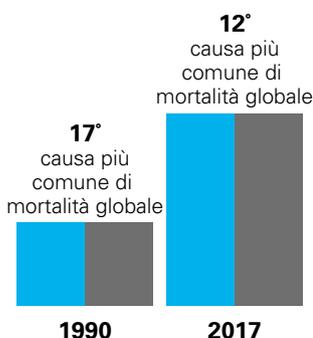
La terapia per prevenire la MRC e rallentarne il peggioramento verso lo stadio terminale (ESRD) è tradizionalmente basata sulla correzione e sulla ottimizzazione dei fattori di rischio renale e cardiovascolare. In particolare, il controllo ottimale della pressione arteriosa (preferenzialmente con farmaci inibitori del sistema renina angiotensina aldosterone), dei valori di colesterolo LDL e il compenso glicometabolico nei pazienti diabetici costituiscono gli elementi fondanti per prevenire l'insorgenza di MRC e rallentarne la progressione verso l'uremia. Questa strategia terapeutica si è tuttavia dimostrata non completamente efficace nel modificare la storia naturale della MRC e nel ridurre l'eccesso di morbilità e mortalità, soprattutto cardiovascolare, nei pazienti nefropatici. Lo scenario terapeutico è stato recentemente rivoluzionato

MRC e Diabete: le dimensioni del problema

Elevata prevalenza di MRC nel mondo ca. 10%



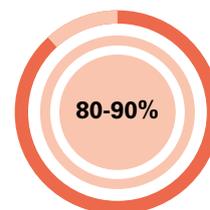
La MRC è una delle principali cause di mortalità nel mondo



Il Diabete è la principale causa di MRC nel mondo



Nella maggior parte dei casi la MRC rimane non diagnosticata



Gli stadi iniziali della MRC sono spesso asintomatici

DMT2 = diabete mellito di tipo 2; MRC = malattia renale cronica

Fig. 1

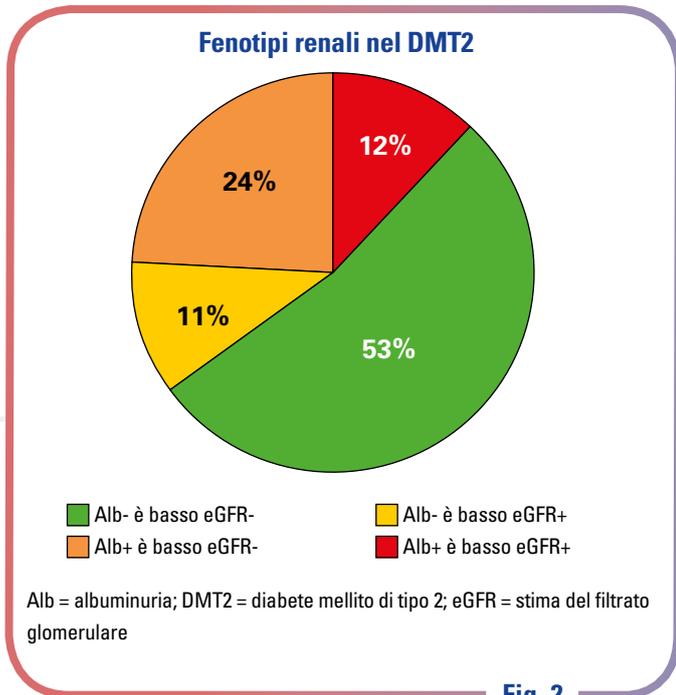


Fig. 2

diabetici, e sono rapidamente diventati la classe di farmaci di riferimento nella terapia della MRC.

Presentazione clinica e storia naturale della MRC nel paziente con diabete

La presentazione clinica della nefropatia diabetica è cambiata negli ultimi 10-20 anni ed è molto eterogenea. Se un tempo si riteneva che la nefropatia diabetica fosse una condizione sempre caratterizzata da un rapido decremento del filtrato glomerulare, da un aumento dell'escrezione urinaria di albumina e da un tumultuoso peggioramento fino all'uremia nell'arco di pochi anni, oggi i quadri di presentazione sono spesso diversi, talvolta caratterizzati solo dalla riduzione del GFR o da modesti aumenti nell'escrezione urinaria di albumina. Sebbene la presenza e l'entità dell'albuminuria si confermino un potente fattore di rischio per la progressione del danno renale, l'elevata quota di pazienti cosiddetti "non albuminurici" che – se pur a ritmo più blando – mostrano peggioramento renale, unitamente all'elevata incidenza di mortalità per complicanze cardiovascolari precoci nei pazienti "albuminurici", fa sì che oggi la maggior parte dei pazienti diabetici che raggiunge lo stadio terminale appartenga alla prima categoria (non albuminurici), diversamente da quanto si credeva circa 20-30 anni fa. Le più recenti casistiche internazionali dimostrano infatti che la prevalenza di pazienti diabetici nefropatici senza albuminuria raggiunge il 40-50% del totale (Figura 3) (6).

dall'arrivo degli inibitori del cotrasporto sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2-i) a livello del tubulo renale, le cosiddette glicofline. Questi farmaci hanno mostrato uno spiccato effetto nefroprotettivo, dapprima nel diabete e successivamente anche nei pazienti non

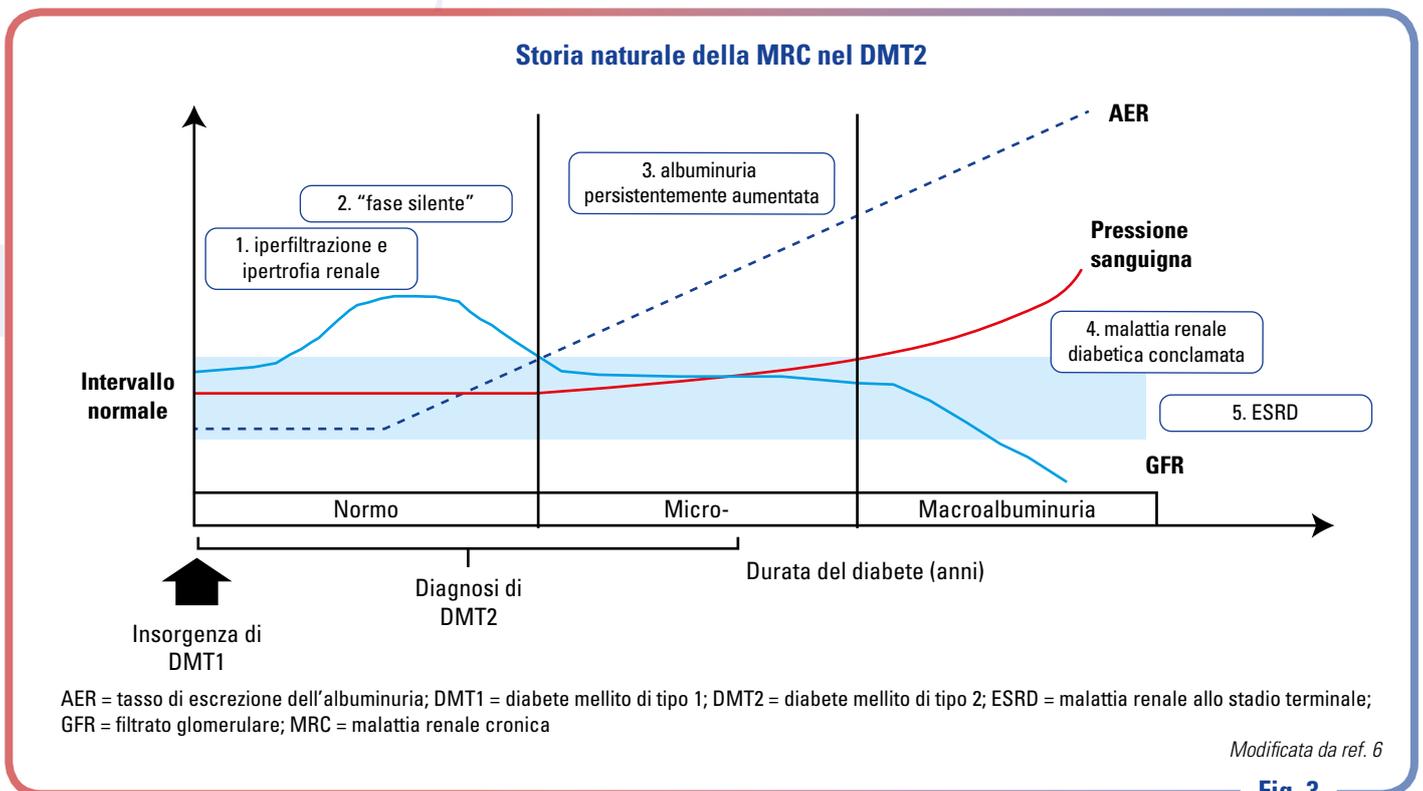


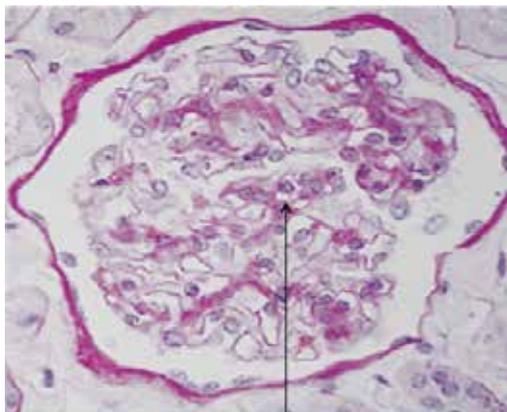
Fig. 3

Nefropatia diabetica e MRC nel paziente diabetico: questi due termini sono sinonimi?

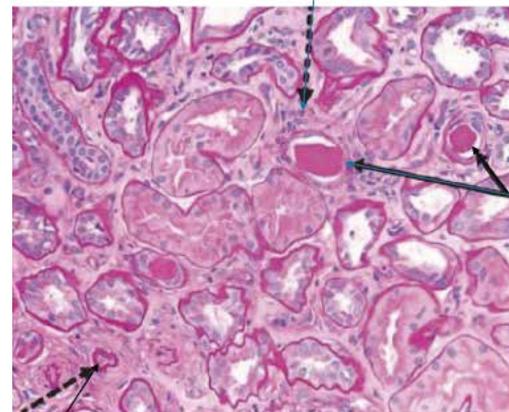
In effetti, non tutti i pazienti diabetici con MRC hanno una nefropatia diabetica. Se per MRC si intende, anche nel paziente con diabete, una riduzione del GFR o un aumento dell'escrezione urinaria di albumina, non sempre il diabete è la causa responsabile di queste alterazioni. Vi sono infatti pazienti con diabete e insufficienza renale che devono questa condizione a nefropatie primitive o secondarie diverse dal diabete. Inoltre, anche nei pazienti che presentano a livello renale lesioni ascrivibili al diabete, l'esame istologico evidenzia spesso alterazioni aspecifiche, secondarie all'ischemia, all'aterosclerosi o all'ipertensione. Ecco quindi che dobbiamo distinguere tra la cosiddetta *Diabetic Kidney Disease*, cioè la nefropatia diabetica che tradizionalmente si manifesta a livello istologico con un'espansione del mesangio e poi esita nel-

la sclerosi glomerulare nodulare focale e segmentaria (la cosiddetta glomerulosclerosi di Kimmelstiel Wilson), da un coinvolgimento renale più aspecifico non tipico del diabete ma tuttavia di frequente riscontro nei pazienti diabetici, legato a meccanismi di tipo ipertensivo-ischemico con condizione di sclerosi glomerulare, ischemia glomerulare e danno a livello tubulo-interstiziale. Inoltre, naturalmente, anche i pazienti diabetici possono sviluppare forme diverse di nefropatia, per esempio glomerulonefriti primitive o un coinvolgimento secondario legato ad altre condizioni che sono tradizionalmente considerate dei nefropatogeni, come per esempio le paraproteinemie o l'amiloidosi. Ecco che per distinguere quanto del danno renale in un paziente diabetico sia veramente dovuto al diabete e quanto sia invece di natura aspecifica o specifica ma da causa diversa dal diabete, la biopsia renale rimane lo strumento principe. Purtroppo in assenza di un trattamento specifico che diffe-

Caratteristiche istologiche della MRC nel DMT2*



Iniziale espansione mesangiale

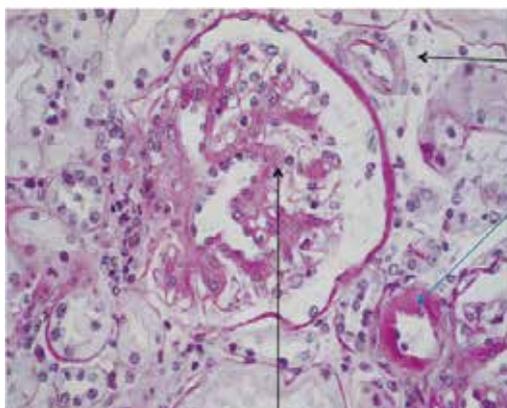


Atrofia tubulare

Membrane basali tubulari ispessite e avvolgimento interstiziale

Ampliamento interstiziale con fibrosi e infiltrato infiammatorio

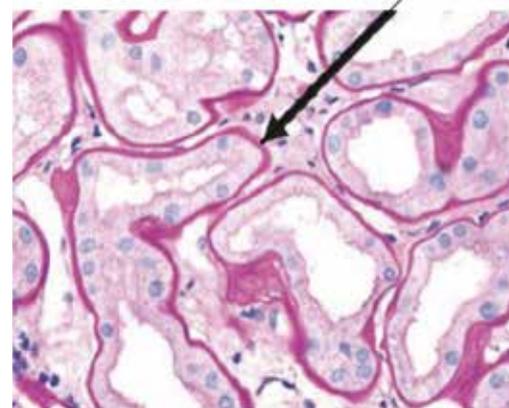
Ispessimento e irregolarità delle membrane basali



Espansione mesangiale diffusa

Moderata fibrosi interstiziale

Ialinosi arteriolare avanzata



DMT2 = diabete mellito di tipo 2; MRC = malattia renale cronica

* Fotografie per gentile concessione prof. Paola Fioretto

Modificata da ref. 7

Fig. 4

renzi la nefroangiosclerosi dalla nefropatia diabetica si ricorre troppo poco a questo strumento diagnostico che potrebbe invece migliorare la prognosi di molti pazienti consentendo terapie specifiche che impattano favorevolmente sulla prognosi (si pensi ad esempio ai vari quadri di nefropatia in corso di paraproteinemia o alla nefropatia a depositi mesangiali di immunoglobulina A) (Figura 4) (7).

Terapia nella nefropatia diabetica e nella MRC nel paziente diabetico: esistono differenze?

Tutti i pazienti con MRC, siano essi diabetici o no, dovrebbero essere sottoposti a una serie di misure terapeutiche di prevenzione per il rallentamento della progressione del danno renale. Queste si basano, tradizionalmente, su un controllo ottimale della glicemia nel paziente diabetico ma anche nel controllo della pressione, possibilmente con farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina e, al fine di ridurre il rischio cardiovascolare, con un trattamento ottimale dell'eventuale dislipidemia. Purtroppo, negli anni, questa strategia terapeutica si è rivelata insufficiente a migliorare la prognosi di molti pazienti con MRC diabetici e non. È stato necessario individuare nuovi farmaci in grado di rallentare la progressione della MRC o addirittura prevenirla. In questo contesto, gli SGLT2-i rappresentano senza dubbio una grandissima innovazione e sono raccomandati per tutti i pazienti diabetici a rischio renale (8). Questa classe di farmaci è destinata a cambiare la storia naturale della MRC e non solo nel paziente diabetico (Figura 5) (9).

Oltre alla terapia "aspecifica" raccomandata per tutti i pazienti in caso di una sovrapposta nefropatia primitiva o secondaria diversa dal diabete è naturalmente indicato procedere con la terapia di volta in volta indicata.

Conclusioni

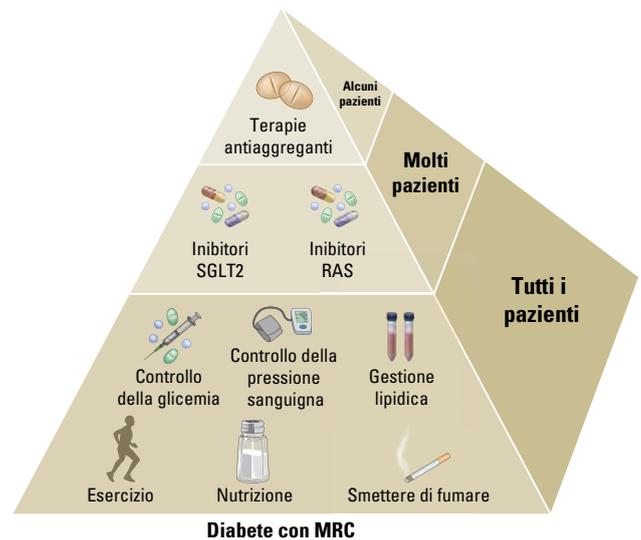
La MRC è uno dei principali *unmet need* sanitari nei Paesi occidentali. La sua prevalenza e incidenza sta crescendo per l'aumentare di ipertensione, diabete, obesità e per l'invecchiamento della popolazione. Il diabete è oggi la principale causa di ESRD nei Paesi occidentali. La presenza di MRC comporta un drammatico aumento del rischio cardiovascolare.

La presentazione clinica e il decorso della MRC nei pazienti diabetici è molto variabile. Il fenotipo non-albuminurico è prevalente. Il decorso è comunque progressivo. La presenza di albuminuria comporta un rischio renale e cardiovascolare più elevato.

BIBLIOGRAFIA

1. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD. *PLoS One*. 2016 Jul 6;11(7)
2. *Lancet* 2020 Feb 29;395(10225):709-733. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 GBD Chronic Kidney Disease Collaborator
3. *Kidney Int* 2018 Sep;94(3):567-581. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016 Yan Xie 1, Benjamin Bowe 1, Ali H Mokdad 2, Hong Xian 3, Yan Yan 4, Tingting Li 5, Geetha Maddukuri 6, Cheng-You Tsai 3, Tasheia Floyd 7, Ziyad Al-Aly 8
4. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, Saran

Correzione dei fattori di rischio cardiovascolare e di progressione della MRC nel diabete: le Linee Guida KDIGO



KDIGO = Kidney Disease Improving Global Outcomes; MRC = malattia renale cronica; RAS = sistema renina-angiotensina; SGLT2 = cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2

Modificata da ref. 8

Fig. 5

Non tutti i pazienti con MRC e DMT2 presentano alterazioni renali tipiche dell'esposizione all'iperglicemia (nefropatia diabetica). In alcuni casi, concomitano lesioni con caratteristiche patogenetiche aspecifiche (DMT2 + MRC) o nefropatie diverse.

La terapia tradizionale, aspecifica, è basata sull'ottimizzazione della glicemia, sul controllo della pressione (preferibilmente con farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone) e degli altri fattori di rischio cardiovascolare. I risultati terapeutici non sono ottimali.

I farmaci SGLT2-i hanno mostrato spiccate caratteristiche di nefroprotezione e sono in grado di rallentare la progressione della MRC nel paziente diabetico contribuendo a ridurre il rischio cardiovascolare. Le linee guida internazionali raccomandano l'impiego di SGLT2-i in tutti i pazienti diabetici (che non abbiano controindicazioni) a scopo nefroprotettivo.

- R, Wang AY, Yang CW. *Lancet*. 2013 Jul 20;382(9888):260-72
5. Kidney dysfunction and related cardiovascular risk factors among patients with type 2 diabetes. De Cosmo S, Rossi MC, Pellegrini F, Lucisano G, Bacci S, Gentile S, Ceriello A, Russo G, Nicolucci A, Giorda C, Viazzi F, Pontremoli R; AMD-Annals Study Group. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Mar;29(3):657-62
6. Blood pressure reduction and RAAS inhibition in diabetic kidney disease: therapeutic potentials and limitations. Leoncini G, Viazzi F, De Cosmo S, Russo G, Fioretto P, Pontremoli R. *J Nephrol*. 2020 Oct;33(5):949-963.
7. *Diabetologia* 1996 Dec;39(12):1569-76. Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria P Fioretto 1, M Mauer, E Brocco, M Velussi, F Frigato, B Muollo, M Sambataro, C Abaterusso, B Baggio, G Crepaldi, R Nosadini
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. *Kidney Int*. 2020 Oct;98(4S):S1-S115
9. <https://www.empakidney.org/news/empa-kidney-trial-stops-early-due-to-evidence-of-efficacy>

Perché nel 2022 vengono ancora prescritti i farmaci secretagoghi nei diabetici di tipo 2?

Fabio Lucio **Albini**

*Responsabile "Accademia di alta formazione Clinica per Medici del Territorio"
e Presidente SIIA-Lombardia*

Premessa

Gli insulino-secretagoghi (sulfoniluree e glinidi) sono farmaci efficaci nel trattamento dell'iperglicemia e per diversi decenni hanno costituito un valido aiuto, in aggiunta alla Metformina, nel favorire un discreto controllo della emoglobina glicosilata (HbA1c) nei soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2. I più utilizzati attualmente sono gliclazide e glimepiride (sulfoniluree) e repaglinide (glinidi).

Questi farmaci presentano peculiarità ancillari, legate alle singole molecole, ma hanno un comune meccanismo d'azione: riducono la glicemia stimolando la secrezione dell'insulina per esocitosi da parte delle cellule β nelle isole del Langerhans, grazie all'aumento della loro reattività allo stimolo fisiologico del glucosio.

L'effetto collaterale più frequente in corso di trattamento è la comparsa di ipoglicemia. I sintomi dell'ipoglicemia molto spesso si attenuano immediatamente con l'assunzione di carboidrati a rapido assorbimento (tranne nei pazienti in trattamento con acarbiosio che blocca le disaccaridasi per la scissione del saccarosio). In molti pazienti, con il passare del tempo, la capacità di ridurre la glicemia da parte di questi farmaci orali diminuisce e si rendono necessari aumenti di posologia, con ulteriori rischi di ipoglicemie. Le ipoglicemie ripetute espongono i pazienti, particolarmente i più anziani o ad alto rischio cardiovascolare (CV), a documentati episodi di eventi CV; e questo vale anche per i farmaci più recenti come la repaglinide, che hanno ricevuto varie segnalazioni di sindrome coronarica acuta (SCA) durante il trattamento (e.g. 1).

Perché i secretagoghi non dovrebbero essere più prescritti

Gli Standard italiani per la cura del diabete mellito di tipo 2 – si vedano le recenti Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD) del Luglio 2021 – evidenziano che: "Gli insulino-secretagoghi (sulfoniluree e repaglinide) mostrano scarsa persistenza dell'effetto sulla HbA1c nel lungo periodo. Inoltre il trattamento con tali farmaci orali si associa a maggior rischio di ipoglicemie e ad incre-

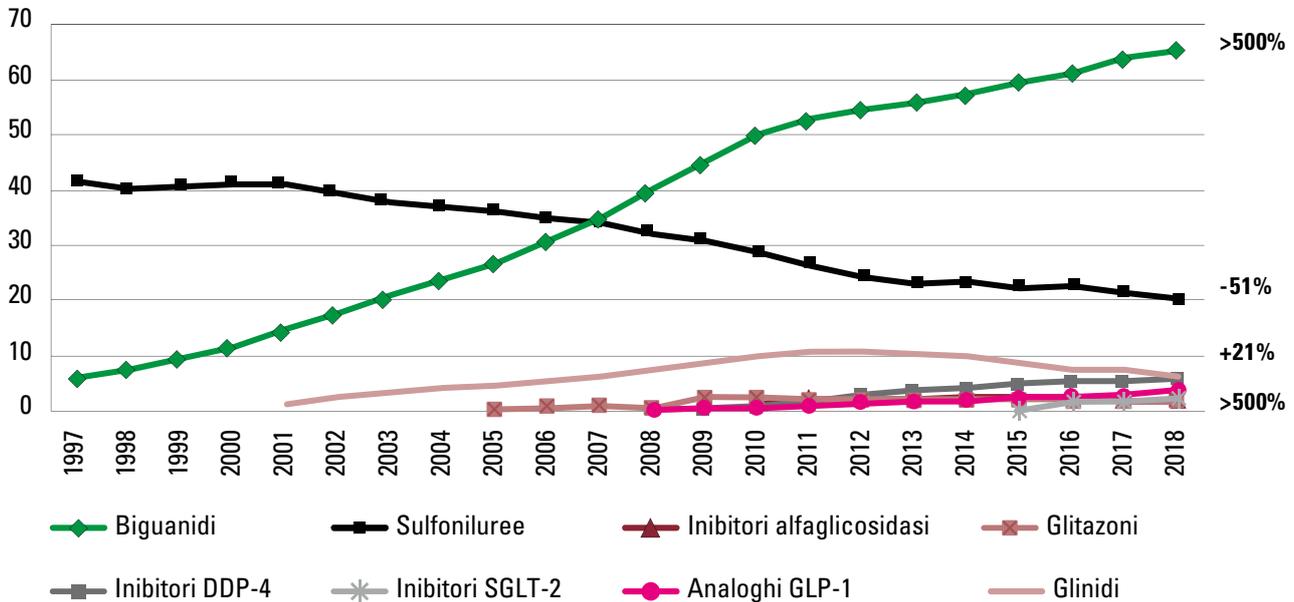
mento ponderale. Ma, soprattutto, **i secretagoghi mostrano rischio di ipoglicemia e mortalità maggiori rispetto alle altre classi di antidiabetici orali e pertanto non dovrebbero essere più considerati nel trattamento del paziente con diabete di tipo 2**, né dovrebbero più essere aggiunti alla metformina; **quando già assunti, dovrebbero essere progressivamente de-prescritti** (anche in presenza di HbA1c a target) e sostituiti con differenti classi di farmaci, meno rischiosi per la prognosi dei diabetici in trattamento" (2).

Ma il motivo principale per la de-prescrizione dei secretagoghi come farmaci da aggiungere alla metformina è che, pur essendo utili nella prevenzione delle complicanze microvascolari (al pari di tutti i farmaci attivi sul controllo glicemico), **non mostrano alcun beneficio nella riduzione degli outcome CV e nella protezione nefrologica**. Questo, contrariamente a quel che invece avviene con l'uso di due moderne classi farmacologiche, già utilizzate negli ultimi anni dagli specialisti diabetologi, e da Gennaio 2022 prescrivibili tramite la Nota 100-AIFA anche dai Medici di Medicina Generale (MMG) e da alcuni specialisti (Cardiologi, Internisti, Geriatri): ci si riferisce agli inibitori di SGLT2 (SGLT2i o gliflozine) e agli agonisti recettoriali del GLP1 (GLP1-AR). I GLP1-AR e soprattutto le gliflozine hanno dimostrato in modo inequivocabile in diversi mega-trial randomizzati su diabetici di tipo 2 (3), oltre a un'efficacia nel controllo glicometabolico, anche significative grandi riduzioni di specifici outcome: mortalità CV globale, SCA, scompenso cardiaco, rallentamento nella progressione verso dialisi (gli ultimi due appannaggio dei soli SGLT2i)*.

Andamento temporale nella prescrizione dei secretagoghi e situazione attuale alla luce delle recenti linee guida italiane

Come si osserva nel grafico della Figura 1 (4) a partire dal 1997 si è verificato un importante e costante incremento nelle prescrizioni di metformina (più del 500% dal 1997 al 2018), accompagnato da una discesa nelle prescrizioni di sulfoniluree (-51%) in piccola parte controbilanciata dal relativo incremento delle glinidi dal 2002 al 2018. I secretagoghi sono stati "soppassati" dalla metformina solamente dopo il 2007, la quale

Andamento temporale dell'utilizzo di farmaci anti-iperglicemici non insulinici usati non in combinazione fissa e relativa spesa



Le analisi relative ai trend si riferiscono a un sottocampione di ASL con dati disponibili dal 1997 al 2018

Fig. 1

ha così assunto la prima posizione di antidiabetico orale più prescritto in loro alternativa. Il gruppo sulfoniluree+glinidi comunque continua a mantenere saldamente la posizione di 2° antidiabetico orale più prescritto, in quanto il trend prescrittivo prosegue, anche se in lentissima riduzione. I dati del rapporto Osmed 2020 (5) lo posizionano intorno al 10-12% (Tabella 1 e Figura 2). Recenti dati rivelano però (6,7) che in particolari contesti socio-sanitari e in alcune aree geografiche le percentuali di prescrizione sono ben maggiori!

Pur non essendo state considerate nel rapporto Osmed le associazioni precostituite in cui i secretagoghi sono già presenti, le sulfoniluree da sole e le glinidi rappresentano, con un consumo pari a 9,7 dosi definite die (5), la seconda categoria di antidiabetici orali di maggior utilizzo nella popolazione italiana. E questo è in disaccordo con le recenti raccomandazioni delle società scientifiche italiane (SID/AMD), che invece non prevedono il loro uso come farmaci di prima scelta in aggiunta a metformina. Considerate anche le caratteristiche della popolazione in esame (in gran parte anziani e grandi anziani, con pluripatologie e fragilità), l'impiego di sulfoniluree o repaglinide merita un'approfondita riflessione, in considerazione di un aumentato rischio di complicanze, tra cui l'ipoglicemia, gli eventi CV e le interazioni farmacologiche. Le nostre sagge linee guida italiane ricordano che "nei pazienti che non raggiungono un adeguato controllo glicemico con la sola metformina, si rende

necessaria l'aggiunta di un secondo farmaco: la scelta raccomandata è fra gliptine, gliflozine e GLP1-agonisti, in base alle caratteristiche del singolo paziente e in modo da massimizzare i vantaggi terapeutici e minimizzare i rischi e gli effetti collaterali. Nei pazienti con pregressi eventi CV o scompenso cardiaco o nefropatia, è raccomandabile l'uso di farmaci dei quali sia dimostrata l'efficacia nella prevenzione secondaria degli eventi medesimi e nella protezione verso l'evoluzione delle condizioni patologiche citate: SGLT2i e GLP1-AR".

Come prima anticipato, in un recente studio italiano del 2021 (6), analizzando le richieste amministrative di 11.300.750 residenti in Italia, si è osservato come la metformina fosse il farmaco più frequentemente prescritto inizialmente nei soggetti non trattati con insulina (~85%) mentre gli agonisti dei recettori delle sulfoniluree si sono classificati collettivamente al secondo posto (~13%). Le maggiori differenze nelle prescrizioni sono state riscontrate in base alle fasce d'età, con un aumento dell'uso dei secretagoghi nei pazienti più anziani. Questi dati documentano che le linee guida attuali sono spesso trascurate perché la prescrizione di sulfoniluree come primo agente è ancora abbastanza comune e anche l'insulina viene prescritta più del previsto, con i conseguenti rischi cumulativi di ipoglicemia.

Una survey condotta in Italia da Gennaio 2018 a Gennaio 2019 (7) su 41 centri residenziali (20 al nord e 21 al sud) ha rilevato i seguenti dati: (i) il numero di pazienti anziani con diabete

Gruppi di farmaci a maggior prescrizione nel 2020

Gruppo e sottogruppo	Spesa totale (milioni)	% su spesa SSN	Spesa pro capite	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19
Antidiabetici	1.095,0	4,8	18,36	8,7	64,6	0,9
Insuline fast acting	227,4	1,0	3,81	-1,6	8,5	-0,3
Analoghi del GLP-1 (glucagon-like one)	198,6	0,9	3,33	40,4	2,9	25,7
Insuline combinate (long/intermediate con fast)	176,0	0,8	2,95	-0,4	6,8	1,9
Metformina da sola e in associazione	99,3	0,4	1,67	0,4	24,0	-0,9
Gliptine (inibitori della DPP-4) da sole	90,2	0,4	1,51	8,0	3,3	8,6
Gliptine (inibitori della DPP-4) in associazione	81,2	0,4	1,36	6,7	3,2	3,2
Gliflozine associate alla metformina	50,4	0,2	0,84	21,6	1,7	21,0
Insuline associate ad analoghi del GLP-1 (glucagon-like one)	48,9	0,2	0,82	32,7	0,5	34,7
Gliflozine (inibitori SGLT2) da sole	48,0	0,2	0,81	24,9	1,6	22,8
Sulfaniluree da sole	30,6	0,1	0,51	-3,1	7,8	-8,1
Pioglitazone da solo e in associazione	19,4	0,1	0,33	-15,4	1,7	1,7
Repaglinide	16,0	0,1	0,27	-12,8	1,9	-13,4
Acarbosio	8,6	0,0	0,14	-7,8	0,6	-6,3
Insuline intermedie acting	0,3	0,0	0,00	-11,7	0,0	-7,0

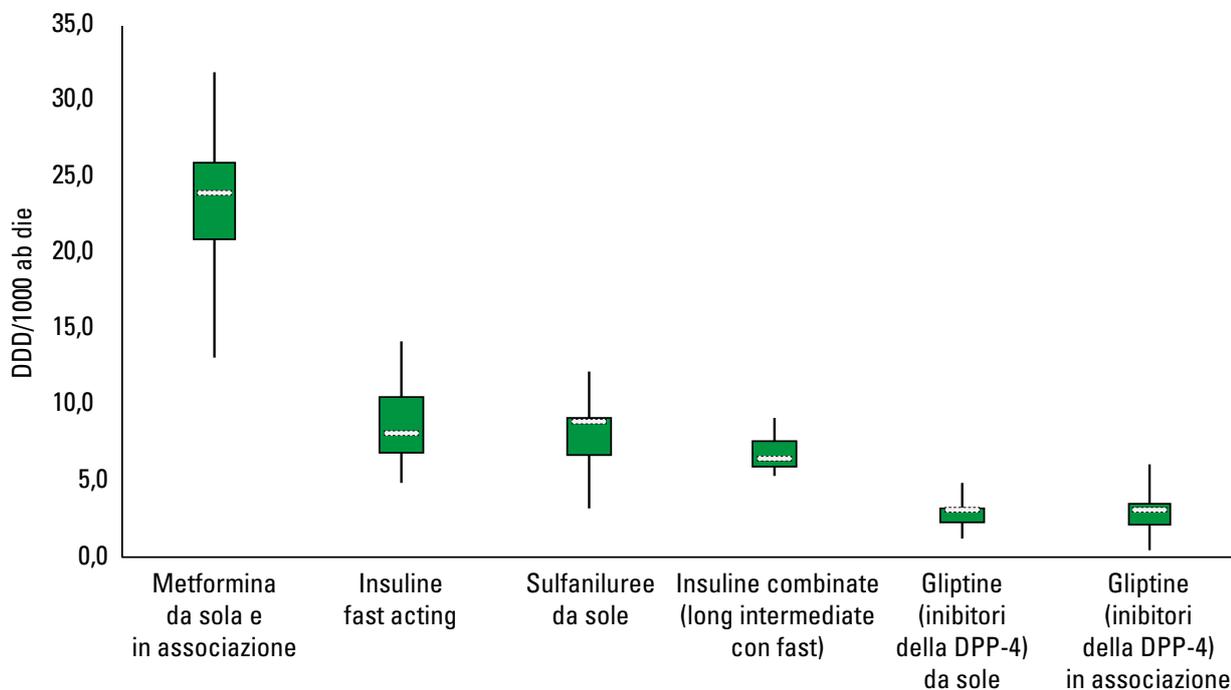
Δ % 20-19: differenza tra 2020 e 2019
 DDD: Dose Definita Die

Tab. 1

rappresenta circa il 20% dei residenti in strutture sanitarie assistenziali o in case di riposo (N=4.692, di cui 906 con diabete); (ii) il target di HbA1c ritenuto appropriato per un paziente fragile variava ampiamente da una struttura all'altra; (iii) la metformina in monoterapia era l'agente ipoglicemizzante orale più usato (64,4% dei pazienti), seguita dalle sulfoniluree (in monoterapia o in combinazione con la metformina: **30,2% dei pazienti**), mentre gli SGLT2i non erano usati per trattare i pazienti né erano mai tra le opzioni in considerazione, anche qui documentando la scarsa aderenza alle linee guida italiane. Nella letteratura internazionale permangono, è vero, posizioni

contrastanti che si traducono in linee guida diverse tra i Paesi, soprattutto a causa dei **vincoli economici** presenti in numerose nazioni; in una recente consensus europea (8) è stato condiviso che l'utilizzo di routine delle sulfoniluree come agenti di seconda linea continua a essere accettabile solo nei contesti particolari con risorse sanitarie limitate (9). Risulta chiaro però che la percentuale residua di attuali utilizzatori di sulfoniluree o glinidi (non de-prescritti per inerzia terapeutica o altro), permane esposta ai rischi correlati al loro utilizzo, oltre a non usufruire dei benefici prognostici connessi all'assunzione degli SGLT2i in Nota 100-AIFA.

Antidiabetici, variabilità regionale del consumo 2020 (DDD/1000 abitanti die pesate) per sottogruppo



La linea interna alla scatola rappresenta la mediana della distribuzione regionale; gli estremi della scatola rappresentano il primo ed il terzo quartile; i baffi rappresentano il minimo e il massimo.

Fig. 2

Possibili motivazioni per la mancata deprescrizione dei farmaci secretagoghi

I meccanismi che sottendono la persistenza nell'utilizzo di sulfoniluree e glinidi, ancora nel 2022, sono sintetizzabili come dei classici esempi di "inerzia terapeutica", ai quali contribuiscono talvolta i pazienti, talora i MMG, ma molto spesso gli stessi Diabetologi. Vediamo quali possono essere quelli più probabilmente implicati (secondo la percezione di chi scrive):

Lato pazienti

- 1) Scarso desiderio del paziente di sostituire il vecchio farmaco con uno nuovo (inerzia) motivato da timore: «Lo conosceva già da molti anni e non gradiva sospenderlo per sostituirlo con una "novità"»;
- 2) Mancata volontà del paziente a cambiare (inerzia), motivata da sfiducia: ad esempio, un precedente tentativo di sostituzione con altro farmaco aveva prodotto rialzi glicemici nelle automisurazioni.

Lato MMG

- 1) Inerzia generica a smettere farmaci tradizionali ritenuti comunque efficaci nel controllo glicemico e di HbA1c;
- 2) Inerzia per mancata consapevolezza degli effetti collaterali (ipoglicemie e rischio di eventi CV) associata a sottovaluta-

zione dei potenziali benefici CV prodotti dall'uso dei nuovi antidiabetici (in particolare SGLT2i) utilizzabili al posto delle sulfoniluree;

- 3) Pigrizia nell'operare le periodiche e necessarie "pulizie degli armadi" (periodiche rivisitazioni migliorative delle terapie sulle schede elettroniche del gestionale).

Lato Diabetologi

È a nostro avviso un tipo di inerzia frequente e maggiormente colposa.

- 1) Anche qui, pigrizia nell'operare periodiche e necessarie "pulizie degli armadi" (periodiche rivisitazioni migliorative delle terapie sulla scheda elettronica del paziente);
- 2) Accontentarsi nel lungo periodo di valori di HbA1c superiori al target, magari a fronte dell'età avanzata del soggetto;
- 3) Scrupoli sul contribuire all'eccessivo incremento di spesa in dotta con la prescrizione dei farmaci in Nota 100-AIFA al posto degli economici ma meglio conosciuti secretagoghi;
- 4) Mancato recepimento nella pratica clinica delle linee guida e delle raccomandazioni italiane rilasciate da SID/AMD e dall'Istituto Superiore di Sanità.

È pertanto necessaria una ulteriore, estesa azione educativa da parte delle società scientifiche italiane del diabete e delle

patologie correlate (SID/AMD, Società Italiana di Cardiologia, Società Italiana Nefrologia, Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa, Società Italiana di Medicina Interna) per una efficace attuazione nella pratica clinica dei nuovi contenuti delle linee guida condivise*. Tale azione è rivolta principalmente a: medici degli ambulatori territoriali di diabetologia, direttori sanitari e medici

delle residenze sanitarie assistenziali e di altre strutture per anziani, MMG*.

**Si rimanda all'articolo dello stesso Autore della rivista Beyond Glycemia n. 1 del Marzo 2022 dal titolo "Gli scenari della nota AIFA 100: nuove opportunità e sfide".*

BIBLIOGRAFIA

1. Takayama, K., Fujii, K., Yamaguchi, H., Miyoshi, Y., Uehara, Y., Nagata, S., Obata, Y., Kosugi, M., Hazama, Y., & Yasuda, T. (2021). Hypoglycemia during the Concomitant Use of Repaglinide and Clopidogrel in an Elderly Patient with Type 2 Diabetes and Severe Renal Insufficiency. *Internal Medicine*, 60, 905–910. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.5578-20>
2. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD) La terapia del diabete mellito di tipo 2. (2021).
3. Palmer S.C., Tendal B., Mustafa R.A. et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021; 372: m4573, doi: 10.1136/bmj.m4573
4. Osservatorio ARNO Diabete Osservatorio (2019) Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. www.cineca.it
5. Rapporto Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OSMED) (2020). L'uso dei Farmaci in Italia. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).
6. Bonora, E., Cataudella, S., Marchesini, G., Miccoli, R., Vaccaro, O., Fadini, G. P., Martini, N., & Rossi, E. (2021). Initial treatment of diabetes in Italy. A nationwide population-based study from the ARNO Diabetes Observatory. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 31(9), 2661–2668. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.06.006>
7. da Porto, A., Coracina, A., Fiore, V., Masi, S., Fontana, L., Marnini P., Felace, G., & AMD Italian Study Group "Diabetes care in older people." (2020). Quality of care to institutionalized patients with diabetes in Italy: a national survey *European Geriatric Medicine*, 11, 753–759. <https://doi.org/10.1007/s41999-020-00329-8>
8. Consoli, A., Czupryniak, L., Duarte, R., Jermendy, G., Kautzky-Willer, A., Mathieu, C., Melo, M., Mosenzon, O., Nobels, F., Papanas, N., Roman, G., Schnell, O., Sotiropoulos, A., Stehouwer, C.D.A., Tack, C. J., Woo, V., Fadini, G. P., & Raz, I. (2020). Positioning sulphonylureas in a modern treatment algorithm for patients with type 2 diabetes: Expert opinion from a European consensus panel. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 22(10), 1705–1713. <https://doi.org/10.1111/DOM.14102>
9. Mohan V., Saboo B., Khader J., Modi K.D., Jindal S., Wangnoo S.K., Amarnath S. (2022) Position of Sulfonylureas in the Current ERA: Review of National and International Guidelines. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*, 15: 1–8. <https://doi.org/10.1177/11795514221074663>

Nota 100: le integrazioni e le precisazioni di AIFA

Agostino **Consoli**
DMSI e CAST, Università d'Annunzio di Chieti-Pescara

Come ampiamente noto, nel corso degli ultimi 15 anni la terapia del diabete mellito di tipo 2 si è "arricchita" di numerose molecole che continuano nel loro complesso ad essere paradossalmente definite "farmaci innovativi per il diabete", anche se alcune di esse sono ormai in scadenza di brevetto.

Questi farmaci appartengono alle classi dei DPP-IV inibitori (gliptine), degli SGLT2 inibitori (gliflozine) e degli agonisti recettoriali del GLP-1 (GLP-1 RA). Nel corso degli anni i farmaci di queste classi hanno dimostrato una buona efficacia sul controllo glicemico, un eccellente profilo di sicurezza ed una ottima tollerabilità.

Relativamente poi agli SGLT2 inibitori ed ai GLP-1 RA, una imponente serie di dati ottenuti in trial di sicurezza cardiovascolare ha dimostrato la capacità di ridurre in maniera significativa il

rischio di eventi cardiovascolari e, nel caso degli SGLT2 inibitori, la presenza di un importante effetto protettivo sulla funzionalità renale e di una drastica riduzione del rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco.

Queste caratteristiche di efficacia, sicurezza, tollerabilità, insieme ai dati ampiamente significativi sulla protezione cardio-vasculo-renale, hanno fatto collocare questi farmaci, ed in particolare gli SGLT2 inibitori e i GLP-1 RA, ai primissimi posti nell'algoritmo terapeutico del diabete mellito di tipo 2 in tutte le linee guida relative al trattamento di questa patologia.

In particolare, le linee guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD), elaborate secondo le regole stabilite dall'Istituto Superiore di

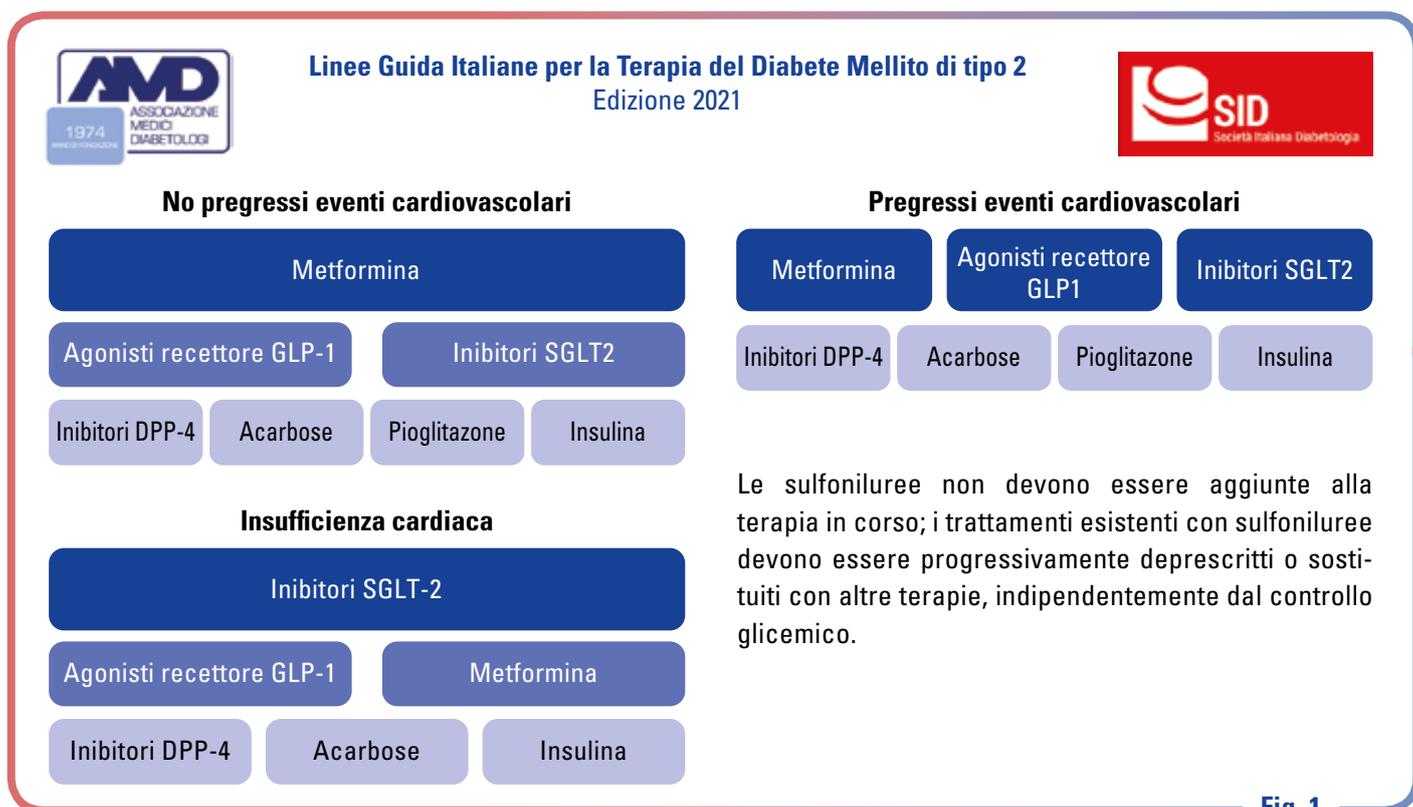


Fig. 1

Sanità (ISS) per la redazione di linee guida nazionali e pubblicate sul sito dell'ISS nel giugno 2021, pur continuando ad indicare la metformina come farmaco di prima scelta nel trattamento iniziale di soggetti con diabete mellito di tipo 2 che non abbiano malattia cardiovascolare, mettono gli SGLT2i ed i GLP-1 RA al primo posto (in associazione o meno alla metformina) in soggetti che siano in prevenzione cardiovascolare secondaria ed indicano gli SGLT2i come obbligatori farmaci di prima scelta nei soggetti con segni o sintomi di scompenso cardiaco (Figura 1).

Nonostante gli ovvi benefici dell'impiego dei farmaci cosiddetti "innovativi" nella terapia del diabete mellito di tipo 2, la prescrizione di questi farmaci in regime di rimborsabilità è stata, fino al gennaio di quest'anno, appannaggio esclusivo di medici specialisti che prestassero la loro opera nelle strutture del Sistema Sanitario Nazionale (SSN).

Il 21 gennaio 2022, l'agenzia del farmaco italiana (AIFA), a seguito anche di consultazioni con le società scientifiche della diabetologia, rendeva effettiva la Nota 100, documento in base al quale la prima prescrizione (e il rinnovo della terapia) in regime di rimborsabilità dei farmaci appartenenti alle classi dei DPP-IV inibitori, degli SGLT2 inibitori e dei GLP-1 RA veniva esteso, oltre che agli specialisti di diabetologia, a tutti gli specialisti SSN autorizzati dalle regioni ed ai Medici di Medicina Generale. Restava limitata agli specialisti SSN operanti in strutture individuate dalle Regioni per il trattamento del diabete mellito la prescrizione in regime di rimborsabilità di associazioni (in formulazione preconstituita o in somministrazione separata) di farmaci appartenenti alle classi dei DPP-IV inibitori, SGLT2 inibitori o GLP-1 RA. La Nota 100 prevede la compilazione, da parte del medico abilitato alla prescrizione in rimborsabilità, di un modulo che riporti alcune caratteristiche del paziente e fissa, al contempo, i cri-

teri necessari perché il modulo stesso possa essere redatto e la prescrizione in rimborsabilità consentita. La prima versione della Nota 100 (quella promulgata nel gennaio 2022), tuttavia, pur proclamando che i criteri di rimborsabilità erano stati stabiliti proprio seguendo le indicazioni delle Linee Guida SID-AMD del 2021, conteneva alcune ambiguità ed imprecisioni che sono state evidenziate in un documento che SID ed AMD inviavano ad AIFA successivamente alla pubblicazione della nota. AIFA prendeva nella giusta considerazione le osservazioni di SID ed AMD ed il 28 maggio 2022 pubblicava una nuova versione della Nota 100 dove venivano chiariti alcuni dei punti in discussione. In questo breve articolo prenderemo in considerazione come vadano interpretate alcune criticità della Nota 100 in relazione all'adeguamento di essa promulgato nel maggio 2022.

Una prima criticità riguarda i target di emoglobina glicosilata (HbA1c) ottimali per la persona in trattamento: la prescrizione dei farmaci innovativi, infatti, viene consentita in rimborsabilità solo per i soggetti che non raggiungano i target di HbA1c suggeriti in terapia con sola metformina. La nuova versione della Nota 100 esplicita meglio il concetto che, in accordo a quanto indicato nelle Linee Guida SID-AMD, il target ottimale non è genericamente $HbA1c \leq 7\%$, ma, per soggetti trattati esclusivamente con farmaci non associati ad un aumento del rischio di ipoglicemia (come, appunto, metformina, pioglitazone, DPP-IV inibitori, SGLT2 inibitori e GLP-1 RA) può essere opportuno ambire ad un target di $HbA1c \leq 6,5\%$ o anche inferiore (Figura 2). Quindi, in un soggetto con buona aspettativa di vita che in monoterapia con metformina avesse ad esempio una $HbA1c = 6,7\%$, sarebbe perfettamente legittima, una volta esplicitato il target individuale, la aggiunta in regime di rimborsabilità di un farmaco delle classi interessate dalla Nota 100.



Linee Guida Italiane per la Terapia del Diabete Mellito di tipo 2
Edizione 2021



Obiettivi Terapeutici
(Target HbA1c)

1.2.1. Si raccomanda un target di HbA1c inferiore 53 mmol/mol (7%) in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con farmaci non associati ad ipoglicemia

1.2.2. Si suggerisce un target di HbA1c inferiore o uguale a 48 mmol/mol (6.5%) in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con farmaci non associati ad ipoglicemia.

Fig. 2

Un altro importante chiarimento fornito dalla nuova versione della Nota 100 riguarda la possibilità di introdurre un farmaco delle classi interessate dalla Nota in sostituzione di un altro farmaco ritenuto non egualmente sicuro in soggetti che siano comunque nell'ambito dei target glicemici desiderati con il trattamento in corso. Quindi, ad esempio, in un soggetto il cui target ottimale è $HbA1c \leq 7\%$, che abbia una $HbA1c = 6,8\%$ in terapia con metformina+sulfoniluree, è possibile sostituire, in rimborsabilità, come indicato dalle Linee Guida, la sulfonilurea con un farmaco delle classi interessate dalla Nota 100 in regime di rimborsabilità.

Come da Linee Guida SID-AMD 2021, SGLT2 inibitori e GLP-1 RA sono, con la metformina, farmaci di PRIMA SCELTA in soggetti in prevenzione cardiovascolare secondaria (che abbiano cioè già avuto un evento cardiovascolare). L'ultima edizione della Nota 100 estende questo concetto a soggetti diabetici che non abbiano avuto un evento cardiovascolare maggiore, ma che presentino comunque un rischio cardiovascolare elevato definito come:

- presenza di danno vascolare aterosclerotico documentato (es. malattia coronarica multivasale o stenosi carotidea > 50%);
- presenza di danno in un organo target;
- presenza di almeno tre fattori di rischio cardiovascolare (fra età > 50 anni, ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità, fumo di sigaretta).

Quindi, ad esempio, in un diabetico sessantenne, iperteso ed obeso, SGLT2 inibitori e GLP-1 RA sono farmaci che devono comunque essere considerati preferenzialmente e che sono accessibili in regime di rimborsabilità (Figura 3).

Relativamente ai pazienti con segni e/o sintomi di scompenso cardiaco, la Nota 100 ribadisce, in accordo con le Linee Guida SID-AMD, che in questo caso i farmaci della classe degli SGLT2 inibitori devono essere considerati farmaci di PRIMA SCELTA e dovrebbero essere preferenzialmente scelti in queste condizioni.

Infine, nonostante le Linee Guida SID-AMD nella loro versione 2021 (una revisione è in preparazione) non avessero indicato la malattia renale come criterio per la scelta preferenziale di un SGLT2 inibitore (i dati relativi all'importante effetto protettivo delle gliflozine sulla funzione renale non erano ancora disponibili al momento della redazione delle Linee Guida SID-AMD), la Nota 100 suggerisce l'utilizzo preferenziale di un SGLT2 inibitore (quando non controindicato e ben tollerato) nei pazienti con malattia renale cronica (definita come velocità di filtrazione glomerulare stimata $eGFR < 60$ ml/min e/o presenza di macro o micro albuminuria).

Questo ovviamente fa "cadere" il limite di $eGFR = 60$ ml/min, al di sotto del quale le gliflozine non erano precedentemente indicate. È vero che sotto i 60 ml/min di filtrato la efficacia di queste molecole di ridurre la glicemia si riduce in manie-

Nota 100: definizione di Prevenzione CV Secondaria, Rischio CV elevato e Malattia Renale Cronica

Per prevenzione CV secondaria si intende presenza o anamnesi positiva per:

- malattia cardiovascolare: cardiopatia ischemica, pregresso IMA, bypass aortocoronarico, angioplastica, procedura di rivascolarizzazione coronarica;
- malattia cerebrovascolare: pregresso ictus o TIA, rivascolarizzazione carotidea;
- arteriopatia periferica sintomatica.

Per rischio CV elevato, nel paziente senza malattia CV conclamata o anamnestica, si intende:

- presenza di danno vascolare aterosclerotico documentato (es. malattia coronarica multivasale o stenosi carotidea > 50%);
- presenza di danno in un organo target;
- presenza di almeno tre fattori di rischio CV (fra età > 50 anni, ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità, fumo di sigaretta).

Per malattia renale cronica si intende:

- VFG inferiore a 60 ml/min e/o presenza di albuminuria (micro e macro).

CV = cardiovascolare; IMA = infarto miocardico acuto; TIA = attacco ischemico transitorio; VFG = velocità di filtrazione glomerulare.

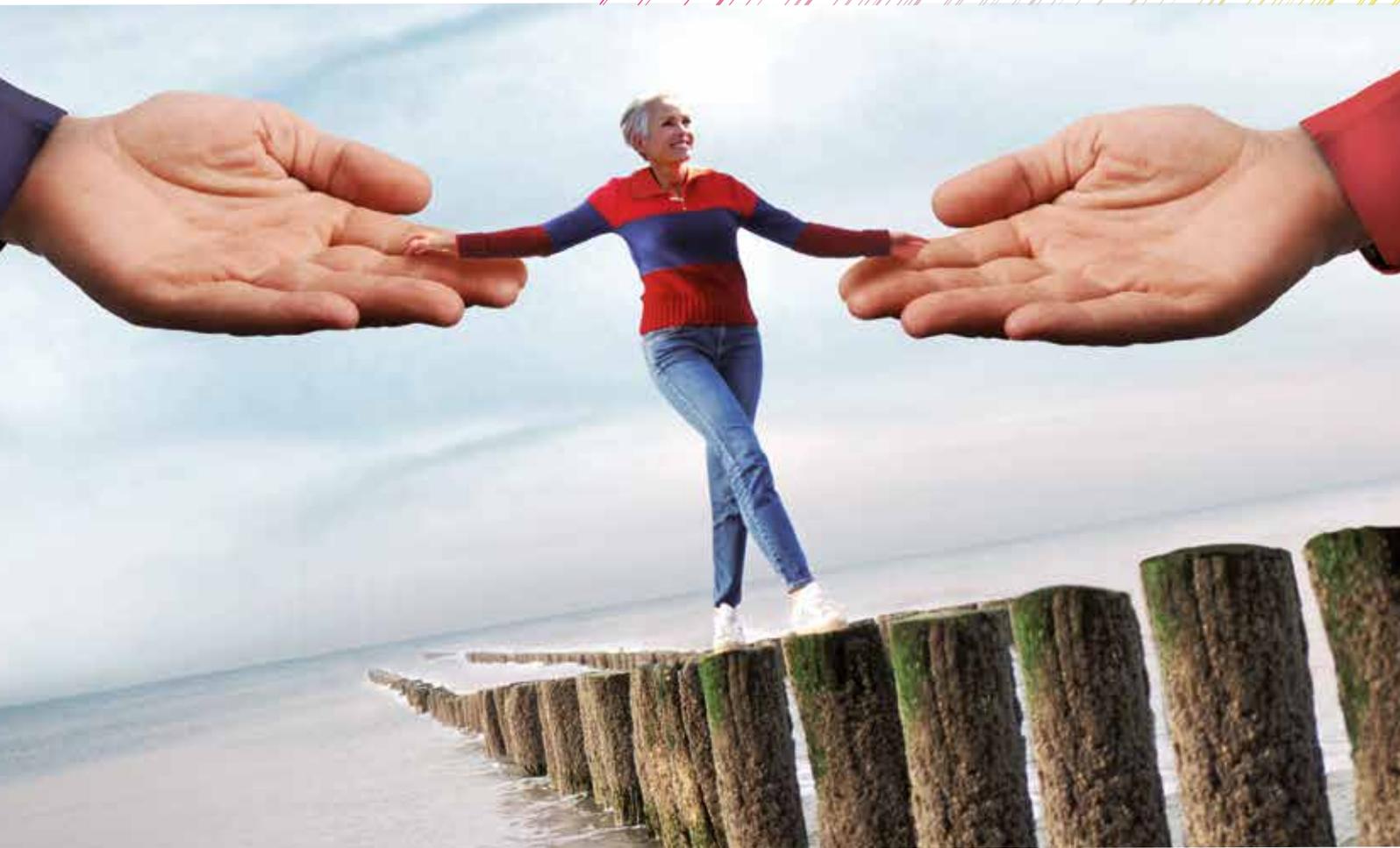
Fig. 3

ra importante, ma è anche vero che i dati di tutti i maggiori trial concordano nel dimostrare che anche in stati di notevole compromissione della funzionalità renale il trattamento con SGLT2 inibitori è in grado di rallentare in maniera significativa la progressione della insufficienza renale, anche in soggetti non diabetici.

In conclusione, quindi, le modifiche alla Nota 100 apportate nella versione 28 maggio 2022 a seguito delle segnalazioni delle società scientifiche rendono possibile la prescrizione in rimborsabilità dei farmaci delle classi interessate dalla Nota in maniera più razionale e più aderente sia alle Linee Guida che ai dati di studi controllati randomizzati, studi osservazionali e metanalisi che consistentemente continuano a testimoniare l'importanza di questi farmaci non solo per un efficace, efficiente e sicuro intervento sul controllo metabolico ma anche, nel caso degli SGLT2 inibitori e GLP-1 RA, per un significativo ed ineludibile contributo all'abbattimento del rischio cardio-vasculo-renale dei pazienti con essi trattati. La speranza è che, nel seguire le indicazioni della Nota 100, la classe medica, sia specialista che generalista, rimedi all'importante sotto-utilizzo che di questi farmaci si è fatto in Italia negli anni passati, consentendo di offrire al più ampio numero di pazienti trattamenti in grado di migliorare la loro aspettativa e la loro qualità di vita.

BIBLIOGRAFIA

- American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021; 44 (suppl.1): S111-S124, doi.org/10.2337/dc21-S009.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* 2020; 41: 255-323, doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
- Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm- 2020 executive summary. *Endocrine Practice* 2020; 26: 107-139.
- Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD). La terapia del diabete mellito di tipo 2. <https://snlg.iss.it/?cat=6>.
- Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021; 372: m4573, doi: 10.1136/bmj.m4573
- Zhu J, Xiaoxia Y, Zheng Y et al. Association of glucose-lowering medications with cardiovascular outcomes: an umbrella review and evidence map. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 192-205, doi: 10.1016/S2213-8587(19)30422-X.
- Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinology* 2019; 7: 776:785, doi: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9.
- Neuen L, Young T, Heerspink HJL et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinology* 2019; 7: 845-854, doi: 10.1016/S2213-8587(19)30256-6.



La missione dell'alleanza.

Offrire soluzioni innovative che possano fare la differenza per le persone con il diabete.

Lo studio approfondito del diabete:
per creare differenza.

Soluzioni personalizzate
per la vita di ogni giorno.

