

## LINEE GUIDA ESC/EASD 2019 SU DIABETE, PRE-DIABETE E MALATTIE CARDIO-VASCOLARI

**Coordinatore**

Vincenzo Toscano

**Editors**

Marco Caputo & Renato Cozzi

Gli ultimi anni sono stati caratterizzati da un ineguagliabile fiorire di evidenze scientifiche, in particolare sulla protezione cardio-renale che sembra garantita da alcuni nuovi farmaci per il diabete. Alla luce delle nuove evidenze, sono state recentemente pubblicate (1) le linee guida (LG) dell' *European Society of Cardiology* (ESC) e *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) su diabete (DM), pre-diabete (pre-DM) e malattie cardio-vascolari (CV), che si differenziano per vari aspetti dalle precedenti del 2013 (2).

### Stratificazione del rischio CV

Le LG partono dalla stratificazione del rischio CV, **superando il concetto di prevenzione primaria e secondaria**, e indicano queste categorie di rischio di morte per cause CV:

- **rischio molto alto** (> 10% a 10 anni): DM e malattia CV o danno d'organo (proteinuria, eGFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, ipertrofia ventricolare sinistra o retinopatia) o almeno tre fattori di rischio maggiori (età, ipertensione, dislipidemia, fumo, obesità) o esordio precoce di DM tipo 1 di lunga durata (> 20 anni);
- **rischio alto** (5-10% a 10 anni): DM di durata ≥ 10 anni in presenza di qualsiasi fattore di rischio, senza danno d'organo;
- **rischio moderato**: DM in pazienti giovani (< 35 anni per DM tipo 1 o < 50 anni per DM tipo 2), con durata di malattia < 10 anni senza fattori di rischio.

### Valutazione del rischio CV in diabetici asintomatici

Per identificare pazienti a rischio di sviluppare disfunzione renale o malattia CV è indicata la determinazione routinaria della **micro-albuminuria**.

Nei diabetici ipertesi o con sospetta malattia CV è indicato l'**ECG a riposo**.

Nei diabetici asintomatici, per lo *screening* della coronaropatia possono essere considerate l'**angiografia coronarica computerizzata** o le tecniche di **imaging funzionale** (scintigrafia miocardica, risonanza magnetica da stress, ecocardiografia dopo stress fisico o farmacologico).

Il rilievo di **placche aterosclerotiche** carotidee o femorali e l'**indice caviglia-braccio** possono essere considerati modificatori del rischio CV, mentre la determinazione dello spessore carotideo intima-media non è raccomandata per la definizione del rischio CV.

### Obiettivi glicemici

Al fine di ridurre le complicanze micro-vascolari è raccomandato l'obiettivo generale di **HbA1c < 7%**. Gli obiettivi dovrebbero essere **individualizzati**:

- diabetici giovani con breve durata di malattia in assenza di malattia CV: **target** più stringenti (**6-6.5%**), purché raggiungibili senza ipoglicemie;
- diabetici anziani con lunga durata di malattia, limitata aspettativa di vita e fragilità con multiple comorbidità, inclusi episodi di ipoglicemia: possono essere adeguati obiettivi meno stringenti (**< 8 o ≤ 9%**). È prioritario **evitare le ipoglicemie**.

### Obiettivi pressori e terapia anti-ipertensiva

A differenza dell'edizione del 2013, che indicava un obiettivo pressorio < 140/85 mmHg per tutti, i **target pressori sono stati personalizzati**:

- pazienti con DM: pressione arteriosa (PA) sistolica tra 120 e 130 mmHg;
- persone > 65 anni: PA sistolica tra 130 e 139 mmHg e PA diastolica tra 70 e 80 mmHg.

Il controllo pressorio ottimale riduce il rischio di complicanze micro- e macro-vascolari. Se la PA sistolica è ≥ 140 mmHg e/o la PA diastolica è ≥ 90 mmHg, è necessario intraprendere una terapia farmacologica.



Le evidenze supportano in maniera forte l'impiego di un **ACE inibitore** (ACEi) o di un antagonista del recettore dell'angiotensina (ARB) in caso di intolleranza all'ACEi, in particolare in presenza di albuminuria e ipertrofia ventricolare sinistra. **È raccomandato iniziare in prima linea una terapia anti-ipertensiva duplice**, con l'associazione di un antagonista del sistema renina-angiotensina aldosterone (RAAS: ACEi o ARB) con un calcio-antagonista o un diuretico. **Nel pre-DM** come anti-ipertensivi sono raccomandati i bloccanti del RAAS e dovrebbe essere evitata la combinazione  $\beta$ -bloccante + diuretico, che favorisce l'insorgenza di DM. Tra i  $\beta$ -bloccanti, il nebivololo non altera la sensibilità insulinica in pazienti con sindrome metabolica.

### Obiettivi lipidici e terapie

Anche i *target* lipidici sono stati modificati. Nel 2013 veniva raccomandato un LDL < 100 mg/dL nei diabetici ad alto rischio CV e < 70 mg/dL nella categoria con rischio CV molto alto. Nel 2019 gli obiettivi di **LDL** diventano più stringenti nel DM tipo 2:

- **rischio moderato: < 100 mg/dL;**
- **alto rischio: < 70 mg/dL e riduzione  $\geq$  50%;**
- **rischio molto alto: < 55 mg/dL e riduzione  $\geq$  50%.**

Il colesterolo **non HDL** è considerato un obiettivo secondario: < 85 mg/dL nel rischio molto alto e < 100 mg/dL nell'alto rischio.

Le **statine** rappresentano la **terapia di prima scelta per tutti**, ma nei pazienti con DM1 a rischio CV alto sono da considerare indipendentemente dai valori di LDL. Prima di considerare la terapia combinata, dovrebbe essere intensificata la statina. Se non viene raggiunto l'obiettivo desiderato di LDL, è raccomandata la combinazione statina + ezetimibe. In pazienti con rischio CV molto alto e persistenza di elevati livelli di LDL nonostante la massima dose tollerata di statina in combinazione con ezetimibe, o intolleranti alla statina, è raccomandato un inibitore PCSK9.

In pazienti con **trigliceridi  $\geq$  200 mg/dL e basso HDL** dovrebbe essere considerata l'associazione di fibrati alle modifiche dello stile di vita (riduzione di peso, apporto di carboidrati a rapido assorbimento e introito alcolico). Gli studi FIELD e ACCORD hanno dimostrato che l'aggiunta del fibrato alla statina riduce gli eventi CV in pazienti con trigliceridi elevati e basso HDL (3,4). Una metanalisi (5) ha riportato per i fibrati una riduzione significativa dell'infarto miocardico non fatale, senza effetto sulla mortalità. I fibrati, inoltre, possono essere somministrati a diabetici con alti livelli di trigliceridi, intolleranti alle statine. Se i trigliceridi non sono controllati nonostante la terapia con statine o fibrati, possono essere usati acidi grassi omega-3 a alto dosaggio (4 g/die). Evitare il gemfibrozil per il rischio di miopatia.

Un'ulteriore novità riguarda la **terapia anti-aggregante in prevenzione primaria** nei diabetici: in assenza di contro-indicazioni, l'aspirina può essere considerata nel rischio CV alto o molto alto, mentre non è indicata nel rischio moderato (6).

### Terapie euglicemizzanti

La **metformina**, da sempre considerata di prima linea, è **stata riposizionata nell'algoritmo**.

Pazienti con DM2 neo-diagnosticato senza malattia CV o con rischio moderato: considerare metformina.

Pazienti con **DM tipo 2 di neo-diagnosi e malattia CV o a rischio CV alto/molto alto:**

1. **è raccomandata l'introduzione in mono-terapia di un SGLT-2i** (empagliflozin, canagliflozin o dapagliflozin) **o di un GLP-1 RA** (liraglutide, semaglutide o dulaglutide), al fine di **ridurre gli eventi CV**.
2. In caso di mancato raggiungimento del *target*, aggiungere metformina.
3. In caso di mancato raggiungimento dell'obiettivo con la terapia combinata, considerare l'aggiunta di GLP-1 RA (se in terapia con SGLT-2i) o SGLT-2i (se in terapia con GLP-1 RA) con provati benefici CV o, in alternativa, DPP-4i, insulina basale, tiazolidinedione o sulfanilurea di terza generazione.

Pazienti con **DM tipo 2 già trattati con metformina** e con malattia CV o rischio alto/molto alto: è raccomandata l'aggiunta di GLP-1 RA o SGLT-2i.

Pazienti con DM2 e malattia CV: sono **raccomandati empagliflozin o liraglutide per ridurre la mortalità**.

## Scompenso cardiaco:

- **gli SGLT-2i** sono raccomandati per **ridurre** il rischio di ospedalizzazione;
- la metformina dovrebbe essere considerata, purché eGFR sia stabilmente > 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>;
- i GLP-1 RA e i DPP-4i sitagliptin e linagliptin hanno effetto neutro sul rischio di scompenso cardiaco e possono essere considerati;
- saxagliptin e tiazolidinedioni non sono raccomandati in diabetici a rischio di scompenso cardiaco.

## Nefropatia

Si raccomanda nei diabetici lo *screening* annuale per la nefropatia attraverso la definizione di eGFR e del rapporto albuminuria/creatininuria.

Nei diabetici ipertesi si raccomanda un obiettivo di PA sistolica tra 130 e 120 mmHg (130-139 mmHg negli anziani), impiegando un ACEi o un ARB, in particolare in presenza di proteinuria, micro-albuminuria o ipertrofia ventricolare sinistra.

I **GLP-1 RA** liraglutide e semaglutide e gli **SGLT-2i** empagliflozin, canagliflozin e dapagliflozin hanno mostrato **effetti nefro-protettivi**.

Gli SGLT-2i sono raccomandati per ridurre la progressione della nefropatia diabetica.

## Commento

Le **linee guida ESC/EASD** si caratterizzano per aver introdotto una **nuova stratificazione del rischio**, che ha il vantaggio di essere di facile determinazione e ne semplifica l'uso nella pratica quotidiana. Questo comporta un **cambio radicale della terapia per il colesterolo**, abbassando a **55 mg/dL la soglia di LDL** per gran parte dei pazienti diabetici. Viene inoltre aumentato il rischio globale della popolazione diabetica.

Una seconda conseguenza della nuova stratificazione del rischio riguarda la prescrizione della **metformina**, che **rimane di prima scelta solo nel paziente diabetico a rischio moderato**. Nei pazienti a **rischio alto/molto alto** si **raccomanda l'uso di SGLT-2i o GLP-1 RA come farmaci di prima scelta**.

È utile ricordare che le indicazioni di queste linee guida vanno calate nella **realtà prescrittiva italiana**, che **prevede alcune limitazioni per la rimborsabilità**: per esempio, solo la combinazione di exenatide e dapagliflozin è attualmente rimborsabile.

## Bibliografia

1. Cosentino F, et al. The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* **2020**, *41*: 255-323.
2. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* **2013**, *34*: 3035-87.
3. ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* **2010**, *362*: 1563-74.
4. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al; FIELD Study Investigators. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* **2009**, *32*: 493-8.
5. Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus – a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol* **2010**, *141*: 157-66.
6. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* **2018**, *379*: 1529-39.