

## Malattia cardiovascolare nel paziente diabetico

Francesco Cosentino, Giuliana Capretti

### ■ PREVALENZA

La prevalenza di diabete mellito (DM) è in continuo aumento.<sup>1,2</sup> Abitudini di vita sedentarie associate a una dieta ricca di carboidrati e grassi saturi hanno portato oltre un terzo della popolazione mondiale ad essere in sovrappeso e circa un quinto ad essere francamente obeso. Numerosi studi hanno confermato come l'obesità addominale predisponesse ad una condizione di insulino-resistenza con conseguente alterazione dell'omeostasi glucidica e sviluppo di diabete.

425 milioni di individui nel mondo sono attualmente affetti da diabete mellito, due terzi dei quali hanno un'età compresa tra i 20 e i 64 anni. Recenti proiezioni dell'International Diabetes Federation (IDF) <sup>2</sup> indicano che da oggi al 2045 ci sarà un incremento del 16% in Europa, 35% negli Stati Uniti e 160% nei Paesi in via di sviluppo, con circa 629 milioni di soggetti diabetici nel mondo. Attualmente il 25% delle persone con diabete vive in Paesi a basso e medio reddito dove la percentuale dei casi di diabete non diagnosticati tra i 20 e 79 anni arriva al 70% (come ad esempio in Africa). In Europa si stimano attualmente 66 milioni di persone adulte (20-79 anni) affette da diabete mellito che aumenteranno a circa 81 milioni entro il 2045, mentre sono 41 milioni le persone con ridotta tolleranza glucidica. La Federazione Russa è il Paese con il maggior numero di pazienti diabetici (9,2 milioni) seguita da Germania, Turchia, Spagna e Italia.

In Italia, in base ai dati dell'IDF, nel 2017 si è stimata una prevalenza di casi noti di diabete pari a circa quattro milioni di persone (7,6%) ai quali aggiungere un milione di casi che ignorano la loro condizione. La prevalenza di questa condizione cresce con l'aumentare dell'età fino ad arrivare al 15-20% nei soggetti tra i 60-79 anni. Negli individui al di sotto dei 60 anni, la mortalità causata dal diabete è pari al 30%.<sup>2</sup> La Tabella 46.1 mostra le proiezioni relative alla prevalenza di diabete e alterata tolleranza glucidica nel nostro continente.

### ■ DIAGNOSI

Secondo le linee-guida 2019 della Società Europea di Cardiologia (ESC) su diabete, prediabete e malattie cardiovascolari,<sup>3</sup> la diagnosi di DM viene posta con il riscontro di emoglobina

**Tabella 46.1** – Aumento stimato della prevalenza di diabete e prediabete in Europa dal 2017 al 2045.<sup>2</sup>

Variabile	2017	2045
Popolazione adulta (18- 99 anni; milioni)	661	655
<b>DM (20-79 anni)</b>		
Prevalenza europea (%)	8.8	10.2
Numero totale (milioni)	58.0	66.7
Numero di decessi per DM	477.715	
<b>IGT (20-79 anni)</b>		
Prevalenza regionale (%)	5.5	6.1
Numero di persone con IGT (milioni)	36	40.1
<b>DM di tipo 1 (0-19 anni)</b>		
Numero di bambini con DM tipo 1	286.000	-
Numero di casi di DM di nuova diagnosi	28.200	-
<b>Spesa sanitaria per la cura del DM (20-79 anni)</b>		
Spesa totale (miliardi di USD)	166	163

DM: diabete mellito; IGT: alterata tolleranza glucidica

glicata (HbA1c)  $\geq 48$  mmol/mol ( $\geq 6,5\%$ ) o glicemia a digiuno  $\geq 126$  mg/dl in due differenti determinazioni, oppure glicemia  $\geq 200$  mg/dl 2 ore dopo carico orale di 75 g glucosio. Il test di tolleranza al carico orale di glucosio (OGTT) è in grado di evidenziare una condizione di diabete latente con alta sensibilità e specificità ed è consigliato nei casi in cui la combinazione di glicemia a digiuno e HbA1c non è dirimente per la diagnosi. Inoltre, rimane il test di elezione per diagnosticare un'alterata tolleranza glucidica. Valori di glicemia misurati a 2 ore dal carico orale di glucosio (75 g) compresi tra i 140 e i 199 mg/dl identificano uno stato di alterata tolleranza glucidica, mentre valori  $\geq 200$  mg/dl identificano diabete conclamato. La Tabella 46.2 mostra i criteri per la diagnosi di diabete forniti dalla World Health Organization 2006/2011 e American Diabetes Association 2019.

## ■ MECCANISMI DI DANNO VASCOLARE

### Iperglicemia, stress ossidativo e disfunzione endoteliale

L'aumento dei valori di glicemia secondario a insulino-resistenza o ridotta secrezione insulinica determinano modificazioni a livello micro e macrovascolare che sono responsabili delle complicanze nel paziente diabetico. L'iperglicemia, un predittore indipendente di

**Tabella 46.2** – Criteri per la diagnosi di diabete forniti dalla World Health Organization (WHO) 2006/2011 e American Diabetes Association (ADA) 2019

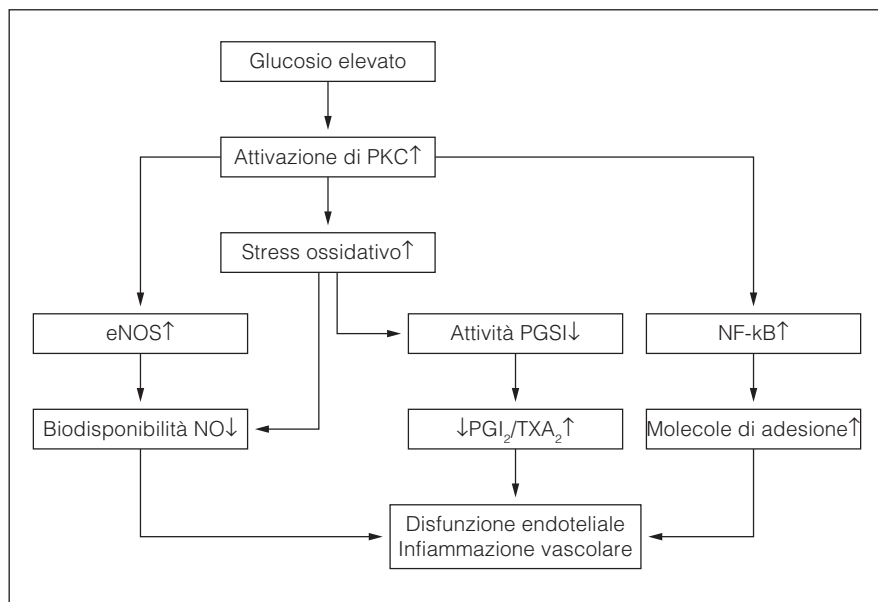
Condizione	WHO 2006/2011	ADA 2019
<b>Diabete</b>		
HbA <sub>1c</sub>	<i>Opzionale</i> ≥6,5% (48 mmol/mol)	<i>Raccomandato</i> ≥6,5% (48 mmol/mol)
FPG	<i>Raccomandato</i> ≥7,0 mmol/l (≥126 mg/dl) o	≥7,0 mmol/l (≥126 mg/dl) o
2hPG	<i>Oppure</i> ≥11,1 mmol/l (≥200 mg/dl)	≥11,1 mmol/l (≥200 mg/dl)
<b>IGT</b>		
FPG	<7,0 mmol/l (<126 mg/dl)	<7,0 mmol/l (<126 mg/dl)
2hPG	≥7,8 - <11,1 mmol/l (≥140 - <200 mg/dl)	7,8-11,0 mmol/l (140-198 mg/dl)
<b>IFG</b>		
FPG	6,1-6,9 mmol/l (110-125 mg/dl)	5,6-6,9 mmol/l (100-125 mg/dl)
2hPG	≥7,8 - <11,1 mmol/l (≥140 - <200 mg/dl)	≥7,8 - <11,1 mmol/L (≥140 - <200 mg/dL)

FPG: glicemia a digiuno; IGT: alterata tolleranza glucidica; IFG: alterata glicemia a digiuno; 2hPG: glicemia 2 ore dopo carico di 75 mg di glucosio

danno vascolare aterosclerotico, spesso coesiste con un aumento di pressione arteriosa, dislipidemia caratterizzata da ipertrigliceridemia, bassi livelli di HDL, aumento delle LDL piccole e dense, e uno stato protrombotico e proinfiammatorio. Numerosi studi sperimentali hanno evidenziato il ruolo dell'iperglicemia nell'alterazione dell'omeostasi vascolare e miocardica. Un aumento dei livelli di glucosio causa disfunzione endoteliale, aumento dell'adesività piastrinica, proliferazione e migrazione delle cellule muscolari lisce e compromissione dell'attività fibrinolitica. Inoltre, la glicazione non enzimatica di proteine strutturali a livello della parete vascolare e delle lipoproteine che vanno incontro a modificazioni fenotipiche pro-aterogene. L'iperglicemia è in grado di alterare la funzione endoteliale attraverso una riduzione della biodisponibilità del monossido di azoto (NO).<sup>4</sup> L'endotelio, attraverso il rilascio di NO, riveste un ruolo essenziale non solo nella regolazione locale del tono vascolare ma anche nel mantenimento della omeostasi vascolare.<sup>5</sup> Nella cellula endoteliale la sintesi di NO a partire dall'aminoacido L-arginina è catalizzata da un enzima calcio-dipendente, denominato NO sintetasi endoteliale (eNOS). I livelli di NO dipendono dall'attività della eNOS nonché dallo stato ossidativo cellulare. In condizioni fisiologiche, la biosintesi di NO non viene significativamente influenzata dall'anione superossido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), suo principale inattivatore chimico.<sup>5</sup> Nel paziente diabetico, la condizione di iperglicemia causa un'aumentata produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) come O<sub>2</sub><sup>-</sup> con rapida inattivazione dell'NO e formazione di perossinitrito (ONOO<sup>-</sup>). Elevati livelli di ONOO<sup>-</sup> comportano la nitrosilazione proteica con disregolazione dei principali sistemi omeostatici a livello endoteliale<sup>6</sup> e uno squilibrio tra enzimi ossidanti/antiossidanti. La produzione mitocondriale di O<sub>2</sub><sup>-</sup> sembra rivestire un ruolo cruciale nel danno vascolare indotto dall'iperglicemia. L'attivazione della protein chinasi C (PKC) partecipa attivamente allo stress ossidativo vascolare attraverso la modulazione dell'enzima NAD(P)H ossidasi.<sup>4</sup> Un aumento dell'attività di questo enzima è stato infatti dimostrato nelle arterie mammarie e nelle vene safene

di pazienti diabetici.<sup>7</sup> Sempre attraverso la PKC, alte concentrazioni di glucosio inducono un'iperattivazione del fattore di trascrizione nucleare (NF- $\kappa$ B), evento chiave nel determinare un'aumentata espressione delle molecole di adesione sulla superficie endoteliale e la sintesi di citochine proinfiammatorie.<sup>8</sup> Queste evidenze dimostrano che un *pathway* comune, PKC-dipendente, rappresenta il trigger attraverso cui l'iperglicemia induce stress ossidativo, disfunzione endoteliale e infiammazione vascolare (Figura 46.1).

Le specie reattive dell'ossigeno di derivazione mitocondriale favoriscono inoltre la formazione di prodotti di glicazione non enzimatica (AGE), che contribuiscono alla disfunzione endoteliale e alla produzione di mediatori pro-infiammatori.<sup>9</sup> Il legame degli AGE con il proprio recettore (RAGE) infatti contribuisce ad aumentare la produzione di  $O_2^-$  e, per quanto sopra descritto, allo sviluppo della processo aterosclerotico.<sup>10</sup> Un importante mediatore della risposta cellulare allo stress ossidativo di recente caratterizzazione è rappresentato dalla proteina mitocondriale p66<sup>Shc</sup>. Studi sperimentali hanno dimostrato come la delezione del gene p66<sup>Shc</sup> è protettiva nei confronti dello stress ossidativo e del danno endoteliale indotto dall'iperglicemia. Uno studio condotto su pazienti diabetici ha dimostrato un aumento dell'espressione di p66<sup>Shc</sup> nei monociti circolanti che correlava con elevati livelli plasmatici di isoprostano, marcatore di stress ossidativo.<sup>11</sup> L'attivazione della proteina p66<sup>Shc</sup> contribuisce inoltre alla persistenza del danno vascolare nonostante un controllo glicemico ottimale, partecipando attivamente al fenomeno noto come "memoria metabolica".<sup>12,13</sup>



**Figura 46.1** – La via metabolica della protein-chinasi C a livello citosolico rappresenta uno dei principali meccanismi della disfunzione endoteliale e dell'infiammazione vascolare mediati dall'iperglicemia nel paziente diabetico. PGI<sub>2</sub>/TXB<sub>2</sub>: prostaciclina/trombossano; PGIS: prostaciclina sintetasi; PKC: protein-chinasi C

Numerosi studi hanno valutato gli effetti di strategie terapeutiche volte ad antagonizzare o rallentare i processi ossidativi secondari all'iperglicemia. L'infusione intrarteriosa di antiossidanti si è rivelata efficace nel migliorare la funzione endoteliale, mentre i risultati dei trial clinici non confermano univocamente i benefici di una terapia cronica antiossidante nel diabete e in altre condizioni di rischio cardiovascolare.<sup>14</sup> Alla base di tali risultati deducibili vi è una serie di ragioni che suggeriscono come la terapia antiossidante può non rappresentare il modo più efficace per ridurre i livelli di stress ossidativo e migliorare la funzione endoteliale. Infatti, la maggior parte dei processi ossidativi nell'organismo avviene all'interno del citoplasma in particolari compartimenti della cellula dove gli agenti antiossidanti, in virtù delle loro proprietà liposolubili, non arrivano.

### **Inflammation e diatesi trombotica**

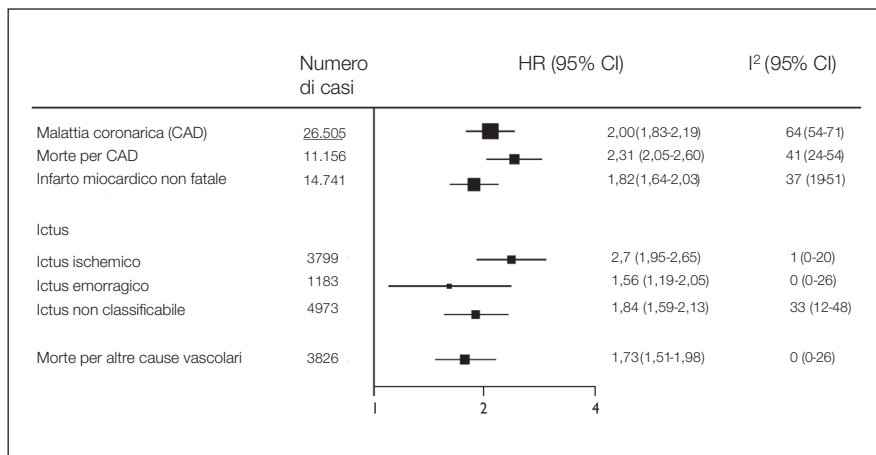
Il diabete mellito è caratterizzato da un aumentato rischio di eventi coronarici e mortalità cardiovascolare. Questa condizione è attribuibile in larga parte allo squilibrio di fattori coinvolti nella coagulazione e nell'attivazione piastrinica. L'insulino-resistenza e l'iperglicemia contribuiscono alla patogenesi di questo stato pro-trombotico. La resistenza insulinica aumenta i livelli di PAI-1 (inibitore dell'attivatore tissutale del plasminogeno) e fibrinogeno mentre si associa a una riduzione del tPA (attivatore tissutale del plasminogeno). L'iperinsulinemia induce inoltre l'espressione di fattore tissutale (TF) nei monociti di pazienti con diabete di tipo 2 determinando aumentata attività procoagulante e generazione di trombina.<sup>4</sup> Uno stato infiammatorio cronico latente nel soggetto diabetico contribuisce ad aumentare l'espressione del TF a livello endoteliale, favorendo così il processo aterosclerotico. Inoltre, l'iperglicemia determina alterazioni piastriniche di carattere sia funzionale che strutturale. Elevate concentrazioni di glucosio alterano l'omeostasi del calcio a livello delle piastrine, che innescano modificazioni del citoscheletro associate ad un'alterazione dei meccanismi di secrezione e rilascio di fattori pro-aggreganti.<sup>15</sup> Anche l'espressione delle glicoproteine Ib e IIb/IIIa risulta aumentata a livello piastrinico, con conseguente iperaggregabilità piastrinica attraverso l'interazione con il fattore di von Willebrand e con le molecole di fibrina. Questi meccanismi favoriscono la formazione e lo sviluppo del trombo a livello della lesione vascolare.<sup>16</sup>

## **■ MALATTIA CARDIOVASCOLARE**

### **Rischio cardiovascolare**

Nel 2010, l'*Emerging Risk Factors Collaboration* (ERFC) ha condotto una metanalisi di 102 studi, per un totale di 698.782 soggetti, al fine di produrre una stima affidabile dell'associazione tra diabete/glicemia e coronaropatia fatale o non-fatale, e/o mortalità cardiovascolare (CV).<sup>17</sup>

Considerando una prevalenza del 10% nella popolazione adulta, il diabete è risultato essere responsabile dell'11% circa della mortalità CV e associato a un aumento del rischio due volte maggiore di sviluppare eventi cardiovascolari (malattia coronarica, ictus ischemico e morte CV), indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio convenzionali (Figura 46.2). Il rischio relativo di eventi vascolari è risultato maggiore nelle donne e nei



**Figura 46.2** – Hazard Ratio (HR) per outcome vascolari in individui con vs. senza diabete mellito, basati sull'analisi di 530.083 pazienti.<sup>17</sup> Modificata da linee-guida ESC 2019<sup>3</sup>

giovani, mentre i livelli di rischio sia assoluto che relativo risultavano essere più elevati negli individui con DM di lunga durata che presentavano complicanze microvascolari, tra cui malattia renale conclamata o proteinuria.

Inoltre, la correlazione tra diabete e infarto miocardico (IM) fatale è circa tre volte maggiore rispetto all'infarto non fatale, per la presenza di lesioni coronariche più gravi nei soggetti con diabete rispetto ai non diabetici, e/o per una differente risposta del miocardio all'ischemia.

Studi di prevalenza mostrano come il diabete mellito sia di frequente riscontro nei pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA), con una prevalenza variabile dal 20 al 35%.<sup>10</sup>

Dati recenti presenti in letteratura hanno confermato che la presenza di DM è intrinsecamente legata alla malattia CV e la prevalenza di eventi è direttamente proporzionale non solo al grado di scompenso metabolico del diabete, ma anche al numero di complicanze microvascolari presenti.<sup>18</sup>

Il registro nazionale svedese per il diabete rappresenta un'importante fonte di informazioni sulla prevalenza di malattia e morte CV nei pazienti con DM tipo 1 (DMT1)<sup>19</sup> e DMT2.<sup>20</sup> In entrambe le coorti, la presenza di diabete è risultata essere associata all'aumento della mortalità, in particolare nei giovani individui di sesso femminile. L'età alla diagnosi di DM, il controllo glicemico e la presenza di comorbilità risultano essere i principali determinanti del rischio CV.

### Stratificazione del rischio cardiovascolare

La stratificazione del rischio CV e l'identificazione precoce del danno d'organo sono importanti per una corretta gestione clinica e terapeutica volta a limitare l'impatto del DM sulla mortalità e le complicanze CV. Le recenti linee-guida ESC<sup>3</sup> hanno adottato una

classificazione del rischio CV basata sulla presenza di comorbidità, altri fattori di rischio e durata della malattia (Tabella 46.3). I pazienti di età <35 anni con DMT1 e quelli con DMT2 (età <50 anni) con una storia di malattia <10 anni e senza altri fattori di rischio, sono a rischio CV moderato.

I pazienti con storia di diabete >10 anni che non hanno ancora sviluppato danno d'organo e con almeno un altro fattore di rischio hanno un rischio CV alto (morte CV a 10 anni pari al 5-10%). I pazienti con DM e malattia CV nota o con danno d'organo, come proteinuria o insufficienza renale (tasso di filtrazione glomerulare stimato [eGFR] <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) così come quelli che presentano altri tre o più fattori di rischio maggiori sono a rischio molto elevato (morte CV a 10 anni >10%). In questa categoria di rischio rientrano anche i pazienti con insorgenza precoce di DMT1 che hanno una storia di malattia >20 anni (Tabella 46.3).

## Valutazione clinica del danno cardiovascolare

### Biomarcatori

Per la valutazione del rischio CV, le linee-guida ESC confermano l'importanza della microalbuminuria come marcatore in grado di identificare pazienti diabetici a rischio di sviluppare danno renale e/o malattia CV (classe I, livello di evidenza B). La presenza di albuminuria (30-299 mg/24h) è associata a un aumento del rischio di malattia CV e insufficienza renale nei pazienti con DMT1 e DMT2.<sup>21,22</sup>

La valutazione routinaria di altri marker circolanti, come troponina ad alta sensibilità e peptide natriuretico atriale NT-proBNP, non è raccomandata per la stratificazione del rischio CV (classe III, livello di evidenza A).

### Elettrocardiogramma

Un'efficace diagnosi precoce di malattia coronarica nei pazienti con diabete rappresenta ancora oggi un aspetto controverso. L'ECG a riposo è raccomandato nei pazienti con DM e ipertensione arteriosa o sospetta malattia CV (classe I, livello di evidenza C) dal momento

**Tabella 46.3** – Categorie di rischio cardiovascolare in pazienti con diabete mellito. Modificata da linee-guida ESC 2019<sup>3</sup>

Rischio molto alto	Pazienti con DM e malattia cardiovascolare nota o danno d'organo* o tre o più fattori di rischio maggiori** o insorgenza precoce di DMT1 di lunga durata (>20 anni).
Rischio alto	Pazienti con storia di diabete >10 anni senza danno d'organo** e con almeno un altro fattore di rischio addizionale.
Rischio moderato	Pazienti giovani (età <35 anni con DMT1 e età <50 anni con DMT2) con una storia di malattia <10 anni e senza altri fattori di rischio.

DM: diabete mellito; DMT1: diabete mellito di tipo 1; DMT2: diabete mellito di tipo 2.

\* Proteinuria, insufficienza renale con eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ipertrofia ventricolare sinistra, o retinopatia.

\*\* Età, ipertensione arteriosa, dislipidemia, fumo, obesità.

che è in grado di rilevare alterazioni aspecifiche del tratto ST-T e dell'onda T, oltre alla presenza di onde Q o di blocco di branca sinistra che nel paziente diabetico devono sempre indirizzare a un ulteriore approfondimento diagnostico.

L'ECG da sforzo è utile soprattutto nel paziente diabetico con altri fattori di rischio CV al fine di ricercare un'ischemia inducibile. Il test ha un potere diagnostico non elevato in termini di sensibilità e specificità, che però aumenta se è associato a una tecnica di imaging quali la scintigrafia miocardica e l'eco-stress.

### *Test di imaging*

L'ecocardiogramma rappresenta un esame di screening della cardiopatia ischemica silente nel paziente diabetico e consente di rilevare alterazioni strutturali quali l'ipertrofia del ventricolo sinistro, la disfunzione diastolica, le anomalie della cinesi segmentaria e la ridotta frazione di eiezione, tutte condizioni che sono associate a una prognosi peggiore.

La tomografia computerizzata (TC) è un esame finalizzato alla valutazione del calcio intra-coronarico (*CAC score*) che consente una stima non invasiva del *burden* aterosclerotico utile a stratificare il rischio CV in pazienti asintomatici con DM. Un *CAC score* di 0 è associato a prognosi favorevole nei pazienti asintomatici con DM, mentre ogni incremento dello score (da 1-99 a 100-399 e >400) è associato a un aumento della mortalità del 25-33%.<sup>23</sup> Tuttavia, è importante sottolineare che la presenza di CAC non è sempre associata a ischemia.

L'angiografia coronarica non invasiva con tomografia computerizzata (CTCA) svolge invece un ruolo importante nell'identificazione delle stenosi coronariche dovute alle placche aterosclerotiche e i test di imaging funzionali come scintigrafia miocardica, risonanza magnetica ed eco-stress possono essere considerati esami utili per lo screening della malattia coronarica nei pazienti asintomatici con DM (classe IIb, livello di evidenza B).

Il valore della risonanza magnetica, come alternativa alla scintigrafia miocardica per la valutazione della perfusione, non è stato ancora dimostrato e necessita di essere validato in studi prospettici.

L'ecografia carotidea e/o femorale dovrebbe essere considerata nei pazienti asintomatici (classe IIa, livello di evidenza B) per la precoce identificazione delle placche che rappresentano un marker di danno d'organo della malattia aterosclerotica e sono forti predittori di rischio CV.<sup>24,25</sup>

Lo spessore intima-media carotideo e femorale non è invece più raccomandato per la stima del rischio CV.

## ■ PREVENZIONE DELLA MALATTIA CARDIOVASCOLARE

### **Stile di vita**

La modifica dello stile di vita rappresenta la strategia di prima linea più vantaggiosa in termini di costo-efficacia per la prevenzione delle complicanze CV.<sup>26,27</sup> Ai fumatori deve essere raccomandato di smettere di fumare e si deve anche evitare l'esposizione al fumo passivo. Per ritardare o prevenire la conversione dello stato di prediabete in DM,<sup>28,29</sup> le attuali linee-guida raccomandano di limitare l'apporto calorico per un'efficace riduzione del peso



corporeo<sup>30,31</sup> e di svolgere attività fisica (>20 minuti al giorno).<sup>32</sup> L'attività fisica consigliata prevede un esercizio aerobico di moderata o vigorosa intensità.<sup>33</sup>

Per quanto riguarda le modifiche delle abitudini alimentari necessarie per ridurre il rischio CV, i pazienti devono essere incoraggiati a ridurre l'apporto totale di grassi, in particolare degli acidi grassi saturi, privilegiando gli acidi grassi poli e mono-insaturi (dieta mediterranea ricca di olio di oliva e/o noci).<sup>34</sup> I vegetali, la frutta, i legumi e i cereali integrali devono essere parte integrante della dieta dei pazienti diabetici ed è sempre utile consigliare cibi ricchi in fibre e con basso contenuto glicemico al fine di migliorare il controllo glicemico. La riduzione dell'assunzione giornaliera di proteine non è indicata nei pazienti con DM a meno che non sia presente insufficienza renale. La Tabella 46.4 riassume i principali target terapeutici nel paziente diabetico raccomandati dalle linee-guida ESC 2019.

**Tabella 46.4** – Obiettivi terapeutici per la gestione dei pazienti diabetici. Modificata da linee-guida ESC 2019<sup>3</sup>

Fattori di rischio	Obiettivi
<b>Pressione arteriosa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PAS 130 mmHg per la maggior parte degli individui adulti. PAS &lt;130 mmHg se tollerata, ma non &lt;120 mmHg</li> <li>PAS 130-139 mmHg negli anziani (&gt;65 anni)</li> <li>PAD &lt;80 mmHg, ma non &lt;70 mmHg</li> </ul>
<b>Glicemia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HbA1c &lt;7% (&lt;53 mmol/mol) per la maggior parte degli individui adulti</li> <li>HbA1c &lt;6,5% (&lt;48 mmol/mol) come target individualizzato se raggiunto senza episodi di ipoglicemia o altri eventi avversi</li> <li>HbA1c &lt;8% (&lt;64 mmol/mol) o 9% (75 mmol/mol) può essere considerato negli individui anziani</li> </ul>
<b>Dislipidemia (C-LDL)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nei pazienti a rischio CV molto alto, C-LDL &lt;1,4 mmol/l (&lt;55 mg/dl) e riduzione dei livelli di C-LDL di almeno il 50%</li> <li>Nei pazienti a rischio CV alto, C-LDL &lt;1,8 mmol/l (&lt;70 mg/dl) e riduzione dei livelli di C-LDL di almeno il 50%</li> <li>Nei pazienti a rischio CV moderato, C-LDL &lt;2,6 mmol/l (&lt;100 mg/dl)</li> </ul>
<b>Inibizione piastrinica</b>	Nei pazienti con DM e rischio CV molto alto/alto
<b>Fumo</b>	Abolizione del fumo di sigaretta
<b>Attività fisica</b>	>150 min/settimana, combinando attività aerobica e anaerobica
<b>Peso</b>	Riduzione del peso corporeo negli individui con DM in sovrappeso o obesi e negli individui con IGT per prevenire lo sviluppo di DM
<b>Dieta</b>	Riduzione dell'introito calorico nei pazienti obesi con DM (non esiste una percentuale ideale di calorie derivanti da carboidrati, proteine e grassi per tutti gli individui con DM)

## Controllo glicemico

La complessa relazione tra controllo metabolico e sviluppo delle complicanze CV è stata oggetto di diversi studi clinici. Uno dei primi studi randomizzati, l'UKPDS, ha dimostrato che il controllo intensivo della glicemia riduce il rischio di complicanze microvascolari senza però ridurre in maniera significativa il rischio di malattia cardiovascolare e la mortalità. Sulla base di questi risultati, sono stati condotti diversi studi a lungo termine sugli effetti del trattamento glicemico intensivo rispetto a quello convenzionale sugli outcome di malattia cardiovascolare nei pazienti con DMT2 (PROactive, ACCORD, ADVANCE e VADT).

In una metanalisi di questi cinque studi volti a valutare l'impatto del controllo glicemico sullo sviluppo di complicanze vascolari, l'approccio ipoglicemizzante intensivo ha ridotto le complicanze microvascolari ma non si è rivelato decisivo nel ridurre il rischio di malattia cardiovascolare e la mortalità rispetto al trattamento standard.<sup>35-38</sup> Tuttavia, nel follow-up a lungo termine,<sup>39,40</sup> i pazienti sottoposti a trattamento aggressivo hanno presentato un minor numero di eventi cardiovascolari e una ridotta mortalità (*legacy effect*). I risultati di follow-up  $\geq 10$  anni hanno infatti dimostrato l'effetto protettivo dello stretto controllo metabolico non solo sulle complicanze microvascolari ma anche su quelle macrovascolari, con una riduzione dell'incidenza di infarto miocardico e di morte per tutte le cause rispetto al gruppo in trattamento convenzionale.

Pertanto, è stato suggerito che il buon controllo glicemico espliciti i suoi effetti benefici sulle complicanze macrovascolari e sulla mortalità ad anni di distanza dall'inizio del trattamento. In particolare, le analisi dei grandi trial hanno evidenziato che un trattamento intensivo (HbA1c  $< 6,5\%$ ) può portare significativi benefici a pazienti con età  $< 65$  anni, ridotta durata del diabete e discreto controllo metabolico pregresso (valori di HbA1c  $< 8\%$ ), senza precedenti anamnestici di malattie cardiovascolari.<sup>41</sup> Nel controllo glicemico intensivo del paziente diabetico una condizione da evitare è l'ipoglicemia perché associata ad aumento del rischio di morte CV.<sup>42,43</sup>

### Target glicemici

Sulla base dei risultati dei grandi trial gli obiettivi glicemici devono essere in relazione al profilo dei singoli pazienti.<sup>44,40</sup> A questo riguardo le recenti linee-guida ESC su diabete e malattie cardiovascolari consigliano uno stretto controllo della glicemia con il fine di ottenere valori di HbA1c quasi normali  $< 7,0\%$  o  $< 53$  mmol/mol (classe I, livello di evidenza A) per ridurre le complicanze microvascolari. Ciononostante, il target della glicemia deve essere individualizzato in base alla durata del DM, alle comorbidità e all'età del paziente. Target più ambiziosi (HbA1c 6,0-6,5% o 42-48 mmol/mol) sono raccomandati nei pazienti giovani, con diabete di nuova diagnosi e in assenza di malattia CV. Tale indicazione deriva dai risultati del *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) il quale ha dimostrato che un controllo glicemico precoce è in grado di ridurre significativamente il *burden* di malattia. Target meno aggressivi (HbA1c  $< 8\%$ ; 64 mmol/mol o  $< 9\%$ ; 75 mmol/mol) devono essere considerati in pazienti anziani e/o con lunga storia di DM.

Al fine di ottenere un migliore controllo glicemico, le nuove linee-guida europee consigliano l'autocontrollo e/o il monitoraggio continuo della glicemia (raccomandazione IIa, A).<sup>45</sup> È importante inoltre considerare la misurazione della glicemia post-prandiale nei pazienti che presentano valori di glicemia a digiuno nella norma ma HbA1c non a target. Diversi studi

hanno infatti dimostrato che l'iperglicemia post-prandiale, attraverso picchi glicemici di lunga durata, è un forte predittore di danno microvascolare ed eventi CV nel paziente diabetico, indipendentemente dal valore di glicemia a digiuno.<sup>46</sup> Nei pazienti diabetici che hanno raggiunto un target di Hb1Ac <6,5% le escursioni glicemiche post-prandiali risultano indipendentemente associate allo sviluppo di malattia microvascolare. Sulla base di tali evidenze, il controllo glicemico deve prendere in considerazione la riduzione dei picchi glicemici post-prandiali, come obiettivo da conseguire oltre al raggiungimento dei valori target di Hb1Ac.

### *Controllo glicemico durante sindrome coronarica acuta*

Un aspetto rilevante e spesso trascurato nel paziente diabetico con sindrome coronarica acuta (SCA) è un adeguato e costante controllo dei valori di glicemia. Alla base di tale affermazione esistono chiare ragioni fisiopatologiche. Mediante infusione combinata di insulina e glucosio nella fase acuta si fornisce al miocardio il substrato metabolico più idoneo evitando così la  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi liberi. Questa strategia inoltre risulta in grado di migliorare la funzionalità piastrinica, correggere i disordini del metabolismo lipidico e ridurre l'attività del PAI-1, favorendo così la fibrinolisi spontanea. L'ipotesi di un controllo metabolico ottimale nella fase acuta e cronica dell'infarto del miocardio è stata valutata in 2 studi clinici. Lo studio DIGAMI-1 ha arruolato 620 diabetici con infarto randomizzati a placebo o trattamento insulinico intensivo, mediante infusione di insulina-glucosio durante le prime 24 ore. Il trattamento intensivo ha determinato una riduzione della mortalità a 1 anno del 30% mentre nel follow-up a lungo termine (3,4 anni) si registrava una riduzione del rischio assoluto di mortalità dell'11%.<sup>47,48</sup> Lo studio DIGAMI-2 ha invece confrontato 3 diverse strategie di trattamento: infusione acuta di insulina-glucosio seguita da infusione di insulina, infusione di insulina-glucosio seguita da controllo glicemico standard o solo terapia convenzionale in 1253 pazienti con diabete mellito di tipo 2 e infarto del miocardio. Questo secondo studio non ha dimostrato alcuna differenza in termini di efficacia tra i vari bracci di trattamento, suggerendo che il trattamento intensivo con insulina-glucosio e la successiva terapia di mantenimento non siano superiori alla terapia convenzionale. I risultati del DIGAMI-2 confermano come lo scompenso metabolico in fase acuta con iperglicemia protratta risulti un predittore indipendente di mortalità a lungo termine dopo infarto.<sup>49</sup> Per tale motivo è raccomandata un'adeguata gestione della glicemia durante SCA evitando le crisi ipoglicemiche che risultano associate a un aumento degli eventi CV.<sup>50</sup>

### *Farmaci ipoglicemizzanti*

Oggi disponiamo di un numero molto elevato di farmaci ipoglicemizzanti il cui profilo rischio/beneficio varia a seconda del meccanismo d'azione e delle strategie di combinazione tra le varie classi di farmaci utilizzati.

I farmaci ipoglicemizzanti si dividono in cinque gruppi (Tabella 46.5):

1. farmaci che aumentano la sensibilità all'insulina (metformina e tiazolidinedioni);
2. farmaci che stimolano il rilascio di insulina (insulina, sulfoniluree e meglitinidi);
3. incretine (agonisti del recettore GLP-1 e inibitori DPP-4);
4. inibitori dell'assorbimento gastrointestinale del glucosio (acarbosio);
5. inibitori dell'assorbimento del glucosio filtrato dal rene (inibitori SGLT2).

**Tabella 46.5** – Caratteristiche ed effetti dei più comuni farmaci ipoglicemizzanti

Classe di farmaci	Effetto	Ipglicemia	Vantaggi/Svantaggi
<b>Metformina</b>	Insulino-sensibilizzante	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Farmaco di prima scelta per il trattamento del DM2</li> <li>• Riduce rischio di infarto miocardico (UKPDS)</li> <li>• Numerosi studi randomizzati disponibili</li> <li>• Effetti collaterali modesti</li> <li>• Basso costo</li> </ul>
<b>Sulfanilurea</b>	Secretagogo	Sì	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Numerosi studi randomizzati disponibili</li> <li>• Riduce complicanze microvascolari (UKPDS)</li> <li>• Possibile riduzione del <i>preconditioning</i> ischemico</li> <li>• Aumenta rischio di ipoglicemia</li> <li>• Basso costo</li> </ul>
<b>Meglitinidi</b> <i>Repaglinide</i> <i>Nateglinide</i>	Secretagogo	Sì	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento di peso</li> <li>• Riduzione dell'iperglicemia post-prandiale</li> <li>• Possibile riduzione del <i>preconditioning</i> ischemico</li> <li>• Aumenta rischio di ipoglicemia</li> <li>• Costo elevato</li> </ul>
<b>Inibitori dell'alfa-glucosidasi</b> <i>Acarboso</i> <i>Miglitolio</i> <i>Vogliboso</i>	Inibizione dell'assorbimento intestinale di glucosio	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Necessari ulteriori studi</li> <li>• Riduzione dell'iperglicemia post-prandiale</li> <li>• Possibile beneficio cardiovascolare (STOP-NIDDM)</li> <li>• Riduzione modesta di HbA1c</li> <li>• Effetti collaterali gastrointestinali frequenti</li> <li>• Costo moderato</li> </ul>
<b>Glitazonici</b> <i>Pioglitazone</i> <i>Rosiglitazone</i>	Insulino-sensibilizzante	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento di peso (ritenzione idrica)</li> <li>• Riduzione rischio di infarto miocardico (PROActive)</li> <li>• Miglioramento del profilo lipidico</li> <li>• Aumenta ospedalizzazione per di scompenso cardiaco</li> <li>• Aumenta rischio di neoplasia vescicale</li> <li>• Fratture ossee</li> <li>• Costo elevato</li> </ul>
<b>Agonisti del GLP-1</b> <i>Exenatide</i> <i>Liraglutide</i> <i>Lixisenatide</i> <i>Semaglutide</i> <i>Dulaglutide</i>	Secretagogo	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riduzione del peso corporeo</li> <li>• Riduzione degli eventi cardiovascolari (LEADER, SUSTAIN-6, PIONEER-6, REWIND, Harmony Outcomes)</li> <li>• Miglioramento della funzionalità della beta cellula pancreatica</li> <li>• Effetti collaterali gastrointestinali</li> </ul>
<b>Inibitori del DPP-4</b> <i>Sitagliptin</i> <i>Saxagliptin</i> <i>Vildagliptin</i> <i>Linagliptin</i> <i>Alogliptin</i>	Secretagogo	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ottimo profilo di tollerabilità</li> <li>• Non riducono gli endpoint cardiovascolari (SAVOR TIMI 53, EXAMINE, TECOS, CARMELINA e CAROLINA)</li> <li>• Alcuni di questi farmaci aumentano le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (SAVOR TIMI 53, EXAMINE)</li> <li>• Riduzione modesta di HbA1c</li> <li>• Costo elevato</li> </ul>

segue **Tabella 46.5**

Classe di farmaci	Effetto	Ipoglicemia	Vantaggi/Svantaggi
<b>Insulina</b>	Secretagogo	Sì	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento di peso</li> <li>• Riduzione dell'iperglicemia post-prandiale</li> <li>• Riduce complicanze micro (UKPDS) ma non macrovascolari (ORIGIN)</li> <li>• Aumenta rischio di ipoglicemia</li> </ul>
<b>Inibitori del SGLT2</b>	Inibizione del riassorbimento del glucosio a livello del tubulo prossimale del rene	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riduzione degli eventi CV e delle ospedalizzazioni per scompenso (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI, CREDESCENCE)</li> <li>• Effetti collaterali: infezioni delle vie urinarie, ipotensione e rischio di fratture, amputazioni</li> <li>• Costo elevato</li> </ul>

Sia *metformina* che *pioglitazone* tendono a ridurre la richiesta di insulina nei pazienti con DMT2. La metformina, appartenente alla classe delle biguanidi, riduce la produzione di glucosio epatico, diminuisce l'assorbimento intestinale di glucosio e migliora la sensibilità all'insulina aumentando l'assorbimento e l'utilizzo del glucosio periferico attraverso l'attivazione della chinasi AMP. La metformina è un farmaco molto utilizzato per il trattamento del diabete di tipo 2. Tale farmaco non aumenta il rischio di ipoglicemia, riduce il peso corporeo nelle prime fasi di trattamento e ha dimostrato nello studio UKPDS un modesto beneficio sul rischio di infarto miocardico non fatale. Da ricordare che sono stati descritti rari casi di acidosi lattica durante trattamento con metformina, con un'incidenza stimata in 4,3 casi per 100.000 anni paziente. Per questo motivo l'uso della metformina è controindicato nei pazienti a rischio di insufficienza renale acuta o con insufficienza renale cronica (eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). I tiazolidinedioni, più comunemente definiti glitazoni, sono agonisti del recettore nucleare PPAR- $\gamma$  (alcuni debolmente anche del PPAR- $\alpha$ ), la cui stimolazione determina aumento della sensibilità insulinica e miglioramento della funzione beta cellulare, senza una stimolazione diretta della secrezione di insulina. Attualmente in Europa è disponibile solo il pioglitazone. Nello studio PROActive,<sup>35</sup> l'impiego di pioglitazone non ha mostrato una riduzione significativa dell'endpoint primario composito cardiovascolare ma ha documentato un beneficio sull'endpoint secondario (morte per tutte le cause, infarto e ictus non fatale) ridotto del 16% a cui si associava un'importante riduzione del rischio di reinfarto. Tuttavia, pioglitazone e rosiglitazone (quest'ultimo recentemente ritirato dal mercato per aumentato rischio di infarto miocardico) sono associati a una serie di effetti avversi quali neoplasie vescicali, fratture ossee e ritenzione idrica con aumento di peso e maggiore incidenza di scompenso cardiaco. Al fine di minimizzare il profilo di rischio dei glitazonici, negli ultimi anni si è assistito allo sviluppo di doppi agonisti PPAR- $\gamma$ /PPAR $\alpha$ . Sfortunatamente, nello studio AleCardio<sup>51</sup> l'impiego di aleglitazar è risultato associato a un aumento significativo delle complicanze renali e cardiovascolari, portando alla sua prematura interruzione.

L'insulina viene impiegata nel trattamento del DMT1 e del DMT2 con disfunzione della cellula  $\beta$  e ridotta secrezione insulinica. Le diverse formulazioni disponibili proteggono il

paziente dall'iperglicemia post-prandiale e garantiscono un'adeguata copertura durante le 24 ore. Lo studio ORIGIN ha dimostrato che il trattamento con insulina per un periodo di 6 anni non ha effetti avversi cardiovascolari ma si associa a ipoglicemia e aumento di peso.<sup>52</sup> Sulfaniluree, meglitinidi e incretino-mimetici (agonisti del recettore GLP-1 e inibitori della DDP-4) agiscono stimolando la secrezione endogena di insulina da parte della beta cellula pancreatica. Le sulfaniluree e, in misura minore, le meglitinidi si associano ad aumento di peso e ipoglicemia in assenza di chiari benefici sul sistema cardiovascolare. Ne deriva che la prescrizione di questi farmaci deve seguire un attento studio del profilo glicemico e richiede un monitoraggio ravvicinato del paziente, soprattutto nelle prime fasi di trattamento. Le sulfoniluree esercitano la loro azione ipoglicemizzante stimolando la secrezione di insulina in modo glucosio-indipendente attraverso il legame a un recettore presente sulle cellule beta (*Sulphonyl Urea Receptor 1*, SUR1), evocando un'immediata liberazione di insulina dai granuli intracellulari e sostenendo un rilascio prolungato dei granuli di nuova sintesi. Le varie sulfaniluree, pur condividendo il medesimo meccanismo d'azione, differiscono per le caratteristiche farmacocinetiche: alcune sono a prevalente eliminazione renale (glibenclamide, gliclazide, glipizide, clorpropamide), altre a prevalente eliminazione bilio-fecale (gliquidione, glimepiride). Inoltre, le varie molecole differiscono tra loro per l'affinità ai recettori SUR presenti nel cuore e nei vasi sanguigni e questo sembrerebbe tradursi in differenze nel profilo di safety cardiovascolare: negli studi osservazionali, la gliclazide si associa a una morbilità e mortalità cardiovascolare inferiore, la glibenclamide a una morbilità e mortalità più alta, rispetto alle altre molecole della classe.

*I farmaci incretino-mimetici* hanno effetti anche a livello gastrointestinale e a livello cerebrale, accelerando la sensazione di sazietà, che è un effetto più marcato per gli agonisti del recettore del *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) i quali determinano significativa perdita di peso rispetto agli inibitori della dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4). Gli agonisti GLP-1 (exenatide, liraglutide, lixisenatide, semaglutide e dulaglutide) esplicano la propria azione potenziando la biosintesi e la secrezione di insulina e inibendo la secrezione di glucagone in maniera glucosio-dipendente; inoltre rallentano lo svuotamento gastrico e riducono l'appetito anche con azione a livello del sistema nervoso centrale, possedendo numerosi altri effetti potenzialmente favorevoli nel contrastare il processo aterosclerotico.<sup>53,54</sup> Questi farmaci hanno una diversa emivita e le formulazioni attualmente disponibili prevedono una somministrazione per iniezione sottocutanea una volta al giorno (lixisenatide, liraglutide), due volte al giorno (exenatide), oppure una volta alla settimana (exenatide, dulaglutide, semaglutide). Negli studi LEADER (liraglutide),<sup>55</sup> SUSTAIN-6<sup>56</sup> e PIONEER-6<sup>57</sup> (semaglutide), Harmony Outcomes (albiglutide)<sup>58</sup> e REWIND<sup>59</sup> (dulaglutide) è stato dimostrato che questi farmaci riducono gli eventi CV in pazienti con DM e pregressa malattia CV, o in pazienti che hanno un rischio CV alto/molto alto.<sup>60</sup> Il fatto che questa classe di ipoglicemizzanti posseda anche effetti favorevoli sulla funzione renale<sup>60</sup> li colloca certamente in una posizione di vantaggio rispetto ad altre classi di antidiabetici non insulinici. È stato osservato che gli agonisti GLP-1 sono in grado di migliorare diversi parametri CV (riduzione della pressione arteriosa sistolica e perdita di peso) e avere effetti vascolari e cardiaci diretti che possono contribuire alla loro efficacia.<sup>54</sup> Sebbene i meccanismi attraverso i quali questi farmaci riducono gli eventi CV non sono stati completamente caratterizzati, alcuni dati emersi dai trial clinici suggeriscono che il beneficio CV possa essere mediato da una loro azione anti-aterosclerotica. Gli inibitori DDP-4 o gliptine (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin e

alogliptin) esplicano la propria azione attraverso l'aumento dei livelli circolanti di GLP-1 e di *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP), prodotti rispettivamente dalle cellule L dell'intestino tenue distale e del colon e dalle cellule K del duodeno, digiuno e ileo; GLP-1 e GIP, a loro volta, potenziano la secrezione di insulina e inibiscono quella di glucagone in maniera glucosio-dipendente. Nonostante i risultati promettenti osservati con questa classe di incretino-mimetici sugli endpoint intermedi vascolari (funzione endoteliale) e su infiammazione sistemica/stress ossidativo, il trattamento non ha dimostrato un beneficio cardiovascolare, come recentemente dimostrato dagli studi SAVOR TIMI-53 (saxagliptin)<sup>61</sup> ed EXAMINE (alogliptin),<sup>62</sup> TECOS (sitagliptin),<sup>63</sup> CARMELINA<sup>64</sup> e CAROLINA (linagliptin).<sup>65</sup> Al contrario alcuni di questi farmaci aumentano le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco come osservato nei trial SAVOR TIMI-53 ed EXAMINE.

L'*acarbosio* è utilizzato nella terapia orale del DMT2, in particolare, aggiunto a metformina, determina una riduzione dell'emoglobina glicata dello 0,6-0,7%. L'*acarbosio*, come la metformina, e al contrario di altre terapie farmacologiche, non ha effetti negativi sul peso corporeo e non causa ipoglicemia. L'*acarbosio* può essere associato anche all'insulina, con effetti favorevoli sul controllo glicometabolico e sul peso corporeo;<sup>66</sup> in questo caso, però, occorre istruire il paziente che eventuali ipoglicemie non dovranno essere corrette con il saccarosio, ma con il glucosio. Può essere utilizzato in pazienti con insufficienza epatica e con insufficienza renale sino a un eGFR >25 ml/min /1,73 m<sup>2</sup>. Infine, gli inibitori dell'assorbimento intestinale del glucosio hanno mostrato di ridurre le escursioni glicemiche post-prandiali nei pazienti con prediabete e DMT2.

Gli *inibitori del co-trasportatore di sodio/glucosio 2* (SGLT2i) o gliflozine (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, ertugliflozin) riducono il riassorbimento del glucosio nei tubuli renali prossimali, lasciando che circa il 40% del glucosio filtrato venga eliminato con le urine e producendo così una riduzione della glicemia, senza che sia esercitato alcun stimolo della secrezione insulinica.<sup>67</sup> Le gliflozine provocano una lieve riduzione del filtrato glomerulare, che è però transitoria e reversibile,<sup>68</sup> al contrario esercitano un effetto di nefroprotezione nel lungo termine e sono efficaci nel prevenire le complicanze CV e renali del diabete.<sup>69</sup> Le gliflozine devono essere usate con prudenza nei pazienti con eGFR tra 60 e 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, e sono controindicate nei pazienti con insufficienza renale severa in cui l'efficacia ipoglicemizante è ridotta in virtù della riduzione del filtrato glomerulare. Il trattamento con SGLT2i si associa a una riduzione del peso corporeo e della pressione sistolica e diastolica e dell'uricemia rispetto al placebo, fenomeni che possono contribuire alla protezione cardiovascolare.<sup>69</sup> Recentemente, sono stati pubblicati quattro studi clinici che hanno valutato gli effetti degli inibitori di SGLT2i sugli eventi CV: EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin),<sup>70</sup> CANVAS<sup>68</sup> e CREDESCENCE (canagliflozin),<sup>71</sup> DECLARE-TIMI 58<sup>72</sup> (dapagliflozin). Nello studio EMPA-REG OUTCOME, condotto per circa 3 anni su 7020 pazienti con DMT2 di lunga durata (57% > 10 anni) e malattia CV, l'aggiunta di empagliflozin alla terapia di base ha determinato una riduzione degli eventi che costituivano l'endpoint primario composito cardiovascolare (morte CV, IM non fatale, e ictus non-fatale) del 14% rispetto a placebo. Questa riduzione è risultata essere principalmente trainata da una significativa riduzione della morte CV (38%). È interessante notare che la differenza di HbA1c fra i due gruppi di trattamento, nonostante l'intenzione di mantenere glicemie sovrapponibili, è risultata di circa 0,3%. Come in altri studi con SGLT2i, si è osservata una significativa riduzione

dell'indice di massa corporea e dei livelli di pressione arteriosa. Inoltre, i pazienti trattati con empagliflozin hanno mostrato una marcata riduzione dell'endpoint secondario della mortalità per tutte le cause (32%) e della ospedalizzazione per scompenso cardiaco (35%). Mentre il trattamento con empagliflozin non ha influenzato gli eventi cerebrovascolari rispetto al placebo.<sup>72</sup> Nel CANVAS,<sup>68</sup> condotto per circa due anni e mezzo su 10.141 pazienti con precedenti eventi CV (circa 70% dei casi) o ad alto rischio per presenza di multipli fattori di rischio (circa 30% dei casi), l'aggiunta di canagliflozin (100 o 300 mg/die) alla terapia di base rispetto al placebo si è associata a una riduzione dei MACE del 14% e ad una riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (33%) simile a quella osservata nel trial EMPA-REG OUTCOME. La differenza di HbA1c fra i due gruppi di trattamento era di 0,58%. In una sub-analisi dello studio, canagliflozin ha determinato una riduzione della progressione dell'albuminuria e dell'endpoint renale composito rappresentato da una riduzione del 40% di eGFR, necessità di dialisi o morte renale. Il trattamento con canagliflozin è stato però associato a un aumento di amputazioni e fratture. Lo studio CREDENCE ha valutato gli effetti renali di canagliflozin in 4401 pazienti con DMT2 e malattia renale cronica con macroalbuminuria ed eGFR compreso fra 30 e 90 ml/min /1,73 m<sup>2</sup> randomizzati a ricevere canagliflozin o placebo.<sup>71</sup> Lo studio è stato interrotto precocemente per la chiara evidenza, durante un'analisi ad interim, di un beneficio legato al trattamento per quanto riguardava l'outcome primario costituito dall'incidenza di malattia renale terminale, raddoppio dei livelli basali di creatinina o morte per cause renali o CV (follow-up mediano di 2,6 anni). I pazienti nel gruppo canagliflozin hanno inoltre avuto un'incidenza minore dell'outcome secondario composito morte CV e ospedalizzazione per scompenso cardiaco, dell'outcome secondario composito morte CV, IM e ictus ischemico e dell'outcome ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Alla fine dello studio i pazienti nel gruppo canagliflozin avevano livelli lievemente inferiori di HbA1c, pressione sistolica, pressione diastolica e peso corporeo, e presentavano inoltre una riduzione media del 31% della macroalbuminuria rispetto al gruppo placebo e un rallentamento nel declino del GFR stimato. Sulla base di questi risultati, si può concludere che la terapia con canagliflozin è quindi in grado di ridurre il rischio di progressione del danno renale e lo sviluppo di malattia renale terminale, nonché il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e l'incidenza dell'outcome composito di morte CV, IM e ictus, nei pazienti con DMT2 e malattia renale cronica con un eGFR fino a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Il DECLARE TIMI-58, il più recente trial clinico condotto con un SGLT2i, ha valutato l'effetto di dapagliflozin 10 mg vs. placebo in 17.160 pazienti con DM e malattia CV (40%) o multipli fattori di rischio CV (60%) sugli outcome CV e renali. Il DECLARE TIMI-58 è il trial con la popolazione più ampia fra quelli condotti con i SGLT2i e quello con la durata più lunga (circa 4 anni di follow-up). Pur non determinando una significativa riduzione di infarto miocardico, ictus o morte cardiovascolare (MACE) rispetto al placebo, dapagliflozin ha mostrato di ridurre significativamente del 17% il tasso di mortalità CV e di ospedalizzazione per scompenso cardiaco in un'ampia varietà di pazienti (la maggior parte dei quali senza pregressa malattia CV) soprattutto per una riduzione del 27% del rischio di ospedalizzazione per scompenso. Nello studio si è osservata anche una riduzione di quasi il 50% nella progressione di malattia renale nei soggetti trattati con dapagliflozin che prescindeva da una preesistente malattia CV o renale. Quanto dimostrato nello studio DECLARE TIMI-58 suggerisce l'opportunità di usare gli inibitori SGLT2 anche nel soggetto diabetico che non ha ancora avuto eventi CV, quindi in una fase più precoce della malattia per esercitare una protezione nefro-cardiovascolare. Sulla base dei dati



sorprendenti di EMPA-REG OUTCOME, CANVAS-Program e DECLARE TIMI 58 sugli outcome CV, una recente metanalisi ha confermato il beneficio clinico degli SGLT2i nella riduzione del rischio di MACE nei pazienti con malattia CV pregressa o di storia di scompenso cardiaco. La riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco è stata ancora superiore rispetto alla riduzione dei MACE ed è stata osservata sia in presenza che in assenza di malattia CV o scompenso cardiaco al basale.<sup>74</sup> Questi dati suggeriscono che gli SGLT2i debbano essere considerati nei pazienti con DMT2 indipendentemente dalla presenza di malattia CV o da una storia di scompenso cardiaco. Una riduzione della progressione della malattia renale è stata osservata a prescindere dalla presenza di malattia CV.

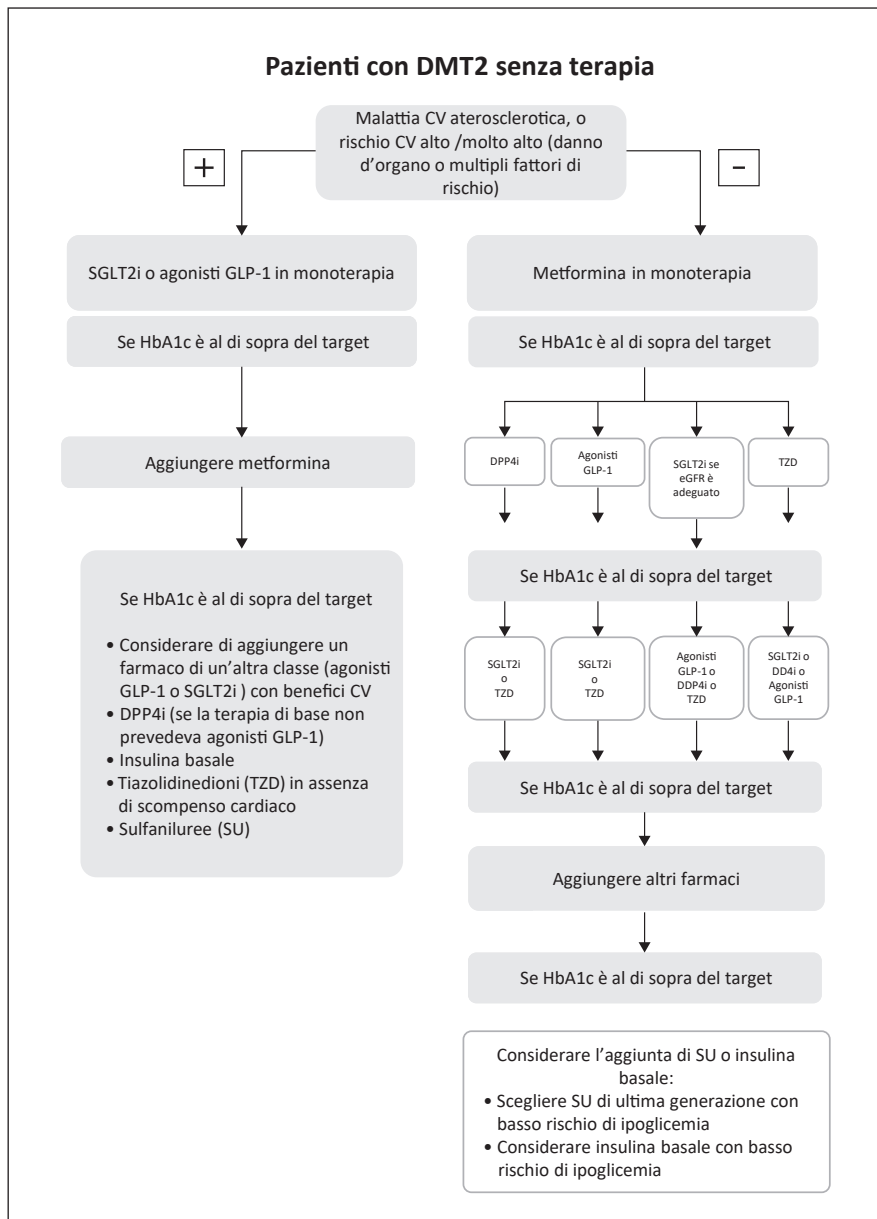
Per la prima volta nella gestione clinica del diabete, i trial clinici degli ultimi 5 anni condotti con farmaci ipoglicemizzanti di nuova generazione hanno dimostrato notevoli benefici sugli eventi in pazienti con pregressa malattia CV e rischio CV elevato/molto elevato. A questo riguardo i risultati ottenuti con gli agonisti GLP-1 e gli inibitori SGLT2 hanno reso necessario un aggiornamento degli algoritmi di trattamento (Figure 46.3A, 46.3B). Le attuali linee-guida ESC raccomandano queste due nuove classi come farmaci di prima linea nei pazienti diabetici con precedenti CV e nei pazienti a rischio elevato e molto elevato, associandoli alla metformina solo in caso di inadeguato compenso glicemico. Nei pazienti diabetici senza malattia CV o a rischio basso/moderato rimane l'indicazione per la metformina come farmaco di prima linea. I benefici derivanti dagli analoghi del GLP1-RA sono da riferire alla riduzione degli eventi correlati al processo aterosclerotico, il che li rende particolarmente indicati nei pazienti con pregressa malattia CV o ad alto rischio CV per ridurre gli eventi CV. Gli inibitori SGLT2 invece sono da prendere in considerazione nei pazienti con storia di scompenso cardiaco o che sono predisposti a svilupparlo per la loro capacità di ridurre il tasso delle ospedalizzazioni.

## ■ DISLIPIDEMIA

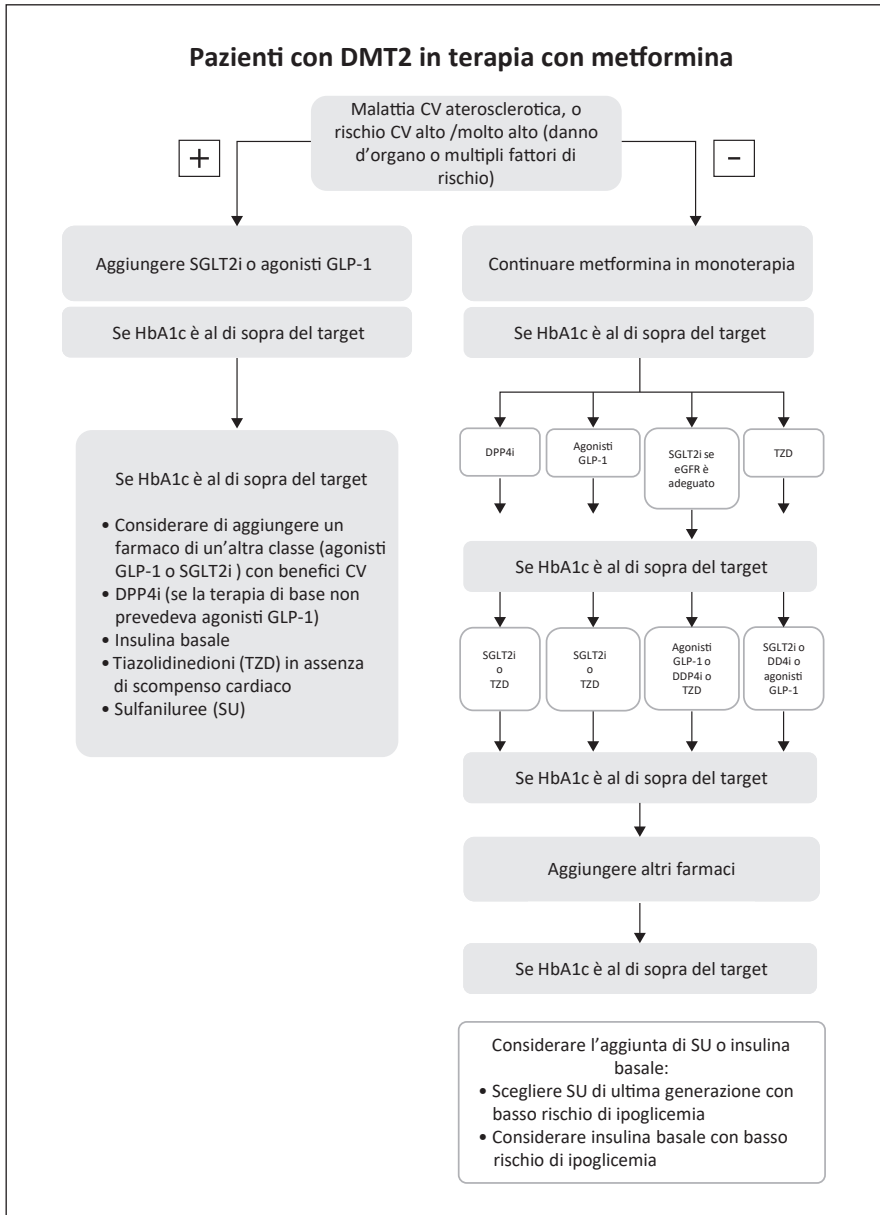
### Colesterolo LDL

L'efficacia delle statine nella prevenzione degli eventi CV e nella riduzione della mortalità CV in pazienti con DM è stata chiaramente dimostrata da numerosi trial clinici randomizzati. In una metanalisi di 18.686 pazienti con DM, una riduzione del colesterolo LDL (C-LDL) di 1,0 mmol/L (40 mg/dl) indotta dalle statine è stata associata a una riduzione del 9% di mortalità per tutte le cause e ad una riduzione del 21% nell'incidenza dei principali eventi CV.<sup>75</sup> Nei pazienti con SCA, il trattamento intensivo con statine ha portato a una riduzione di morte per tutte le cause, e ha contribuito a una riduzione della progressione dell'aterosclerosi.<sup>76</sup> Per tale motivo le statine rappresentano la terapia di prima scelta nel paziente diabetico con valori elevati di C-LDL e l'inizio della terapia e i target terapeutici variano a seconda del profilo di rischio del paziente.

Secondo le attuali linee-guida ESC,<sup>3</sup> nei pazienti diabetici con un rischio CV moderato è indicato un target C-LDL <2,6 mmol/L (<100 mg/dl). Nei pazienti diabetici ad alto rischio CV è raccomandata una riduzione dei livelli di C-LDL di almeno il 50% e il target di C-LDL raccomandato è <1,8 mmol/L (<70 mg/dl). Mentre nei pazienti con un rischio CV molto elevato è raccomandata una riduzione dei livelli di C-LDL di almeno il 50% con un target di C-LDL <1,4 mmol/L (<55 mg/dl).



**Figura 46.3A** – Algoritmo terapeutico in pazienti con DM che non hanno iniziato ancora trattamento farmacologico. Modificata da linee-guida ESC 2019<sup>3</sup>



**Figura 46.3B** – Algoritmo terapeutico in pazienti con DMT2 in terapia farmacologica con metformina. Modificata da linee-guida ESC 2019<sup>3</sup>

Le statine non sono raccomandate nelle donne diabetiche in età fertile e dovrebbero in generale essere usate con cautela nei giovani.

Nonostante l'efficacia dose-dipendente delle statine nel ridurre i livelli di C-LDL, una proporzione sostanziale di individui ad alto rischio non raggiunge il target terapeutico con la statina in monoterapia a dosaggi massimali. Se i valori di C-LDL non sono a target, le linee-guida consigliano la terapia di associazione con ezetimibe, un inibitore dell'assorbimento intestinale del colesterolo che si è rivelato efficace nel raggiungimento del target di C-LDL nel paziente diabetico.<sup>77</sup>

Tra le novità degli standard di cura per il DM introdotte dalle nuove linee-guida europee, ci sono anche gli inibitori della *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9* (PCSK9), anticorpi monoclonali capaci di inibire la funzione della PCSK9, una proteina espressa prevalentemente nel fegato che è in grado di legare il recettore per le LDL e di mediarne la degradazione. La sua inibizione ad opera degli anticorpi monoclonali aumenta il catabolismo delle LDL, favorendo così la riduzione dei livelli circolanti di C-LDL. Gli inibitori della PCSK9 attualmente disponibili sono evolocumab e alirocumab, somministrati per via sottocutanea rispettivamente una volta al mese e ogni 2 settimane. I risultati dei recenti trial indicano che la terapia con gli anticorpi monoclonali è in grado di abbassare i livelli circolanti di C-LDL anche fino al 60% in monoterapia o in aggiunta alla terapia con statine. Lo studio FOURIER è uno studio che ha valutato l'efficacia di evolocumab nel ridurre la mortalità cardiovascolare o l'incidenza di infarto del miocardio, ospedalizzazione per angina instabile, ictus e intervento di rivascularizzazione coronarica in 27.564 pazienti stabili con anamnesi positiva per pregresso evento cardiovascolare e ad alto rischio residuo.<sup>78</sup>

ODYSSEY OUTCOMES ha valutato l'efficacia di alirocumab nel diminuire l'incidenza di eventi cardiovascolari comprendenti morte per malattia coronarica, infarto del miocardio non fatale, ictus fatale e non fatale e ospedalizzazione per angina instabile in 18.924 pazienti con recente sindrome coronarica acuta trattati con alirocumab e statina vs. pazienti trattati con la sola statina.<sup>79</sup>

Entrambi gli studi dimostrano un beneficio clinico significativo degli inibitori della PCSK9 in aggiunta alle statine in pazienti ad alto rischio cardiovascolare e con LDL-C  $\geq 70$  mg/dl nonostante terapia con statine. Nel FOURIER non si rileva una riduzione di mortalità per le caratteristiche e la breve durata dello studio (follow-up medio di 26 mesi), mentre nell'ODYSSEY OUTCOMES risulta evidente una riduzione della mortalità per tutte le cause, in particolare per i pazienti con follow-up  $>3$  anni e nei pazienti con LDL basali  $>100$  mg/dl.

Dal FOURIER è emerso che nella popolazione diabetica dello studio (40% dei pazienti arruolati) evolocumab riduceva l'incidenza dell'endpoint primario eventi cardiovascolari del 17% rispetto al 13% nei pazienti non diabetici. Anche nell'ODYSSEY OUTCOMES, in cui i diabetici rappresentavano il 28,8% dei pazienti, la riduzione del rischio assoluto per eventi cardiovascolari è risultata quasi raddoppiata in questo gruppo rispetto ai non diabetici (2,3% vs. 1,2%).

Secondo le linee-guida ESC, gli inibitori della PCSK9 sono consigliati per i pazienti con diabete a rischio CV molto elevato che non raggiungono gli obiettivi di C-LDL nonostante il trattamento con la massima dose tollerata di statine in combinazione con ezetimibe (classe I, livello di evidenza A). In questi pazienti viene infatti raccomandato un target di cLDL  $<55$  mg/dl ( $<1,4$  mmol/l) (classe I, livello di evidenza B).

### Trigliceridi e HDL

Nei pazienti con alti livelli di trigliceridi ( $>2,3$  mmol/l [200 mg/dl]), le principali raccomandazioni sono modifiche dello stile di vita (con particolare attenzione alla riduzione del peso e

all'abuso di alcolici) e un migliore controllo glicemico. Studi clinici come FIELD<sup>81</sup> e ACCORD<sup>82</sup> hanno dimostrato che la somministrazione di fenofibrato ha ridotto significativamente gli eventi CV, ma solo in pazienti che avevano livelli elevati di trigliceridi associati a ridotti livelli di C-HDL. Una metanalisi dei trial con fibrati ha riportato una riduzione significativa di infarto miocardico non fatale, senza però effetti sulla mortalità.<sup>83</sup> In considerazione di questi dati, le attuali linee-guida raccomandano i fibrati nei pazienti con DM e bassi valori di C-HDL e trigliceridi elevati (classe IIa, livello di evidenza B). In caso di ipertrigliceridemia non controllata da statine o fibrati, possono essere usati gli acidi grassi omega-3 ad alte dosi (4 g/die).<sup>84</sup>

## ■ IPERTENSIONE ARTERIOSA

L'ipertensione arteriosa risulta una condizione di frequente riscontro nel paziente con DM. Gli individui affetti da diabete hanno un rischio da 3 a 6 volte maggiore di sviluppare ipertensione arteriosa rispetto ai non diabetici di pari età e sesso, con una prevalenza di ipertensione arteriosa > 60%. Lo sviluppo di ipertensione arteriosa nel diabetico è riconducibile a 3 fattori principali: iperinsulinemia con aumento del riassorbimento di sodio a livello renale, aumento del tono simpatico, attivazione del sistema renina-angiotensina (SRA). Il rischio di sviluppare ipertensione è ulteriormente aumentato da obesità, invecchiamento e disfunzione renale. L'ipertensione arteriosa aumenta di circa 4 volte il rischio di un evento cardiovascolare maggiore nel paziente diabetico.

### Il target pressorio nel paziente diabetico

Il controllo ottimale dei valori di pressione arteriosa riduce il rischio di complicanze micro e macrovascolari. Contrariamente alle linee guida precedenti, nelle nuove linee guida europee sull'ipertensione e in quelle sul diabete non sono più raccomandati obiettivi di pressione arteriosa < 140/85 mmHg per tutti, bensì obiettivi individualizzati.<sup>85</sup>

Sono raccomandati valori di pressione arteriosa sistolica (PAS) pari a 130 mmHg nei pazienti diabetici o <130 mmHg se tollerati (in particolare nei soggetti ad alto rischio di eventi cerebrovascolari o precedente storia di ictus), e valori di pressione arteriosa diastolica (PAD) <80 mmHg. Negli anziani con età >65 anni, il target di PAS è 130-139 mmHg. In una metanalisi che ha incluso 13 trial randomizzati per un totale di oltre 37.000 pazienti con DM o pre-DM, è emerso che una riduzione dei valori di PAS compresi tra 131 e 135 mmHg riduceva la mortalità del 13%, mentre un controllo più intensivo (PAS <120 mmHg), nonostante associato a un maggiore riduzione del rischio di ictus, aumentava gli eventi avversi gravi senza effetti sul rischio degli altri eventi macrovascolari o microvascolari (cardiaci, renali e retinici).<sup>86</sup>

### Terapia antiipertensiva

Cambiamenti nello stile di vita, quali perdita di peso in caso di sovrappeso, attività fisica, restrizione alcolica, restrizione di sodio (<100 mmol/die) e aumento del consumo di frutta, verdura e latticini a basso contenuto di grassi, sono raccomandati in tutti i pazienti con DM e pre-DM con ipertensione. La terapia farmacologica è invece necessaria, in associazione alle modifiche dello stile di vita, quando i valori di PA sono >140/90 mmHg.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (sartani, ARBs) sono da considerare farmaci prioritari per la gestione dell'ipertensione arteriosa nei pazienti con e senza DM. È stato ampiamente dimostrato come l'inibizione del SRA determini effetti positivi che vanno oltre la riduzione dei valori pressori, quali il miglioramento della funzione endoteliale, la prevenzione o riduzione della proteinuria, la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra e della disfunzione diastolica secondaria all'iperattivazione del SRA tissutale, la prevenzione del rimodellamento atriale sinistro e di tachiaritmie sopraventricolari ad esso correlate, nonché una serie di effetti antinfiammatori.

Secondo le attuali linee-guida europee, il trattamento iniziale deve consistere in una combinazione di un ACE-inibitore o ARB (particolarmente raccomandati in presenza di microalbuminuria, albuminuria, proteinuria o ipertrofia del ventricolo sinistro) con un calcioantagonista o un diuretico tiazidico/tiazidico-simile (classe I, livello di evidenza A). La terapia di combinazione di ACE-inibitore e sartano è sconsigliata. Nei pazienti con pre-DM, i farmaci che bloccano l'SRA dovrebbero essere preferiti ai betabloccanti o ai diuretici in quanto sono grado di ridurre la progressione verso il diabete (classe IIa, livello di evidenza A). Come parte integrante del trattamento antipertensivo del paziente diabetico devono essere considerati (classe IIa, livello di evidenza C) anche gli analoghi di GLP1 e gli inibitori SGLT2 che negli studi randomizzati recentemente pubblicati hanno dimostrato di ridurre i valori di pressione arteriosa.

## ■ APPROCCIO MULTIFATTORIALE

Il trattamento aggressivo dei fattori di rischio modificabili si conferma oggi la strategia migliore per ridurre il *burden* di malattia cardiovascolare nel paziente diabetico. Un trattamento intensivo dei fattori di rischio, con il raggiungimento dei target raccomandati in base alla stratificazione del rischio, è quindi indispensabile nel paziente diabetico per la prevenzione degli eventi. Tale approccio è stato testato nello studio ADDITION<sup>87</sup> dove il trattamento multifattoriale intensivo ha ridotto del 17% lo sviluppo di un primo evento cardiovascolare e del 9% la mortalità per tutte le cause rispetto a un trattamento standard. Tuttavia, nessuno degli *endpoint* ha raggiunto la significatività statistica dimostrando soltanto un trend verso un maggiore beneficio cardiovascolare nei pazienti randomizzati a un trattamento aggressivo dei fattori di rischio. Un aspetto importante da considerare è che nello studio ADDITION il trattamento intensivo non ha determinato le modifiche attese dei principali parametri quali Hb1Ac, colesterolo e pressione arteriosa. Al contrario, lo studio STENO-2 ha dimostrato che il controllo di più fattori di rischio con raggiungimento dei valori target di HbA1c (6,5%), colesterolo (175 mg/dl) e pressione arteriosa (130/80 mmHg) riduce significativamente la mortalità cardiovascolare.<sup>88</sup>

## ■ GESTIONE DELLA MALATTIA CORONARICA

### Trattamento farmacologico

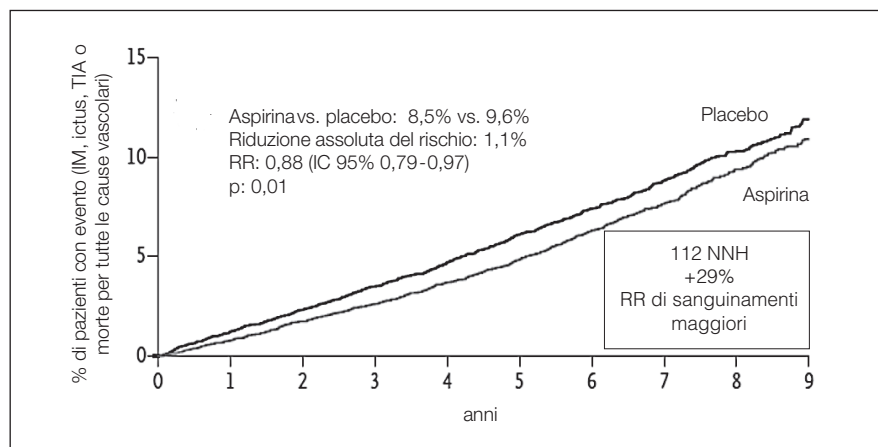
#### *Aspirina*

Le alterazioni della funzione piastrinica giocano un ruolo chiave nelle complicanze macrovascolari del paziente diabetico. L'iperlipidemia risulta associata ad alterazioni piastriniche

sia di carattere funzionale che strutturale (stress ossidativo, alterata omeostasi del calcio, modificazione citoscheletriche, alterazione dei meccanismi di secrezione).

Il ruolo dell'aspirina o acido acetilsalicilico nel trattamento acuto e nella prevenzione secondaria delle malattie cerebro-cardiovascolari è ormai acclarato da tempo e, già dal 2013, le precedenti linee-guide ESC del diabete raccomandavano l'uso di basse dosi di aspirina (75-160 mg /die) in prevenzione secondaria nei pazienti diabetici (classe I, livello di evidenza A). Tuttavia, il suo impiego in prevenzione primaria sia in soggetti diabetici che non diabetici rimane controverso. I risultati di una metanalisi del 2009, forniti dall'Antiplatelet Trialists' Collaboration, dimostrarono, su un campione di 4500 pazienti diabetici, che basse dosi di aspirina (75-160 mg/die) riducevano gli eventi cardiovascolari maggiori del 12% con un significativo aumento degli eventi emorragici.<sup>89</sup> Da allora, altri studi, condotti con lo scopo di chiarire il ruolo dell'aspirina in prevenzione primaria nei soggetti diabetici, hanno confermato questo dato. Nello specifico, lo studio ASCEND, ha dimostrato che l'aspirina riduce il rischio di primo evento CV in pazienti diabetici ad alto rischio ma che tale vantaggio è controbilanciato dall'incremento del rischio emorragico<sup>90</sup> (Figura 46.4). A questo riguardo anche lo studio ARRIVE, pubblicato contemporaneamente allo studio ASCEND, non è stato in grado di documentare un beneficio dell'assunzione in prevenzione primaria dell'aspirina in soggetti non diabetici e a basso rischio CV.<sup>91</sup>

Sulla base dei risultati di questi studi, la sola presenza di diabete, pertanto, non sembra sufficiente per conferire ad aspirina un profilo rischio-beneficio favorevole. Per tale motivo, le linee-guida ESC del 2019 sul diabete sostengono che l'impiego di farmaci antiaggreganti – compresa l'aspirina – in soggetti diabetici non affetti da malattie CV e a rischio CV moderato è controindicato (classe III, livello di evidenza A), mentre ne consigliano l'utilizzo in prevenzione primaria (75-100 mg/die) nei soggetti ad elevato rischio (classe IIb, livello di evidenza A) in assenza di chiare controindicazioni e in associazione a un inibitore di pompa protonica per prevenire i sanguinamenti gastrointestinali.



**Figura 46.4** – Risultati dello studio ASCEND. IM: infarto miocardico; RR: rischio relativo; NNH: number needed to harm. Modificata da Collins et al.<sup>89</sup>

### *Bloccanti del recettore piastrinico dell'ADP P2Y<sub>12</sub>: clopidogrel, prasugrel e ticagrelor*

Gli studi TRITON-TIMI 38<sup>92</sup> e PLATO<sup>93</sup> hanno dimostrato come prasugrel a dose di carico 60 mg seguita da 10 mg/die) e ticagrelor (dose di carico 180 mg seguita da 90 mg due volte al giorno) – quest'ultimo bloccante reversibile del recettore ADP – siano più efficaci di clopidogrel nella prevenzione degli eventi ischemici, morte cardiovascolare e mortalità per tutte le cause dopo una SCA nei pazienti diabetici. Sulla base delle evidenze correnti, le attuali linee-guida raccomandano l'utilizzo di bloccanti del recettore P2Y<sub>12</sub> in tutti i pazienti diabetici con SCA per 12 mesi insieme ad aspirina, e in quelli sottoposti ad angioplastica percutanea (PCI) o by-pass aorto-coronarico (CABG). Prasugrel o ticagrelor sono da preferire nel paziente con SCA sottoposto a PCI (classe I, livello di evidenza A). Clopidogrel rappresenta invece una valida alternativa nei pazienti intolleranti all'aspirina o con malattia vascolare periferica sintomatica e viene consigliato con una classe I, livello di evidenza B. Il prolungamento della doppia terapia antiaggregante (DAPT) oltre 12 mesi fino a un massimo di 3 anni dovrebbe essere considerato in pazienti con DM che abbiano tollerato la DAPT senza complicanze emorragiche (classe IIa, livello di evidenza A).

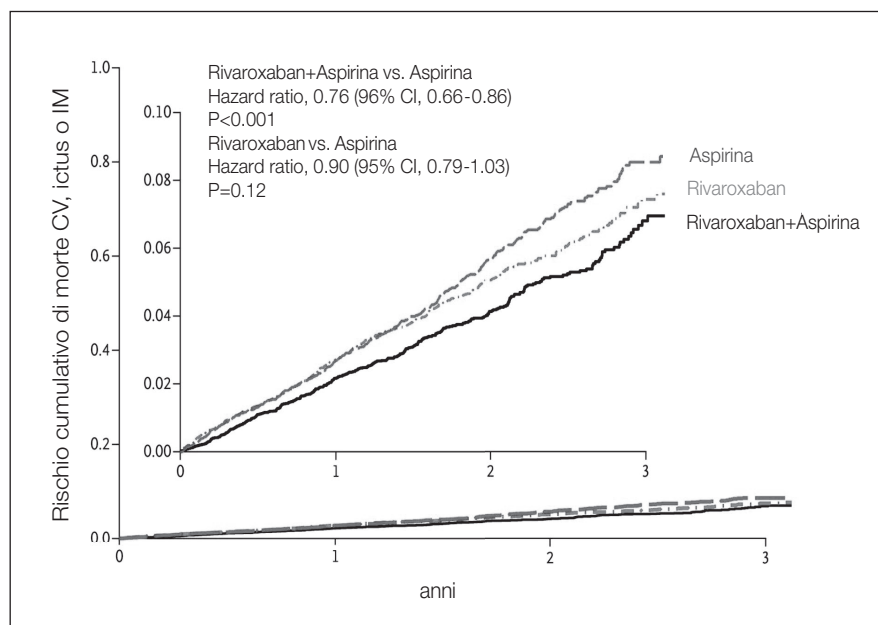
Il recente studio il THEMIS<sup>94</sup> e un'analisi pre-specificata in pazienti sottoposti a PCI (THEMIS-PCI)<sup>95</sup> hanno prodotto dei risultati potenzialmente innovativi per i pazienti diabetici con coronaropatia stabile, in particolare per quelli sottoposti in precedenza a PCI. In totale, lo studio THEMIS ha arruolato 19.220 pazienti con diabete e coronaropatia stabile (intesa come storia di PCI o di CABG o portatori di stenosi angiografica uguale o superiore al 50% in almeno una coronaria), randomizzati a ticagrelor (all'inizio 90 mg due volte al giorno, poi 60 mg due volte al giorno) o placebo in aggiunta ad aspirina. A un follow-up di 40 mesi, ticagrelor è stato in grado di ridurre del 10% la comparsa di nuovi eventi ischemici (7,7% vs. 8,5%; HR 0,90; IC 95% 0,81-0,99; p =0,04). D'altra parte, il rischio di eventi emorragici maggiori è aumentato di oltre 2 volte (2,2% vs. 1,0%; HR 2,32; IC 95%, 1,82-2,94; p <0,001) includendo un significativo eccesso di emorragia cerebrale, per lo più post-traumatica. A beneficiare maggiormente dalla DAPT con ticagrelor e aspirina sono stati i pazienti con coronaropatia stabile e diabete sottoposti in passato (entro i 10 anni precedenti) a PCI elettiva. Questa categoria rappresenta il 58% di tutti i pazienti del THEMIS ed è stata l'oggetto di un'analisi pre-specificata nello studio THEMIS-PCI. Questi risultati suggeriscono che è possibile prendere in considerazione una terapia a lungo termine con ticagrelor in aggiunta ad aspirina nei pazienti con diabete già sottoposti a PCI, che abbiano ben tollerato la terapia antiaggregante e siano ad alto rischio ischemico e a basso rischio di sanguinamento.

### *Nuovi anticoagulanti orali*

La terapia anticoagulante orale è indicata per la prevenzione delle complicanze cardio-emboliche nei pazienti con fibrillazione atriale cronica. Le attuali linee-guida ESC raccomandano la terapia con gli anticoagulanti orali diretti (DOAC), come dabigatran, apixaban, rivaroxaban ed edoxaban (da preferire agli antagonisti della vitamina K) nei pazienti diabetici di età >65 anni con FA e CHA2DS2-VASc score ≥2 (classe I, livello di evidenza A). Nelle nuove linee-guida sulla gestione del diabete e della sindrome coronarica cronica, rivaroxaban a dosaggio "vascolare" di 2,5 mg due volte al dì associato ad aspirina a basso dosaggio è raccomandato nei pazienti con SCC ad alto rischio di recidive e basso rischio di sanguinamenti, e nei pazienti affetti da DM e arteriopatia periferica degli arti inferiori



(classe IIa, livello di evidenza B). Queste indicazioni derivano dall'analisi degli studi ATLAS-ACS 2-TIMI 51<sup>96</sup> e COMPASS.<sup>97</sup> Nell'ATLAS-ACS 2-TIMI 51, condotto su pazienti con SCA recente (il 32% con DM), la dose "vascolare" di rivaroxaban in aggiunta alla DAPT portava a una riduzione significativa di morte CV, infarto miocardico o ictus rispetto al placebo (9,1 vs. 10,7%), a spese di un incremento significativo di sanguinamenti maggiori (1,8 contro 0,6%) e di emorragia intracranica (0,4 contro 0,2%) nei pazienti trattati con rivaroxaban, senza però un incremento di emorragia fatale. Tale studio, pur essendo stato recepito dalle linee-guida sulla DAPT del 2017,<sup>98</sup> non ha determinato un'importante diffusione dell'utilizzo di rivaroxaban con questa indicazione. In tal senso ha giocato a suo sfavore la quasi contemporanea diffusione di prasugrel e ticagrelor con i noti importanti risultati in termini di riduzione degli eventi ischemici, inclusa la trombosi intrastent. Il COMPASS, condotto su 27.395 pazienti con CAD stabile (38% con DM), ha mostrato che la dose "vascolare" di rivaroxaban in associazione con l'aspirina a basso dosaggio (100 mg) è superiore alla sola aspirina nella prevenzione della morte per infarto miocardico, ictus o CV rispetto al placebo (4,1 vs. 5,4%) (Figura 46.5). In questo trial, si è verificato un aumento dei sanguinamenti maggiori senza differenze significative in termini di sanguinamenti fatali e intracranici. È interessante notare che lo studio COMPASS è riuscito a dimostrare una netta superiorità di rivaroxaban rispetto alla sola aspirina dove altre strategie di doppia inibizione piastrinica a lungo termine avevano fallito o non del tutto convinto (vedi anche Capitolo 1).



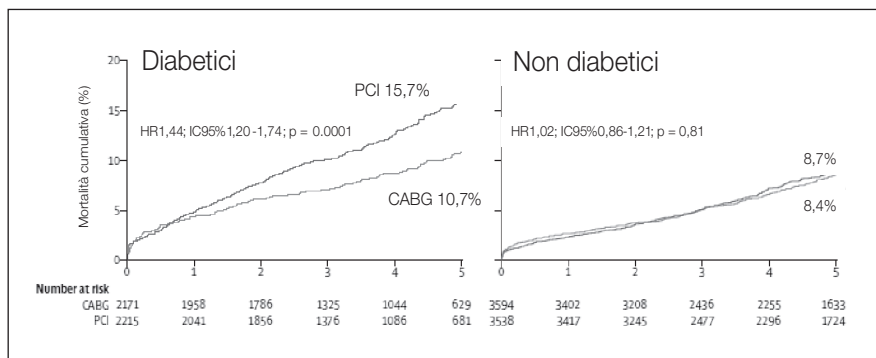
**Figura 46.5** – Risultati dello studio COMPASS su incidenza dell'outcome primario. Modificata da Eikelboom et al.<sup>97</sup>

## Rivascolarizzazione

La scelta della modalità di rivascolarizzazione (PCI vs. CABG) nei pazienti con DM e malattia multivasale deve essere discussa nell'ambito del cosiddetto *Heart Team*, prendendo in considerazione le caratteristiche cliniche e anatomiche del paziente. Tuttavia, le evidenze attuali dimostrano che nei pazienti con DM e malattia coronarica multivasale, la rivascolarizzazione chirurgica riduce la mortalità per tutte le cause rispetto all'angioplastica coronarica. In particolare, nello studio FREEDOM, il CABG conferiva un beneficio in termini di sopravvivenza anche a lungo termine (follow-up mediano di 7,5 anni).<sup>99</sup> I risultati di questo studio sono coerenti con quelli ottenuti nel sottogruppo di pazienti diabetici dello studio BARI,<sup>100</sup> nonostante nel FREEDOM siano stati utilizzati stent medicati (DES) rispetto ai non medicati.<sup>101</sup> Altri trial con follow-up più breve hanno riportato risultati sovrapponibili a quelli del FREEDOM. Una metanalisi di 11 studi clinici,<sup>102</sup> che ha coinvolto 11.518 pazienti randomizzati a PCI vs. CABG, ha mostrato che tra i pazienti con DM, che rappresentavano il 38% della coorte, la mortalità è risultata del 15,7 nel gruppo PCI e del 10,1% nel gruppo CABG (Figura 46.6). Dai risultati di questi studi, le nuove linee-guida europee sulla rivascolarizzazione miocardica e quelle più recenti sul diabete raccomandano il CABG come metodo di prima scelta rispetto alla PCI in pazienti con DM e malattia multivasale.<sup>103</sup>

Complessivamente, le evidenze attuali indicano che in pazienti stabili con anatomia coronarica adatta sia per PCI che per CABG e basso rischio chirurgico, CABG è superiore a PCI nel ridurre il rischio composto di morte, infarto miocardico, o ictus, così come la mortalità (classe I, livello di evidenza A). Tuttavia, nei pazienti con DM e anatomia coronarica non complessa (punteggio SYNTAX <22), PCI ha raggiunto risultati simili a CABG per quanto riguarda la mortalità e il rischio composto di morte, infarto miocardico, o ictus. Per tale motivo, la PCI può rappresentare un'alternativa al CABG nei pazienti con anatomia coronarica non complessa (classe IIb, livello di evidenza A), mentre il CABG è raccomandato nei pazienti con SYNTAX score >22 (classe I, livello di evidenza A), laddove la PCI è sconsigliata (classe III, livello di evidenza A).

Come nei pazienti non diabetici, è raccomandato l'uso dei DES di nuova generazione e l'approccio radiale in caso di PCI, e l'uso dell'arteria mammaria sinistra per l'esecuzione di CABG.



**Figura 46.6** – Risultati della metanalisi di 11 studi clinici sull'impatto del DM sulla mortalità dopo CABG vs. PCI. HR: hazard ratio. Modificata da Farkouh et al.<sup>101</sup>

Negli ultimi decenni, nella popolazione generale la gestione e quindi l'incidenza degli eventi dei pazienti con SCA sono andate progressivamente migliorando. Tuttavia, come mostrato da una recente metanalisi,<sup>104</sup> il rischio di mortalità nei pazienti diabetici è rimasto costante nel tempo. Questi dati sono confermati anche da un'analisi condotta su registri nazionali italiani (dal 2001 al 2014) sull'epidemiologia, sulla gestione clinica e sugli outcome di 28.225 pazienti con SCA.<sup>105</sup> Da questo studio è emerso che i pazienti diabetici rappresentano il 30% dei pazienti e questa percentuale è aumentata nel tempo. Rispetto ai pazienti senza diabete, quelli con diabete sono più anziani, hanno maggiori comorbidità e precedenti CV già noti. L'incidenza di shock cardiogeno è risultata essere più alta nei diabetici mentre le procedure di angiografia e angioplastica coronarica sono risultate essere più basse. In particolare, la coronarografia è stata eseguita nel 79% dei pazienti diabetici rispetto all'84,7% dei pazienti senza diabete, forse a causa di una maggiore prevalenza di malattia renale. I pazienti diabetici sono stati trattati più spesso con terapia medica rispetto ai pazienti non diabetici (42 vs. 36%). La rivascularizzazione coronarica (percutanea o chirurgica) è stata eseguita nel 58% dei pazienti diabetici rispetto al 64% dei pazienti senza diabete, con un maggior numero di pazienti sottoposti ad angioplastica piuttosto che a by-pass aortocoronarico in entrambe le coorti. Un dato altrettanto importante riguarda la mortalità ospedaliera che è diminuita nel tempo nei pazienti con e senza diabete, ma è rimasta due volte maggiore nei pazienti diabetici.

## ■ SCOMPENSO CARDIACO

Il DM è un importante fattore di rischio per lo scompenso cardiaco<sup>106,107</sup> le cui cause principali sono la cardiopatia ischemica, la malattia renale, l'ipertensione, ma anche un danno diretto dell'insulino-resistenza/iperglicemia sul miocardio. Lo scompenso cardiaco nei pazienti con DM si può presentare come scompenso cardiaco con preservata frazione di eiezione (HFpEF), scompenso cardiaco con frazione di eiezione intermedia (HFmrEF) o scompenso cardiaco con ridotta frazione di eiezione (HFrEF). Studi osservazionali hanno dimostrato che lo scompenso cardiaco è presente nel 28% dei pazienti diabetici, e di questi il 75% è affetto da scompenso cardiaco con preservata frazione di eiezione (HFpEF).<sup>108</sup>

È interessante notare che lo scompenso cardiaco di per sé è associato a una maggiore prevalenza di DM e che pazienti con scompenso cardiaco senza DM hanno un rischio aumentato di sviluppare DM<sup>109</sup> e tale rischio aumenta in base alla severità dello scompenso e all'utilizzo di diuretici dell'ansa. Diversi studi hanno dimostrato che nei pazienti con scompenso, la presenza di DM determina un aumento della mortalità CV del 50-90% e anche il prediabete risulta associato in modo indipendente a un rischio di morte maggiore, sottolineando quindi l'importanza dello screening per la diagnosi di prediabete.

## Terapia

### *Raccomandazioni per il trattamento dello scompenso cardiaco nei pazienti diabetici*

Le evidenze maggiormente consolidate sul trattamento dello scompenso cardiaco nel paziente diabetico riguardano la terapia con ACE-inibitori e betabloccanti che sono fortemente indicati nei pazienti sintomatici con HFrEF e DM (classe I, livello di evidenza A). Entrambi i farmaci hanno infatti dimostrato di ridurre l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco e la mortalità

nei pazienti diabetici. Anche il trattamento con spironolactone ed eplerenone (*mineral receptor antagonists*, MRAs) ha evidenziato grossi vantaggi per quanto riguarda la riduzione della mortalità e dell'ospedalizzazione per scompenso cardiaco ed è indicato nei pazienti con HFrEF e DM che rimangono sintomatici, nonostante l'assunzione di ACE-inibitori e betabloccanti. Gli ARBs, da somministrare fino alla dose massima tollerata, sono indicati nei pazienti sintomatici con HFrEF e DM che non tollerano gli ACE-inibitori e, dal momento che possono causare un peggioramento della funzionalità renale e iperpotassiemia nei pazienti con DM, il loro utilizzo è consigliato con attento monitoraggio della creatinina sierica e della potassiemia. Sacubitril/valsartan, inibitore della neprililina e bloccante del recettore per angiotensina, ha mostrato un'efficacia superiore rispetto a enalapril nella riduzione della mortalità CV e delle ospedalizzazioni nei pazienti con HFrEF ed è indicato al posto degli ACE-inibitori nei pazienti con HFrEF e DM che rimangono sintomatici, nonostante il trattamento con ACE-inibitori, betabloccanti e antialdosteronici.<sup>110</sup>

La terapia con dispositivi ICD, CRT o CRT-D nei pazienti con DM segue le stesse indicazioni di quelle della popolazione generale (classe I, livello di evidenza A).<sup>111</sup>

### *Raccomandazioni per ridurre il rischio di scompenso nei pazienti diabetici*

Le nuove linee-guida europee esprimono delle raccomandazioni anche per quanto riguarda la terapia medica consigliata per ridurre il rischio derivante dallo scompenso cardiaco nei pazienti diabetici. In tal senso, il trattamento di prima linea dei pazienti con DM e HF deve includere gli inibitori SGLT2 (classe I, livello di evidenza A). Empagliflozin, canagliflozin, e dapagliflozin possono in questo caso svolgere un ruolo decisivo perché hanno dimostrato di ridurre il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco nei pazienti diabetici.<sup>60,112</sup> La terapia con metformina è sicura nei diversi fenotipi dello scompenso in pazienti che presentano una funzione renale conservata o moderatamente ridotta (eGFR >30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (classe IIa, livello di evidenza C).

Al contrario, saxagliptin, pioglitazone e rosiglitazone non sono raccomandati (classe III, livello di evidenza A). La terapia con questi farmaci è associata infatti un aumento del rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco ed è controindicata nei pazienti diabetici con scompenso cardiaco o ad alto rischio di svilupparlo.

Gli agonisti GLP-1 e gli inibitori DPP-4 (sitagliptin e linagliptin) possono essere considerati per il trattamento dei pazienti diabetici con scompenso cardiaco (classe IIb, livello di evidenza A) ma il loro effetto sulla riduzione delle ospedalizzazioni è meno evidente.<sup>55,57,59,113,114</sup>

Gli effetti della terapia insulinica nel paziente diabetico con insufficienza cardiaca risultano ancora ampiamente dibattuti. Nonostante l'insulina abbia dimostrato alcuni effetti benefici (riduzione dei livelli di glucosio in circolo, aumento del flusso coronarico, riduzione della frequenza cardiaca), essa è anche stata associata a un aumento della mortalità nei pazienti con insufficienza cardiaca. Sono quindi necessari ulteriori studi per valutare il rapporto rischio-beneficio della terapia insulinica in presenza di scompenso.

## ■ MALATTIA RENALE CRONICA NEL DIABETE

La malattia renale cronica, definita come una riduzione delleGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (categorie KDIGO G3a-G5) e/o albuminuria persistente (>90 giorni),<sup>115</sup> si sviluppa nel 30% dei

pazienti con DMT1 e nel 40% dei pazienti con DMT2<sup>116</sup> e si associa a un aumento del rischio di eventi cardiovascolari e di insufficienza renale terminale. L'ottimizzazione del controllo glicemico e del controllo pressorio è considerata la misura più efficace per ritardare la progressione della nefropatia. Si è discusso in precedenza dei farmaci antipertensivi indicati nel paziente diabetico. Per quanto riguarda invece il controllo glicemico, le linee-guida raccomandano valori di HbA1c <7,0% oppure <53 mmol/L, per ridurre le complicanze microvascolari nei pazienti con DM (classe I, livello di evidenza A).<sup>44</sup>

Come anticipato nelle sezioni precedenti, i dati che sono emersi dai recenti studi clinici suggeriscono che alcuni dei nuovi farmaci antidiabetici orali, ovvero due GLP1-RA (liraglutide,<sup>117</sup> e semaglutide<sup>56</sup>) e tre inibitori SGLT2 (empagliflozin,<sup>118</sup> canagliflozin,<sup>71</sup> dapagliflozin<sup>72</sup>), hanno un significativo effetto nefroprotettivo.<sup>60</sup> In questi studi non sono però stati inclusi pazienti con malattia renale cronica in stadio avanzato e la nefroprotezione non rientrava tra gli outcome primari. In risposta ai risultati ottenuti sono stati iniziati alcuni trial con lo scopo di valutare gli outcome renali: il trial CREDENCE,<sup>65</sup> recentemente concluso, ha dimostrato che canagliflozin è superiore rispetto al placebo nel migliorare il controllo glicemico e ridurre gli eventi renali avversi in pazienti con DM e malattia renale cronica (eGFR da 30 a <90 ml/min /1,73 m<sup>2</sup>) e il trial DAPA-CKD, i cui risultati sono attesi nel 2021, che determinerà l'efficacia e la sicurezza di dapagliflozin nel ritardare la progressione del danno renale. A differenza del CREDENCE, DAPA-CKD ha arruolato anche pazienti non diabetici con malattia renale per testare l'ipotesi che l'effetto natriuretico indotto dall'inibizione di SGLT2 abbia un ruolo nefro-protettivo anche in tali soggetti. In base alle evidenze acquisite, le attuali linee-guida raccomandano il trattamento con inibitori SGLT2 (empagliflozin, canagliflozin o dapagliflozin) nei pazienti diabetici con eGFR tra 30 e <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (classe I, livello di evidenza B) e il trattamento con GLP1-RA (liraglutide e semaglutide) se eGFR è >30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (classe IIa, livello di evidenza B).

## ■ ARTERIOPATIA PERIFERICA DEGLI ARTI INFERIORI

L'arteriopatia periferica degli arti inferiori (LEAD, *lower extremity arterial disease*) è una complicanza vascolare frequente nei pazienti con DM, che rappresentano quasi un terzo dei pazienti ospedalizzati per LEAD. Da un punto di vista clinico, i pazienti diabetici possono avere forme atipiche di dolore da sforzo che non soddisfano i criteri classici della *claudicatio intermittens* e la LEAD viene spesso diagnosticata in uno stadio avanzato della malattia a causa della concomitante neuropatia e della conseguente ridotta sensibilità al dolore.

### *Diagnosi*

Lo screening e la diagnosi precoce sono di importanza fondamentale nel paziente diabetico. Una valutazione clinica è indicata su base annuale con misurazione dell'indice caviglia-braccio (ABI) che fa porre diagnosi di LEAD se <0,90 indipendentemente dalla sintomatologia. Se l'ABI è >0,90 ma il sospetto clinico di LEAD rimane, è indicato eseguire altri test non invasivi come l'indice alluce braccio (TBI). Tra gli esami strumentali, l'eco duplex è l'indagine di prima linea per valutare l'anatomia e l'emodinamica delle arterie degli arti inferiori, mentre angio-TC e angio-RM sono da eseguire nei casi in cui venga considerata una procedura di rivascularizzazione.

### Gestione clinica

La gestione medica di LEAD nei pazienti con DM non è diversa da quella raccomandata per i pazienti con malattia CV generale. Nei pazienti con LEAD sintomatica senza elevato rischio emorragico si può considerare la terapia con cardioaspirina in combinazione con rivaroxaban a basso dosaggio 2,5 mg b.i.d. (classe IIa, livello di evidenza C). I risultati dello studio COMPASS hanno infatti dimostrato il beneficio di tale terapia sull'outcome primario di morte CV, ictus, o MI, rispetto a rivaroxaban 5 mg b.i.d. o aspirina 100 mg in 27.395 pazienti con malattia vascolare aterosclerotica stabile.<sup>97</sup>

In un'analisi di 7240 pazienti ad alto rischio con CAD o LEAD, il 44% dei quali con DM, si è osservata anche una riduzione significativa di eventi avversi gravi agli arti tra cui l'amputazione, al costo però di un rischio maggiore di sanguinamento.<sup>119</sup>

Nei pazienti con DM e LEAD, in considerazione dell'elevato rischio CV è raccomandata una riduzione di C-LDL almeno del 50% e un valore target di C-LDL <55 mg/dl. In caso di ischemia critica degli arti inferiori, è necessario valutare il rischio di amputazione e l'indicazione a procedure di rivascularizzazione per il salvataggio dell'arto (classe I, livello di evidenza C).<sup>120</sup>

### ■ BIBLIOGRAFIA

1. Hossain P, Kowar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world. A growing challenge. *N Engl J Med* 2007;356:213-5.
2. IDF Diabetes Atlas Eighth Edition 2017. [https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF\\_DA\\_8e-EN-final.pdf](https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF_DA_8e-EN-final.pdf)
3. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255-323.
4. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J* 2013;34:2436-43.
5. Cosentino F, Lüscher TF. Tetrahydrobiopterin and endothelial nitric oxide synthase activity. *Cardiovasc Res* 1999;43:274-8.
6. Cosentino F, Eto M, De Paolis P, et al. High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells: role of protein kinase C and reactive oxygen species. *Circulation* 2005;107:1017-23.
7. Guzik TJ, Mussa S, Gastaldi D, et al. Mechanisms of increased vascular superoxide production in human diabetes mellitus: role of NAD(P)H oxidase and endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2002;105:1656-62.
8. Kouroedov A, Eto M, Joch H, et al. Selective inhibition of protein kinase C $\beta$ 2 prevents acute effects of high glucose on vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells. *Circulation* 2004;110:91-6.
9. Paneni F, Cosentino F. Advanced glycation endproducts and plaque instability: a link beyond diabetes. *Eur Heart J* 2014;35:1095-7.
10. Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, Creager MA. Diabetes and vascular disease: Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II. *Eur Heart J* 2013;34:2444-52.
11. Pagnin E, Fadini G, De Toni R, et al. Diabetes induces p66shc gene expression in human peripheral blood mononuclear cells: relationship to oxidative stress. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1130-6.
12. Paneni F, Mocharla P, Akhmedov A, et al. Gene silencing of the mitochondrial adaptor p66(Shc) suppresses vascular hyperglycemic memory in diabetes. *Circ Res* 2012;111:278-89.

13. Paneni F, Volpe M, Lüscher TF, Cosentino F. SIRT1, p66(Shc), and Set7/9 in vascular hyperglycemic memory: bringing all the strands together. *Diabetes* 2013;62:1800-7.
14. Münzel T, Gori T, Bruno RM, Taddei S. Is oxidative stress a therapeutic target in cardiovascular disease? *Eur Heart J* 2010;31:2741-8.
15. Li Y, Woo V, Bose R. Platelet hyperactivity and abnormal Ca(2+) homeostasis in diabetes mellitus. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol* 2001;280:H1480-9.
16. Randriamboavonjy V, Fleming I. Platelet function and signaling in diabetes mellitus. *Curr Vasc Pharmacol* 2012;10:532-38.
17. Sarwar N, Gao P, Kondapally Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-22.
18. Brownrigg JRW, Hughes CO, Burleigh D, et al. Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:588-97.
19. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet* 2018;392:477-86.
20. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:1720-32.
21. de Boer IH, Gao X, Cleary PA, et al. Albuminuria changes and cardiovascular and renal outcomes in type 1 diabetes: The DCCT/EDIC study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:1969-77.
22. Perkovic V, Verdon C, Ninomiya T, et al. The relationship between proteinuria and coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2008;5:e207.
23. Valenti V, Hartaigh B, Cho I, et al. Absence of coronary artery calcium identifies asymptomatic diabetic individuals at low near-term but not long-term risk of mortality: A 15-year follow-up study of 9715 patients. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:e003528.
24. Katakami N, Mita T, Goshō M, et al. Clinical utility of carotid ultrasonography in the prediction of cardiovascular events in patients with diabetes: a combined analysis of data obtained in five longitudinal studies. *J Atheroscler Thromb* 2018;25:1053-66.
25. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2012;379:2053-62.
26. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, 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). *Eur Heart J* 2017;37:2315-81.
27. Jennings C, Kotseva K, De Bacquer D, et al. Effectiveness of a preventive cardiology programme for high CVD risk persistent smokers: the EUROACTION PLUS varenicline trial. *Eur Heart J* 2014;35:1411-20.
28. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
29. Li G, Zhang P, Wang J, et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes prevention study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:474-80.
30. MacLeod J, Franz MJ, Handu D, et al. Academy of nutrition and dietetics nutrition practice guideline for Type 1 and Type 2 diabetes in adults: nutrition intervention evidence reviews and recommendations. *J Acad Nutr Diet* 2017;117:1637-58.

31. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet* 2015;115:1447-63.
32. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical activity/exercise and diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;39:2065-79.
33. Church TS, Blair SN, Cocroham S, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2253-62.
34. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018;378(25):e34.
35. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
36. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
37. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes: ADVANCE collaborative group. *N Engl J Med* 2008;12;358:2560-72.
38. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129-39.
39. Reaven PD, Emanuele N V, Wiitala WL, et al. Intensive glucose control in patients with type 2 diabetes - 15-year follow-up. *N Engl J Med*. 2019;380:2215-24.
40. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
41. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Control Group. *Diabetologia* 2009;52:2288-98.
42. Mellbin LG, Malmberg K, Waldenström A, et al. Prognostic implications of hypoglycaemic episodes during hospitalisation for myocardial infarction in patients with type 2 diabetes: a report from the DIGAMI 2 trial. *Heart* 2009;95:721-7.
43. Mellbin LG. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur Heart J* 2013;34:3137-44.
44. Turner R. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
45. Bosi E, Scavini M, Ceriello A, et al. Intensive structured self-monitoring of blood glucose and glycemic control in noninsulin-treated type 2 diabetes: The PRISMA randomized trial. *Diabetes Care* 2013;36:2887-94.
46. Lin CC, Li CI, Yang SY, et al. Variation of fasting plasma glucose: a predictor of mortality in patients with type 2 diabetes. *Am J Med* 2012;125:416.e9-18.
47. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) study group. *Br Med J* 1997;314:1512-15.
48. Ritsinger V, Malmberg K, Mårtensson A, et al. Intensified insulin-based glycaemic control after myocardial infarction: mortality during 20 year follow-up of the randomised Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI 1) trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:627-33.
49. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005;26:650-61.



50. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J* 2005;26:1255-61.
51. Lincoff AM, Tardif JC, Schwartz GG, et al. Effect of alogliptin on cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus: the AleCardio randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:1515-25.
52. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.
53. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696-705.
54. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, et al. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation* 2017;136:849-70.
55. Marso SP, Daniels GH, Frandsen KB, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
56. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
57. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:841-51.
58. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519-29.
59. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121-30.
60. Rangaswami J, Bhalla V, de Boer IH, et al.; American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. cardiorenal protection with the newer antidiabetic agents in patients with diabetes and chronic kidney disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020; 142(17):e265-e286.
61. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
62. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35.
63. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42.
64. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:69-79.
65. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322:1155-66.
66. Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765-72.
67. d'Emden M, Amerena J, Deed G, et al. SGLT2 inhibitors with cardiovascular benefits: transforming clinical care in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;136:23-31.
68. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.

69. Chen LH, Leung PS. Inhibition of the sodium glucose co-transporter-2: its beneficial action and potential combination therapy for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:392-402.
70. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
71. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-306.
72. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
73. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and cerebrovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular risk. *Stroke* 2017;48:1218-25.
74. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31-39.
75. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-90.
76. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S, et al. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling. A pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:255-62.
77. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018;137:1571-82.
78. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.
79. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-107.
80. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:941-50.
81. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. 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;32:493-98.
82. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
83. 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.
84. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22.
85. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-104.
86. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;123:2799-810.

87. Janssen PGH, Gorter KJ, Stolk RP, Rutten GEHM. Randomised controlled trial of intensive multifactorial treatment for cardiovascular risk in patients with screen-detected type 2 diabetes: 1-year data from the ADDITION Netherlands study. *Br J Gen Pract* 2009;59:43-8.
88. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
89. Collins R, Peto R, Hennekens C, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
90. Bowman L, Maffham M, Wallendszus K, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1529-39.
91. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1036-46.
92. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial I. *Circulation* 2008;118:1626-36.
93. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
94. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, et al. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:1309-20.
95. Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, et al. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2019;394:1169-80.
96. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9-19.
97. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30.
98. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European. *Eur Heart J* 2018;39:213-60.
99. Farkouh ME, Domanski M, Dangas GD, et al. Long-term survival following multivessel revascularization in patients with diabetes: the FREEDOM follow-on study. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:629-38.
100. The BARI investigators. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1997;96:1761-9.
101. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2375-84.
102. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet* 2018;391:939-48.
103. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87-165.
104. Bauters C, Lemesle G, De Groote P, Lamblin N. A systematic review and meta-regression of temporal trends in the excess mortality associated with diabetes mellitus after myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2016;217:109-21.
105. Dauriz M, Morici N, Gonzini L, et al. Fifteen-year trends of cardiogenic shock and mortality in patients with diabetes and acute coronary syndromes. *Am J Med* 2020;133:331-9.

106. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Comparison of incidences of congestive heart failure in older African-Americans, Hispanics, and whites. *Am J Cardiol* 1999;84:611-2.
107. Mathew ST, Gottdiener JS, Kitzman D, Aurigemma G. Congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Am J Geriatr Cardiol* 2004;13:61-8.
108. Castagno D, Baird-Gunning J, Jhund PS, et al. Intensive glycemetic control has no impact on the risk of heart failure in type 2 diabetic patients: evidence from a 37,229 patient meta-analysis. *Am Heart J* 2011;162:938-48.e2.
109. Demant MN, Gislason GH, Køber L, et al. Association of heart failure severity with risk of diabetes: A Danish nationwide cohort study. *Diabetologia* 2014;57:1595-600.
110. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
111. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016;375:1221-30.
112. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, et al. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS program (canagliflozin cardiovascular assessment study). *Circulation* 2018;137:323-34.
113. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2017;19:69-77.
114. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, et al. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:500-8.
115. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.
116. Saran R, Li Y, Robinson B, et al. US renal data system 2015 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2016;67 Suppl:Svii, S1-305.
117. Marso SP, Daniels GH, Frandsen KB, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1797-8.
118. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34.
119. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:219-29.
120. Conte MS. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) and the (hoped for) dawn of evidence-based treatment for advanced limb ischemia. *J Vasc Surg* 2010;51(5suppl):69S-75S.