

**LG METABOLICHE: LA VERSIONE 2020  
SECONDO AME & AACE CHAPTER****Coordinatore**  
Vincenzo Toscano  
**Editors**  
Marco Caputo & Renato Cozzi

L'Italian AACE Chapter con il supporto di AME ha recentemente tradotto e contestualizzato per la realtà italiana le linee guida (LG) AACE per il diabete mellito tipo 2 (DM2) 2020 (1), per l'obesità 2016 (2) e per la dislipidemia 2017 (3). La traduzione, aggiornata con la bibliografia al 2020 e contestualizzata per la situazione italiana, con un'ampia sezione su disponibilità, prescrivibilità e rimborsabilità dei farmaci, è liberamente disponibile sul sito dell'[AACE Chapter](#).

**Bibliografia**

1. Garber AJ, 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. *Endocr Pract* [2020, 26: 107-39](#).
2. Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract* [2016, 22 suppl 3: 1-203](#).
3. Jellinger PS, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract* [2017, 23 suppl 2: 1-87](#).

**DIABETE MELLITO TIPO 2**

Si riportano i principi alla base dell'algoritmo di questa ultima edizione, evidenziando in grassetto le novità rispetto all'edizione precedente.

1. Le modifiche dello stile di vita (controllo ponderale, attività fisica, sonno adeguato, sospensione del fumo) rivestono un ruolo fondamentale. È sottolineata l'importanza del **controllo ponderale**, stimolando i pazienti in sovrappeso od obesi a ridurre il peso di almeno il 5–10%, attraverso un **counseling nutrizionale strutturato, da effettuare al momento della prima visita**. Le indicazioni devono tenere conto degli aspetti etnici e culturali e andranno richiamate nelle visite successive. Viene inoltre ribadito che anche l'attività fisica regolare è determinante per ridurre e mantenere il peso corporeo.
2. Il controllo del peso va favorito anche nei soggetti con pre-diabete.
3. Il **target** ottimale di HbA1c è  $\leq 6.5\%$  (48 mmol/mol) se raggiungibile in maniera conveniente e sicura, ma in particolari situazioni può essere più appropriato un obiettivo più alto.
4. Tutti gli obiettivi glicemici devono essere individualizzati: HbA1c, glicemia a digiuno e post-prandiale, queste ultime mediante auto-monitoraggio (SMBG).
5. Le scelte terapeutiche devono essere individualizzate in base alle caratteristiche del paziente e dei farmaci e dipendono dai livelli iniziali di HbA1c.
6. La scelta della terapia deve comprendere facilità d'uso, convenienza e accessibilità.
7. **La scelta terapeutica dipende anche dalla condizione renale, cerebro-vascolare e dalla presenza o meno di scompenso cardiaco.**
8. Gli obiettivi devono essere raggiunti il più velocemente possibile, con correzioni progressive a intervalli  $\leq 3$  mesi.
9. È necessario minimizzare il rischio di ipoglicemia.
10. Le comorbidità devono essere affrontate in maniera integrata.
11. **Il monitoraggio glicemico continuo (CGM) è fortemente raccomandato, se disponibile, per aiutare il paziente a centrare gli obiettivi in sicurezza.**



Lorenza Gagliardi ([lorenza.gagliardi@auslromagna.it](mailto:lorenza.gagliardi@auslromagna.it))<sup>1</sup>, Elena Castellano ([castellano.elena@libero.it](mailto:castellano.elena@libero.it))<sup>2</sup>, Anna Nelva ([nelvann@libero.it](mailto:nelvann@libero.it))<sup>3</sup>

<sup>1</sup>UO Endocrinologia e Mal. Metaboliche, Dipart. Medicina Specialistica, Ospedale GB Morgagni, Forlì

<sup>2</sup>SC di Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, ASO S. Croce e Carle, Cuneo

<sup>3</sup>SSD Diabetologia e Endocrinologia, Ospedale degli Infermi di Biella, ASL BI

### Analisi dell'algoritmo

Questo algoritmo comprende tutte le classi di farmaci approvate dall'FDA fino a dicembre 2019.

- Nei pazienti con DM2 di recente insorgenza o iperglicemia lieve (HbA1c < 7.5%, 58 mmol/mol) è ribadita la raccomandazione di intervenire sullo stile di vita (1) in associazione a una mono-terapia ipoglicemizzante, preferibilmente con metformina. L'importante novità riguarda la **possibilità di poter trattare con GLP-1 RA e SGLT-2-in, indipendentemente dai livelli di HbA1c, i pazienti con malattia cardio-vascolare aterosclerotica (ASCVD) e/o insufficienza renale cronica (IRC) (2-7)**. Nei pazienti che non raggiungono l'obiettivo glicemico in mono-terapia, viene ribadita la necessità di aggiungere altri farmaci alla metformina (insulina compresa).
- Nei pazienti con DM2 di nuova diagnosi e HbA1c > 7.5% (58 mmol/mol) è necessario iniziare da subito il trattamento combinato con metformina e un altro farmaco, in associazione all'intervento sullo stile di vita.
- Nei pazienti con HbA1c > 9% (75 mmol/mol) e in quelli con iperglicemia sintomatica (polidipsia, poliuria e polifagia) è necessario iniziare subito terapia insulinica; in assenza di sintomi significativi, il trattamento può essere iniziato con le dosi massime di 2 o 3 farmaci combinati, diversi da insulina.

### Nuove associazioni farmacologiche disponibili

- **Associazione GLP-1 RA + SGLT-2-in:** i GLP-1 RA settimanali (exenatide OW e dulaglutide) durante il 2018 hanno ottenuto l'indicazione in scheda tecnica alla somministrazione con SGLT2-in (dapagliflozin per exenatide OW, senza specificazione della molecola per dulaglutide); al momento in Italia l'unica associazione rimborsabile è exenatide OW + dapagliflozin. La forza delle evidenze scientifiche più recenti ne favorisce l'impiego precoce nei pazienti con malattia CV stabile, in associazione alla metformina (8,9).
- **Associazione preconstituita GLP-1 RA e insuline basali:** dal 2018 sono state introdotte nel prontuario terapeutico italiano associazioni preconstituite, a combinazione fissa in penna/siringa:
  - lixisenatide + glargine U 100;
  - liraglutide + degludec.

Entrambi i composti sono indicati in associazione a metformina in caso di fallimento della terapia con la sola metformina e/o con altri ipoglicemizzanti orali, oppure in caso di fallimento con insulina basale o con GLP-1 RA. I vantaggi relativi all'utilizzo delle due combinazioni (10) sono rappresentati da miglior controllo glicemico e minori effetti collaterali rispetto ai due farmaci utilizzati singolarmente (minor incremento ponderale indotto dall'insulina, minori effetti gastro-intestinali indotti dal GLP-1 RA, minori ipoglicemie).

- **Insuline basali:** esistono formulazioni di analoghi biosimilari per glargine, con pari efficacia e basso costo. Nei soggetti che utilizzano alte dosi di insulina è preferibile l'utilizzo delle insuline concentrate (1,11).
- **Analoghi insulinici rapidi e ultrarapidi:** dal 2018 nel prontuario terapeutico italiano è stato inserito il nuovo analogo insulinico ultrarapido aspart *fast-acting*, integrato con vitamina B3, che ne rende l'assorbimento più rapido, e con L-arginina, che ne stabilizza la formulazione. Rispetto ad aspart è più flessibile nei tempi di somministrazione (da 2 minuti prima del pasto sino a 20 minuti dopo) e si è dimostrato più efficace nel ridurre la glicemia post-prandiale (12).

### Ruolo del monitoraggio glicemico

In questo documento è sottolineata l'importanza dell'auto-controllo glicemico. La frequenza dei controlli con cui eseguire l'SMBG dovrebbe essere maggiore nei soggetti insulino-trattati e in gravidanza, minore in quelli trattati con ipoglicemizzanti orali che possono causare ipoglicemie, minima nei pazienti trattati con farmaci che non possono causare ipoglicemia o in sola terapia nutrizionale. È necessario che l'SMBG sia inserito in un programma di educazione terapeutica strutturata, personalizzato in base alle caratteristiche del paziente, al fine di garantire un efficace controllo glicemico (13). L'SMBG presenta limiti di rimborsabilità (variabili da Regione a Regione), che possono determinarne un sotto-utilizzo.

Il monitoraggio continuo in tempo reale (RT-CGM) deve essere considerato nei pazienti con DM1 (14):

- bambini e adulti: al fine di ottenere, attraverso un utilizzo continuativo, una riduzione della variabilità glicemica, dell'HbA1c e del tempo trascorso in ipoglicemia, con conseguente miglioramento della qualità della vita.
- donne in gravidanza: per un miglioramento degli esiti materno-fetali.

L'RT-CGM mostra benefici anche in soggetti selezionati con DM2 in trattamento insulinico, nei quali sia necessario ottimizzare la terapia.

Il *Flash Glucose Monitoring* (FGM) rappresenta un'alternativa nei soggetti in terapia insulinica in cui sia necessario intensificare la frequenza del monitoraggio.

RT-CGM e FGM dovrebbero essere prescritti solo a persone massimamente motivate e ben addestrate.

L'utilizzo di CGM e FGM in Italia è fortemente influenzato dalla rimborsabilità, con ampie differenze tra Regione e Regione.

### Bibliografia

1. Davis MJ, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* [2018, 61: 2461-98](#).
2. Marso SP, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* [2016, 375: 311-22](#).
3. Pfeffer MA, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* [2015, 373: 2247-57](#).
4. Gerstein HC, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* [2019, 394: 121-30](#).
5. Neal B, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* [2017, 377: 644-57](#).
6. Zinman B, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* [2015, 373: 2117-28](#).
7. Wiviott SD, et al; DECLARE – TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* [2019, 380: 347-57](#).
8. Jabbour SA, et al. Safety and efficacy of exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: 52 – week results of the DURATION-8 randomized controlled trial. *Diabetes Care* [2018, 41: 2136-46](#).
9. Ludvik B, et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2018, 5: 370-81](#).
10. Inman TR, et al. The role of basal insulin and GLP-1 receptor agonist combination products in the management of type 2 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab* [2018, 9: 151-5](#).
11. Twigg SM, et al. Association of patient profile with glycemic control and hypoglycemia with insulin glargine 300 U/mL in type 2 diabetes: a post hoc patient-level meta-analysis. *Diabetes Ther* [2018, 9: 2043-53](#).
12. Davis A, et al. Faster insulin aspart: a new bolus option for diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet* [2018, 58: 421-30](#).
13. Mannucci E, et al. Effects of structured versus unstructured self-monitoring of blood glucose on glucose control in patients with non-insulin-treated type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes Sci Technol* [2018, 12: 183-9](#).
14. Danne T, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* [2017, 40: 1631-40](#).

### OBESITÀ

Rispetto alla precedente edizione della traduzione si riportano alcuni aggiornamenti.

- Accanto allo *screening* per depressione, qualora esista un sospetto clinico nel paziente con obesità è suggerita l'esecuzione di uno *screening* per **disturbi del comportamento alimentare/binge eating disorder** (DCA-BED) attraverso test psico-diagnostici. Viene ricordata l'importanza di indagare la presenza di obesità infantile, che, inducendo insoddisfazione per il corpo, rappresenta un fattore di rischio per DCA.
- Per quanto riguarda la **terapia comportamentale** per sovrappeso e obesità, si sottolinea l'importanza di un programma strutturato di intervento sullo stile di vita, che deve comprendere un piano di alimentazione sana, regolare attività fisica e interventi comportamentali. A questo proposito vengono riportati anche i

risultati di un recente studio cinese (1), che ha mostrato come un maggior introito calorico al mattino e un minor consumo calorico di sera si associno a BMI inferiore, evidenziando anche che la **distribuzione temporale dei carboidrati e delle proteine può condizionare l'insorgenza dell'obesità**.

- Sebbene non siano previsti algoritmi per la scelta di un farmaco specifico, **nel paziente obeso con diabete**, si suggerisce come farmaco di prima scelta **un GLP-1 RA, con particolare riferimento a semaglutide**, disponibile in Italia da fine 2019, che ha dimostrato un'efficacia superiore alle altre molecole della medesima classe (2). Inoltre, viene riportato il risultato di una recente metanalisi (3), nella quale **liraglutide** ha mostrato efficacia superiore a naltrexone/bupropione e orlistat in termini di riduzione ponderale (rispettivamente -5.25 kg, -4.39 kg, -3.07 kg) in pazienti obesi con o senza DM2.

Si conferma che, nel paziente obeso con DM2, possono anche essere considerati gli inibitori del SGLT-2, che, pur non essendo farmaci specifici per l'obesità, determinano glicosuria, modifiche del metabolismo ed incremento della diuresi, promuovendo la riduzione ponderale.

**L'associazione di GLP-1 RA con SGLT-2-in**, con effetto sinergico sul controllo metabolico e sul peso, al momento è **autorizzata per dulaglutide ed exenatide LAR**. La liraglutide, sebbene non sia controindicata in associazione con SGLT-2-in, non ha studi di associazione. Attualmente è **rimborsabile dal SSN solo l'associazione exenatide LAR + dapagliflozin**.

- Nei pazienti che hanno subito un intervento di chirurgia bariatrica è necessario mantenere un intervento intensivo sullo stile di vita. Uno studio recente (4) ha dimostrato **l'efficacia della liraglutide 3 mg/die nei pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica con recupero ponderale**; la liraglutide veniva iniziata in media 8 anni dopo la chirurgia e l'efficacia veniva osservata indipendentemente dal tipo di intervento.
- In merito ai pazienti da **candidare a chirurgia bariatrica**, gli aggiornamenti 2019 delle LG AACE specificano i valori di BMI in relazione all'etnia: nella popolazione di origine asiatica il valore da considerare normale è 18.5-22.9 kg/m<sup>2</sup>, quello indicativo di sovrappeso è 23-24.9 kg/m<sup>2</sup>, e quello indicativo di obesità è  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> (5). In linea con questa definizione, AACE (5) e ADA (6) concordano nell'indicare questi cut-off per l'accesso alla chirurgia metabolica:
  - chirurgia raccomandata dopo adeguato *screening* se BMI  $\geq 37.5$  kg/m<sup>2</sup> negli asiatici o  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> nelle altre etnie;
  - chirurgia da considerare in pazienti adulti con BMI 35-39.9 kg/m<sup>2</sup> (32.5-37.4 kg/m<sup>2</sup> negli asiatici) con una o più complicanze correlate all'obesità, se gli obiettivi di riduzione ponderale duratura e miglioramento delle comorbidità non sono stati raggiunti con metodi non chirurgici;
  - chirurgia da considerare in adulti con DM2 e BMI 30-34.9 kg/m<sup>2</sup> (27.5-32.4 kg/m<sup>2</sup> negli asiatici) se gli obiettivi, che in questo caso comprendono anche il controllo glicemico, non sono stati raggiunti con metodi non chirurgici di dimostrata efficacia.

### Commento

La traduzione italiana delle LG AACE e la loro contestualizzazione nello scenario italiano rappresentano un supporto fondamentale per il clinico che si occupa di obesità. Le principali novità rispetto allo scorso anno riguardano la terapia medica del paziente obeso affetto da DM2, per il quale sono stati introdotti farmaci che, oltre a permettere un buon controllo glicemico e ad aver dimostrato importanti effetti protettivi dal punto di vista nefrologico e cardio-vascolare, consentono, tramite meccanismi diversi, di ottenere un calo ponderale significativo. A questo proposito, rivestono interesse crescente le possibili associazioni di più classi farmacologiche che hanno dimostrato effetto sinergico.

### Bibliografia

1. Xiao Q, et al. Meal timing and obesity: interactions with macronutrient intake and chronotype. *Int J Obesity* **2019**, *43*: 1701-11.
2. O'Neil PM, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet* **2018**, *392*: 637-49.

3. Singh AK, Singh R. Pharmacotherapy in obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of anti-obesity drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol* [2020, 13: 53-64](#).
4. Wharton S, et al. Liraglutide 3.0 mg for the management of insufficient weight loss or excessive weight regain post-bariatric surgery. *Clin Obesity* [2019, 9: e13323](#).
5. Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures - 2019 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, The Obesity Society, American Society for Metabolic & Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists - Executive Summary. *Endocr Pract* [2019, 25: 1346-59](#).
6. ADA. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care* [2020, 43 suppl 1: S89-97](#).

### DISLIPIDEMIA

La comparsa **di nuove evidenze e nuovi farmaci** sta rapidamente portando in questi anni a profonde modifiche della nostra pratica clinica per il trattamento delle dislipidemie, in un'ottica di prevenzione CV. Molti documenti recenti di numerose Società Scientifiche tentano di fare chiarezza e dare orientamenti per scelte razionali.

In ambito europeo sono state pubblicate nel 2019 le nuove LG ESC/EAS, con sostanziali novità, in parte già anticipate nel 2017 dalle indicazioni AACE, che erano per molti aspetti estremamente innovative.

L'attuale revisione del lavoro di commento e adattamento italiano delle LG AACE del 2017 per il trattamento delle dislipidemie e la prevenzione della malattia CV le ha messe a confronto con le LG ESC/EAS 2019 (1), gli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2018 (2), gli *Standards ADA of Medical Care in Diabetes* 2020 (3), oltre che con i più recenti documenti di consenso italiani ed europei (4-6).

È stato dedicato uno spazio maggiore all'approfondimento della **realtà italiana**, fornendo indicazioni sui criteri e gli algoritmi più appropriati per la corretta stima del rischio CV nella nostra popolazione, con una particolare attenzione alla categoria dei pazienti diabetici.

In una tabella sinottica gli obiettivi proposti dalle LG AACE sono stati messi a confronto con quelli delle LG europee ESC/EAS del 2019 e con quanto previsto dalla [nota AIFA 13](#).

Sono stati inseriti ampi approfondimenti dedicati a indicazioni, significato, aspetti problematici di **esami di laboratorio e strumentali**, sia nella prima valutazione del rischio CV che nel monitoraggio successivo del paziente, alla luce delle evidenze più recenti.

Come nell'edizione precedente è stata mantenuta una grande attenzione allo **stile di vita**, aggiungendo indicazioni specifiche per misure non farmacologiche volte alla correzione dell'ipertrigliceridemia.

Le indicazioni sulla **terapia farmacologica** sono state riviste secondo le nuove evidenze, riportando in sintesi le caratteristiche e i risultati dei lavori recenti più significativi.

Sono state aggiornate le indicazioni per la valutazione del rischio e la scelta della terapia nel genere femminile, già presenti nell'edizione precedente. Sono state ulteriormente approfondite le peculiarità della terapia nei pazienti anziani. Sono stati analizzati nel dettaglio aspetti particolari riguardanti bambini e adolescenti, forme familiari, pazienti con coronaropatia acuta.

È stata aggiunta una rassegna delle **prospettive terapeutiche future** con le nuove molecole in fase di sviluppo e la bibliografia è stata arricchita in modo sostanziale e aggiornata al 2020.

### Bibliografia

1. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* [2020, 41: 111-8](#).
2. AMD-SID. Standard Italiani per la cura del diabete. [2018](#).
3. ADA. Standard of Medical Care 2020. *Diabetes Care* [2020, 43, Suppl 1](#).
4. Piepoli MF, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation

- (EACPR). Eur Heart J [2016, 37: 2315–81](#).
5. Gulizia MM, et al. Documento di consenso intersocietario ANMCO/ ISS/ AMD/ ANCE/ ARCA/ FADOI/ GICR- IACPR/ SICI-GISE/ SIBioC/ SIC/ SICOA/ SID/ SIF/ SIMEU/ SIMG/ SIMI/ SISA. Colesterolo e rischio cardiovascolare: percorso diagnostico-terapeutico in Italia. G Ital Cardiol [2016, Suppl 1](#).
  6. Langlois MR, et al; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying atherogenic lipoproteins: current and future challenges in the era of personalized medicine and very low concentrations of LDL cholesterol. A consensus statement from EAS and EFLM. Clin Chem [2018, 64: 1006-33](#).