

FATTORI E INDICATORI DI RISCHIO

DIABETE

LUIGI GENTILE

Introduzione

La malattia cardiovascolare (CVD) è la principale causa di morte nei pazienti con diabete mellito (DM) ma non tutti i pazienti con DM hanno lo stesso rischio di sviluppare CVD (1). Il rischio cardiovascolare (CV) aumenta con la durata del DM ed è influenzato da altre comorbidità come ipertensione, dislipidemia, sindrome metabolica (MS) e malattia renale cronica (CKD). 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 CV determina lo sviluppo di malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) anche prima della diagnosi di DM manifesto. I pazienti diabetici con CVD preesistente hanno il rischio più elevato di eventi CV successivi. Fino a poco tempo fa erano scarsamente rappresentati ampi studi clinici randomizzati in pazienti diabetici con CVD. Tuttavia, sulla base del mandato della Food and Drug Administration (FDA) del 2008, di dimostrare la sicurezza di tutti i nuovi agenti anti-iper-glicemici prima della loro immissione in commercio, lo scenario è cambiato e di conseguenza diversi nuovi farmaci anti-iper-glicemici sono stati recentemente oggetto di *CV outcome trial* (CVOTs) focalizzati su pazienti T2DM con CVD preesistente o ad alto rischio di

sviluppare CVD. Il presente lavoro focalizzerà l'attenzione sulla relazione tra DM e ASCVD, ponendo particolare attenzione sui meccanismi fisiopatologici del T2DM, alla relazione tra glicemia e ASCVD ed evidenziando il significato del cambio di paradigma rappresentato dalle nuove terapie anti-iper-glicemiche nel T2DM che, traendo sostegno dalle più recenti acquisizioni fisiopatologiche, valorizzano la prospettiva della prevenzione della CVD.

Sindrome Metabolica e Diabete: un continuum glicemico

Una chiara relazione tra DM e CVD è stata documentata da decenni, ma il meccanismo attraverso il quale il DM promuove la ASCVD rimane oggetto di dibattito nella comunità scientifica internazionale. Molta della confusione deriva dagli studi condotti nel T2DM, dove le multiple componenti della MS mostrano effetti pro-aterosclerotici, indipendentemente dal sottostante DM. La MS rappresenta infatti un *clustering* di plurimi fattori di rischio CV, che includono l'obesità addominale, l'alterata tolleranza glicidica, la dislipidemia e l'ipertensione e di cui l'IR rappresenta la caratteristica dominante (2). La MS è comune (negli USA il 24% degli adulti; in Italia il 24% dei maschi ed il 22% delle femmine (3) ed è stata sempre più riconosciuta come un fattore di rischio per lo sviluppo di T2DM e

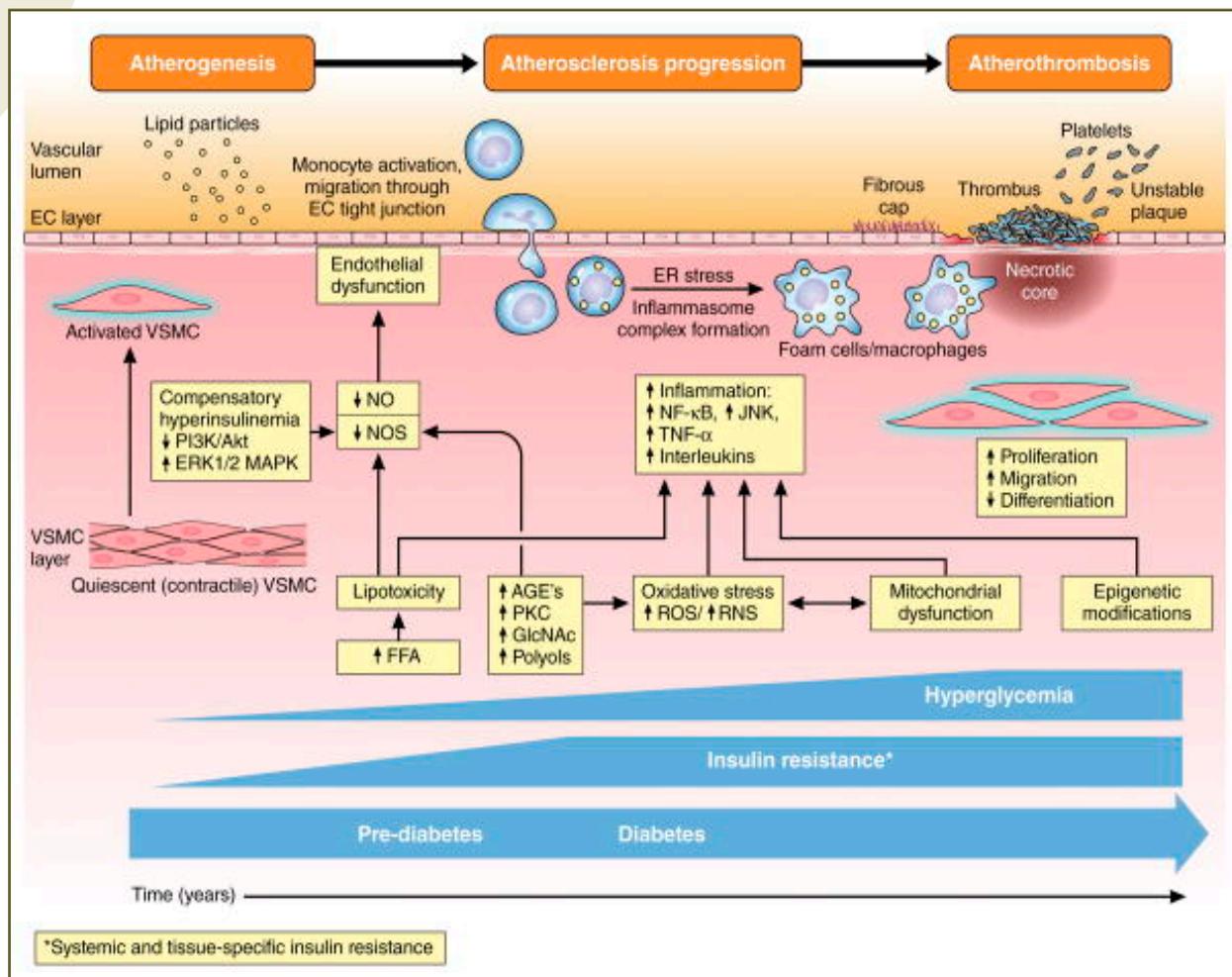


Figura 1 - Sviluppo e progressione dell'aterosclerosi nel T2DM. La resistenza all'insulina con compromissione del "signaling" dell'insulina, l'iperinsulinemia e l'iperglicemia contribuiscono a molteplici processi tra cui elevati livelli di acidi grassi liberi (FFA), produzione di prodotti finali di glicazione avanzata (AGE), attivazione della protein chinasi C (PKC), stress ossidativo, disfunzione mitocondriale e modificazioni epigenetiche, che insieme contribuiscono alla disfunzione endoteliale e all'infiammazione con conseguente attivazione delle cellule muscolari lisce vascolari (VSMC), delle cellule endoteliali (EC) e dei monociti. Le concentrazioni di LDL modificate (ossidate) sono più elevate nel diabete e vengono trattenute nello strato subendoteliale delle sezioni vulnerabili del sistema vascolare. I leucociti circolanti si attaccano e migrano attraverso la parete endoteliale nello strato VSMC del mezzo intimale. Questi monociti inglobano le lipoproteine trattenute e si trasformano in macrofagi schiumosi carichi di lipidi producendo proteinasi e mediatori infiammatori, tra cui il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α), e interleuchine. Le risposte allo stress, inclusa la formazione del complesso inflammasoma e lo stress del reticolo endoplasmatico (ER), provocano la proliferazione dei macrofagi e l'attivazione infiammatoria con conseguente "switch" fenotipico VSMC (proliferazione, migrazione e sdifferenziazione). In risposta al danno vascolare, VSMC secerne collagene per formare un cappuccio fibroso, che promuove la stabilità della placca aterosclerotica. Tuttavia, quando le lesioni stabili si rimodellano verso l'interno, si verifica una stenosi progressiva delle arterie. Le placche possono diventare vulnerabili con l'assottigliamento del cappuccio fibroso e l'apoptosi dei macrofagi nelle lesioni aterosclerotiche avanzate, dove la ridotta efferocitosi dei macrofagi carichi di lipidi, provoca la formazione di un nucleo necrotico che accelera l'infiammazione vascolare, la necrosi, la trombosi. Il risultante complesso di lesioni aterosclerotiche instabili è soggetto a un'espansione improvvisa a causa della formazione di trombi acuti che formano un contesto favorevole alla trombosi piastrinica, all'emorragia dei microvasi della placca aterosclerotica e alla rottura del cappuccio fibroso.

ASCVD. I meccanismi fisiopatologici che supportano il concetto di “continuum glicemico” caratterizzato da elevati valori di glicemia a digiuno (IFG), ridotta tolleranza glucidica (IGT) e DM conclamato, stanno alla base della stretta relazione che lega il DM e l'ASCVD. Lo sviluppo di ASCVD, in presenza di IR, è infatti un processo progressivo caratterizzato da disfunzione endoteliale precoce, infiammazione vascolare, disfunzione dei macrofagi con formazione di *foam cell* e 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. La patogenesi dell'aterosclerosi diabetica vede coinvolto non solo l'effetto diretto dell'iperglicemia cronica, ma anche l'IR, la produzione di NEFA, la dislipidemia, l'ipercoagulabilità e l'alterata risposta agli eventi lesivi (4). La IR è presente non solo fin dalla prima insorgenza del T2DM ma dalla stessa condizione “pre-diabetica” ed aumenta progressivamente nel tempo, mentre l'iperglicemia si sviluppa nella condizione “pre-diabetica” e peggiora con lo sviluppo del T2DM. È questa diffusa disfunzione e la complessa relazione fisiopatologica tra DM e ASCVD (Figura 1) che rende gli eventi CV così deleteri e così complesso il trattamento del DMT2. L'entità ed il rischio di sviluppo di ASCVD sono incrementati nel DM, ma i meccanismi coinvolti in tale processo non sono ancora pienamente chiariti, in particolare su come l'iperglicemia di per sé influenzi lo sviluppo e la progressione della placca aterosclerotica. Il solo stretto controllo glicemico è insufficiente per prevenire l'aterosclerosi, pertanto è richiesto un approccio multifattoriale, avendo come obiettivo il perseguimento di tutti i meccanismi coinvolti. Per prevenire gli

eventi CV (oltre che le complicanze microvascolari, sulle quali i meccanismi sono maggiormente chiariti) il trattamento dei pazienti con DM deve essere perseguito con l'obiettivo di raggiungere un ottimale controllo glicemico, unitamente alla necessità di raggiungere i target attesi di tutti i fattori di rischio cardiovascolare, in accordo con le linee guida internazionali e nazionali.

Iperglicemia ed aterosclerosi: quali meccanismi biochimici?

L'iperglicemia, attraverso meccanismi differenti che sono stati oggetto di numerosi studi, determina un incremento delle specie reattive dell'ossigeno (ROS), che giocano un ruolo fondamentale nel determinare la disfunzione endoteliale, la formazione e l'instabilizzazione della placca aterosclerotica. Secondo le ipotesi attualmente più accreditate, l'iperglicemia cronica e/o le variazioni acute della glicemia (picchi post-prandiali) favorirebbero alterazioni tissutali predisponenti l'aterosclerosi, attraverso la disfunzione delle cellule endoteliali e l'induzione dei ROS. I complessi ed intriganti rapporti tra iperglicemia, ROS ed aterosclerosi meriterebbero una rassegna ad essi dedicata, per cui mi limiterò a fornire alcuni sintetici cenni riassuntivi, rimandando l'approfondimento all'ampia Letteratura dedicata all'argomento. I multipli meccanismi che legano l'iperglicemia con l'accelerata aterosclerosi sembrano condividere infatti un elemento comune: il prolungato incremento della produzione di ROS nelle cellule cardiovascolari. L'iperglicemia intracellulare causa eccesso di produzione di ROS, il quale attiva la “*poly (ADP ribose) polimerasi nucleare (PARP)*”, che inibisce il “*GAPDH*”, determinando uno *shunt* verso vie patogene. ROS e PARP riducono anche l'attività delle

Sirtuine, di “*PGC1 α* ” e di “*AMPK*”. Questi cambiamenti causano una ridotta biogenesi mitocondriale, un’incrementata produzione di ROS ed un’alterazione della sincronizzazione circadiana del metabolismo glucidico e lipidico. L’eccesso di produzione di ROS facilita anche il trasporto nucleare di fattori di trascrizione pro-aterogenici, incrementandone la trascrizione ed attivando “*NLRP3 inflammasome*”. I ROS determinano anche un’alterazione dell’equilibrio tra “*mitochondrial fission and fusion*” in favore dell’incremento della fissione mitocondriale, riducendo la capacità e l’efficienza metabolica della catena di trasporto di elettroni mitocondriale e della sintesi dell’ATP. I ROS hanno anche un ruolo nella morte improvvisa nei diabetici dopo infarto miocardico (MI), tramite la modula-

zione di proteine post-traduzionali che causano un incremento della fosforilazione dei recettori per la rianodina (RyRs) e una *downregulation* della trascrizione di “*SERCA2a*”. L’aumento dei ROS, con meccanismi ossidativi mediati da recettori colinergici, potenzialmente contribuisce anche all’aumentato rischio di aritmie cardiache fatali, associate alla neuropatia autonoma nel DM (Shah MS, et al., *Circ Res.* 2016). Oltre a determinare un incremento dello stress ossidativo, l’iperglicemia favorisce la formazione e l’instabilizzazione della placca aterosclerotica mediante il meccanismo della glicazione non enzimatica di differenti molecole, con la formazione dei cosiddetti “*advanced glycosylation end products*” (AGE) (Xu L, et al. *Lipids Health Dis.* 2016).

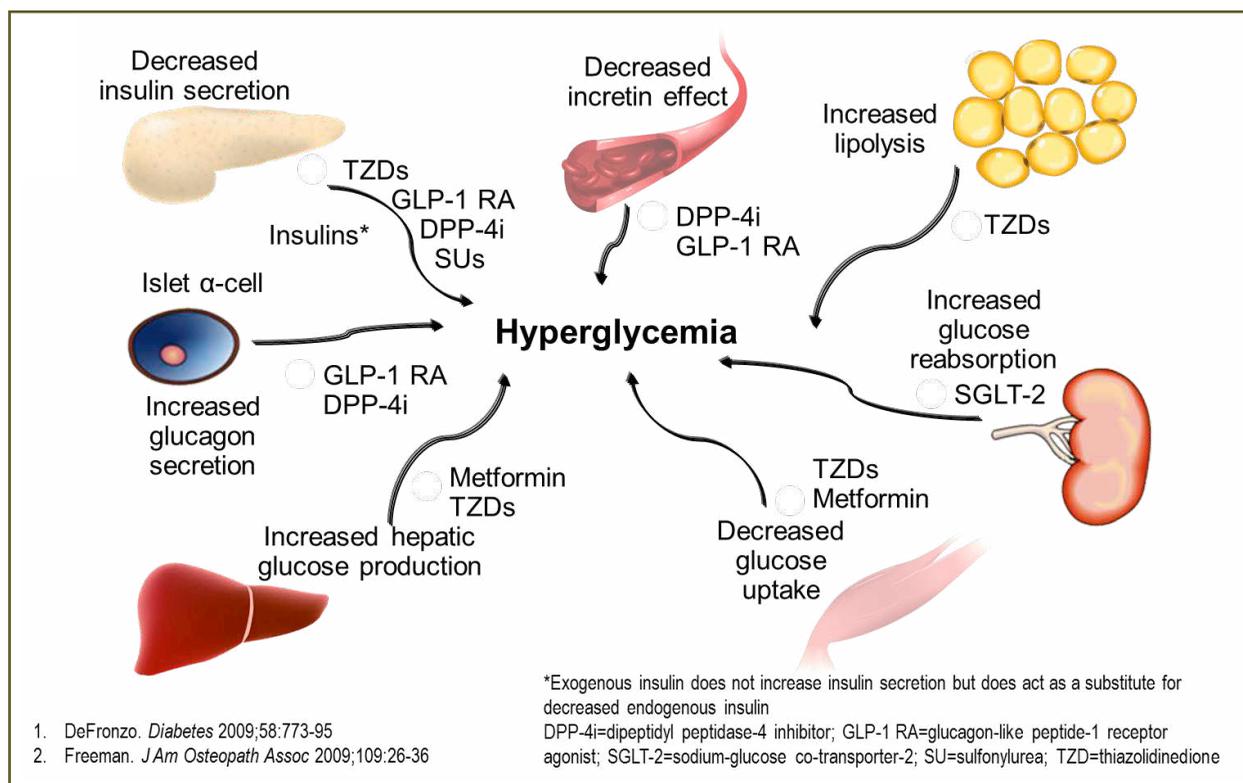


Figura 2 - La comprensione dei complessi meccanismi fisiopatologici del T2DM rappresenta il presupposto della fenotipizzazione dei pazienti e della personalizzazione della terapia.

Controllo glico-metabolico intensivo: la lezione dei Trial

Se nelle ultime decadi si sono accumulate solide evidenze scientifiche a favore del fatto che il miglioramento del controllo glicemico si traduca in una riduzione delle complicanze microangiopatiche tanto nei pazienti con diabete tipo 1 quanto in quelli con T2DM, non altrettanto univoche sono le dimostrazioni di un effetto sulle complicanze macrovascolari. Nello specifico del T2DM, se l'UKPDS (5) aveva documentato nel follow-up a 10 anni dei pazienti originariamente randomizzati a trattamento intensivo, una significativa riduzione *long-term* di MI e di mortalità per tutte le cause, i successivi studi ACCORD, ADVANCE e VADT non avevano evidenziato alcuna significativa riduzione degli *outcomes* CV con un controllo glicemico intensivo. Dall'analisi critica dei risultati dello Studio ACCORD, emergeva anzi un incremento di mortalità nei pazienti in trattamento intensivo, rispetto al braccio in trattamento standard (6). L'aumento di mortalità dell'ACCORD e l'analisi dei sottogruppi del VADT portarono all'attenzione della comunità scientifica internazionale il potenziale rischio di un controllo glicemico troppo aggressivo, evidenziando l'importanza di prevenire l'ipoglicemia nei pazienti con DM in fase più avanzata e con complicanze CV. Tali evidenze, unitamente alla maggiore comprensione dei complessi meccanismi fisiopatologici del T2DM (*Figura 2*) rappresentano il presupposto culturale e scientifico di un approccio clinico centrato sul paziente, fondato sull'appropriata fenotipizzazione dei pazienti e sulla personalizzazione della terapia che, grazie alla successiva introduzione di nuove classi di farmaci anti-iperglicemici, privi di per sé di effetti ipoglicemici, si è configurato come un vero cambio di paradigma, oggetto dell'approfondimento a seguire.

Il cambio di paradigma: i nuovi farmaci anti-iperglicemici e l'insegnamento dei CV outcome trial (CVOTs)

I risultati dei numerosissimi e consistenti CVOTs sulla sicurezza CV dei nuovi farmaci anti-iperglicemici hanno modificato radicalmente l'approccio terapeutico al T2DM come recepito dalle linee guida internazionali e nazionali ed in particolare il Consensus Report congiunto del 2018 di American Diabetes Association (ADA) ed European Association for the Study of Diabetes (EASD) <https://care.diabetesjournals.org/content/41/12/2669> nonché gli Standard Italiani per la Cura del Diabete 2018 <https://www.siditalia.it/clinica/standard-di-cura-amd-sid>.

I nuovi farmaci anti-iperglicemici rispondono a criteri di sicurezza ed efficacia, dimostrando un rischio estremamente basso di ipoglicemia (salvo siano associati ad altri farmaci a rischio ipoglicemico) e documentando un significativo miglioramento del controllo glicometabolico. Gli Inibitori di DPP-IV (DPPIV-I) inducono una riduzione dell'HbA1c dallo 0,5% allo 0,8%, gli Inibitori di SGLT2 (SGLT2-I), riducono i livelli di HbA1c dallo 0,5% all'1,0% e gli Agonisti recettoriali di GLP-1 (GLP-1RA) inducono una riduzione dell'HbA1c variabile tra 0,5% e 1,5%. I risultati dei CVOTs pubblicati, di cui a seguire una sintesi, hanno fornito solide evidenze sugli *outcome* CV nei pazienti con T2DM con CVD o ad alto rischio di CVD (Standards of Medical Care. Diabetes Care. 2021. https://care.diabetesjournals.org/content/44/Supplement_1/S111).

DPPIV-I. In tutti i CVOTs effettuati con DPPIV-I, tali farmaci sono risultati non-inferiori al placebo sul rischio di MACE confermandone la sicurezza CV. Nessun farmaco è risultato superiore al placebo.

bo. Gli effetti sullo scompenso cardiaco (HF) saranno oggetto di successiva specifica trattazione.

SGLT2-I. Grande clamore nella comunità scientifica ha suscitato la pubblicazione dell'EMPAREG Outcome Trial (Zinman B et al., *N Engl J Med* 2015) uno studio randomizzato in doppio cieco che ha valutato l'effetto di empagliflozin, un SGLT2-I, rispetto al placebo sugli esiti CV in 7.020 pazienti con T2DM e CVD persistente. In tale studio si è registrata una riduzione dell'*endpoint* primario, legata soprattutto a una riduzione della mortalità CV; molto significativa è stata la riduzione di alcuni *endpoint* secondari e in particolare l'ospedalizzazione per HF (35%) e la mortalità per tutte le cause (32%). Di fondamentale importanza è il dato del beneficio CV precoce e l'evidenza che la riduzione dell'*outcome* primario appare indipendente dagli effetti del farmaco su glicemia, peso corporeo e pressione arteriosa, suggerendo che vengano evocati meccanismi diversi da quelli legati al miglioramento del controllo metabolico. Anche nello studio CANVAS (Neal B, et al., *N Engl J Med*. 2017) con l'impiego di canagliflozin, sono stati osservati una riduzione dell'*endpoint* primario combinato, una significativa riduzione delle ospedalizzazioni per HF e una minore progressione dell'insufficienza renale. Nello studio DECLARE-TIMI 58 (Wiviott SD, et al., *N Engl J Med*. 2019) con l'impiego di dapagliflozin, dopo 4 anni di trattamento, l'incidenza di MACE non differiva rispetto al placebo, mentre è stato notato un tasso inferiore di morte CV o ospedalizzazione per HF ed una riduzione dell'incidenza dell'*endpoint* composito renale. Degno di nota che solo il 40% dei partecipanti allo studio aveva ASCVD all'arruolamento, contrariamente agli altri grandi studi CV in cui la maggioranza dei partecipanti avevano ASCVD al baseline.

Più recentemente è stato pubblicato lo studio VERTIS-CV (Cosentino, et al., *Circulation*. 2020) con ertugliflozin in pazienti con T2DM e ASCVD. Lo studio ha soddisfatto i criteri richiesti dalle già citate Guidance FDA per l'immissione in commercio di nuovi farmaci anti-iperlipidemicici ed ha dimostrato una riduzione del 30% del rischio di prima e successiva ospedalizzazione per HF, dimostrando i maggiori benefici nei pazienti con CKD.

GLP1-RA. In merito ai CVOTs con GLP1-RA, il primo ad essere pubblicato è stato lo studio LEADER (Marso, et al., *N England J Med*. 2016) studio randomizzato in doppio cieco che ha valutato l'effetto di liraglutide rispetto al placebo sugli esiti CV in 9.340 pazienti con T2DM con CVD o ad alto rischio di CVD. Dopo un follow-up di 3,8 anni, lo studio LEADER ha mostrato che l'*outcome* composito primario (MI, ictus o morte CV) si verificava in un minor numero di partecipanti nel gruppo di trattamento (13,0%) rispetto al gruppo placebo (14,9%). I decessi per cause CV sono stati significativamente ridotti nel gruppo liraglutide (4,7%) rispetto al gruppo placebo (6,0%). I successivi CVOTs effettuati con GLP1-RA hanno evidenziato non solo la sicurezza CV ma si sono dimostrati in grado di garantire protezione in termini di eventi aterosclerotici. Metanalisi condotte sui dati degli GLP1-RA 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% (Marsico F, et al., *Eur Heart J*. 2020). Questi effetti sono stati chiaramente dimostrati oltre che per la capostipite liraglutide anche per semaglutide, dulaglutide e albiglutide. Meno consistenti sono i dati ottenuti con la somministrazione settimanale di exenatide: nel trial EXSCEL (Holman RR, et al., *N Engl J Med*. 2017) i MACE risultavano

essere numericamente inferiori con il suo utilizzo rispetto al placebo, anche se con differenza statisticamente non significativa; nel trial ELIXA (Pfeffer MA, et al., N Engl J Med. 2015) condotto con lixisenatide, analizzando i MACE degli *outcome* primari compositi è stata dimostrata la non inferiorità di lixisenatide rispetto al placebo, senza dimostrare superiorità statistica. Se gli effetti protettivi dei GLP1-RA sono stati chiaramente dimostrati in pazienti con nota CVD, è degna di nota l'evidenziazione che in alcuni trials è stata arruolata una popolazione non esigua di pazienti senza storia di pregressi eventi CV, documentando un effetto protettivo anche in prevenzione primaria (Marsico F, et al., Eur Heart J. 2020).

Prospettive future. Terapie anti-iperglicemiche e HF nel DM e non solo

Circa il 50% dei pazienti con T2DM può sviluppare HF (7). I CVOTs che esaminano la relazione tra DPP4-I e HF hanno avuto risultati contrastanti. Lo studio SAVOR-TIMI 53 (Scirica BM, et al., N Engl J Med. 2013) ha mostrato che i pazienti trattati con il DPP4-I saxagliptin, avevano maggiori probabilità di essere ricoverati in ospedale per HF rispetto a quelli trattati con placebo. Tuttavia, altri tre studi CVOTs con DPP4-I, EXAMINE con alogliptin (Zannad F, et al., Lancet. 2015), TECOS con sitagliptin (Green JB, et al., N Engl J Med. 2015) e CARMELINA con linagliptin (Rosenstock J et al., JAMA. 2019) non hanno riscontrato un aumento significativo del rischio di ospedalizzazione per HF con impiego dei DPP4-I comparati con placebo. Nei CVOTs che hanno previsto l'impiego dei GLP1-RA lixisenatide, liraglutide, semaglutide, exenatide QW, albiglutide e dulaglutide non è stato identificato alcun aumento del ri-

schio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca rispetto al placebo. Con l'uso dei SGLT2-I è stata invece osservata una ridotta incidenza di HF; nell'EMPAREG OUTCOME, l'aggiunta di empagliflozin alle cure standard ha portato a una riduzione significativa del 35% dei ricoveri per HF rispetto al placebo. Analogamente, negli studi CANVAS e DECLARE-TIMI 58, si è osservata una riduzione rispettivamente del 33% e del 27% nell'ospedalizzazione per HF, con l'uso di SGLT2-I versus placebo (Neal B, et al., N Engl J Med. 2017; Wiviott SD, et al., N Engl J Med 2019). I dati del trial CREDENCE con canagliflozin hanno mostrato una riduzione del 39% delle ospedalizzazioni per HF e una riduzione del 31% dell'*outcome* composito morte CV o ospedalizzazione per HF, in pazienti diabetici con nefropatia macroalbuminurica (8). I risultati complessivi di questi importanti CVOTs supportano fortemente l'indicazione all'impiego nel T2DM dei SGLT2-I per la prevenzione dello HF, dimostrandosi opzioni terapeutiche, la cui efficacia va ben oltre il miglioramento del controllo metabolico e dei tradizionali fattori di rischio CV. La precoce protezione CV esercitata dagli SGLT2-I è infatti potenzialmente riconducibile a molteplici meccanismi quali il miglioramento dell'emodinamica cardiaca, il miglioramento dei substrati energetici e l'aumento del rilascio di ossigeno, coerentemente alle recenti evidenze scientifiche che documentano riduzione di morte CV o ospedalizzazione per HF indipendentemente dalla presenza del diabete, studi che allargano l'orizzonte del possibile impiego degli SGLT2-I in clinica. A conferma di tale innovativa prospettiva, lo studio DAPA-HF (9) è stato il primo studio randomizzato a confermare l'efficacia di un SGLT2-I (dapagliflozin) sugli outcome morte CV e ospedalizzazione/instabilizzazione per HF, anche in pazienti non diabe-

tici con frazione di eiezione del ventricolo sinistro ridotta. Lo studio EMPEROR-Reduced (10) recentissimamente pubblicato sul New England Journal of Medicine sulla scia del DAPA-HF, è nato con l'obiettivo di valutare l'efficacia di empagliflozin rispetto a placebo in pazienti con HF a frazione di eiezione ridotta (FE <40%), *con o senza diabete* e già in trattamento ottimizzato per lo scompenso. Sono stati randomizzati 3730 pazienti; l'endpoint primario era costituito dal composito di morte CV o ospedalizzazioni per HF, mentre gli endpoint secondari erano costituiti da esiti renali avversi (dialisi cronica o trapianto di rene o riduzione sostenuta del filtrato glomerulare). Ad un *follow-up* medio di 16 mesi, i risultati hanno messo in evidenza una riduzione significativa dell'endpoint primario nei pazienti in trattamento con empagliflozin rispetto a quelli che avevano ricevuto placebo (19,4% vs 24,7), differenza trainata per lo più dalla riduzione delle ospedalizzazioni per HF, senza differenze significative in termini di morte CV. La riduzione dell'endpoint primario è risultata coerente in tutti i sottogruppi analizzati, compresi i pazienti non diabetici. Empagliflozin ha permesso di ridurre il rischio di eventi gravi di HF del 30% e ha diminuito il rischio di gravi eventi avversi renali del 50%, estendendo i vantaggi ai pazienti ad alto rischio, diabetici e non diabetici. I risultati di tali ultimi studi, probabilmente apriranno la strada all'utilizzo routinario di SGLT2-I nella terapia dello HF a frazione d'eiezione ridotta.

Non essendo oggetto della presente trattazione, non viene specificamente approfondita la prospettiva della nefroprotezione rappresentata dai nuovi farmaci anti-iper-glicemici, ambito di intervento che ha rappresentato l'inizio di una nuova era nel trattamento dei pazienti con CKD e T2DM. Tale prospettiva è confermata anche dalla più

recente edizione degli Standard of Care dell'ADA (11) pubblicati nel gennaio 2021; la predominanza di ASCVD, HF e CKD sono infatti i principali criteri che guidano la scelta delle opzioni terapeutiche per la cura del T2DM.

Conclusioni

DM e ASCVD si presentano spesso nello stesso paziente e la loro associazione rappresenta una delle più importanti problematiche di salute per la nostra Comunità. La maggiore comprensione dei complessi meccanismi fisiopatologici del T2DM ed i risultati degli epocali CVOTs sulla sicurezza CV dei nuovi farmaci anti-iper-glicemici hanno modificato radicalmente l'impostazione delle linee guida internazionali e nazionali e l'approccio terapeutico al T2DM. Inizialmente progettati per mantenere gli agenti anti-iper-glicemici potenzialmente dannosi fuori dal mercato, gli straordinari esiti dei CVOTs sulla riduzione dei MACE in pazienti con T2DM e ASCVD o ad alto ed altissimo rischio CV, risultati che sono andati ben oltre il peraltro significativo miglioramento del compenso metabolico, hanno portato a notevoli progressi nella comprensione dei meccanismi fisiopatologici che legano T2DM e ASCVD, nonché dell'efficacia di SGLT2-I e GLP1-RA, in una prospettiva cardio-nefro-metabolica. Ancora più clamorosa risulta essere l'efficacia di SGLT2-I nella riduzione del rischio di morte CV o ospedalizzazione per HF in pazienti con insufficienza cardiaca e ridotta frazione d'eiezione; più recenti studi allargano l'orizzonte sul possibile impiego degli SGLT2-I in clinica, anche in pazienti non diabetici.

Se ad oggi i documenti delle Società Scientifiche Diabetologiche internazionali e nazionali prevedono l'impiego della metformina (salvo controindicazioni o intolle-

ranza) quale *first line-therapy* del T2DM, non è da considerarsi una sorpresa che le recenti linee guida pubblicate dall'ESC, in collaborazione con EASD, (12) suggeriscano nei pazienti con T2DM a rischio CV alto o molto alto, *naive* al trattamento farmacologico, di adottare quale prima scelta un SGLT2-I o un GLP1-RA, prevedendo l'aggiunta di metformina solo nei pazienti che necessitano di un controllo glicemico aggiuntivo, rinforzando con questo il paradigma del passaggio da un approccio incentrato sul controllo glicemico, ad uno guidato dal rischio CV, secondo criteri di efficacia, sicurezza, appropriatezza e sostenibilità.

Bibliografia

1. Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics - 2017 Update: A Report From the American Heart Association, *Circulation*. 2017; 135: e146-603.
2. Grundy SM, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement, *Circulation* 2005, Oct 25; 112: 2735-2752.
3. Bo S, Gentile L, et al. The metabolic syndrome and high c-reactive protein: prevalence and differences by sex in a southern-european population-based cohort, *Diabetes Metab Res Rev*. 2005; 21: 515-524.
4. Beckman JA, et al. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*. 2002; 287: 2570.
5. Holman RR et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1577-1589.
6. Gerstein HC, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2545-2559.
7. Kannel WB, et al. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol*. 1974; 34: 29-34.
8. Perkovic V, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019; 380: 2295-2306.
9. McMurray JJV, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019; 381: 1995-2008.
10. Packer M, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2020; 383: 1413-1424.
11. American Diabetes Association Standards of Medical Care in diabetes 2021. *Diabetes Care*, 2021; 44: (Suppl. 1): S111-S124.
12. Cosentino F, 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).