

# il Diabete

Vol. 36, N. 1, maggio 2024



## – RASSEGNE

La strana coppia

Linee guida per la gestione del paziente adulto con diabete o con iperglicemia ricoverato in setting clinico non critico

## – EDITORIALI

Il paziente diabetico di tipo 2 con insufficienza renale cronica: le raccomandazioni delle linee guida italiane

## – AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ

Obesità: una malattia recidivante, anche dopo trattamento chirurgico

## – AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

Gli SGLT-2 inibitori non vengono prescritti in tutti i casi nei quali sarebbero indicati: dati da uno studio statunitense

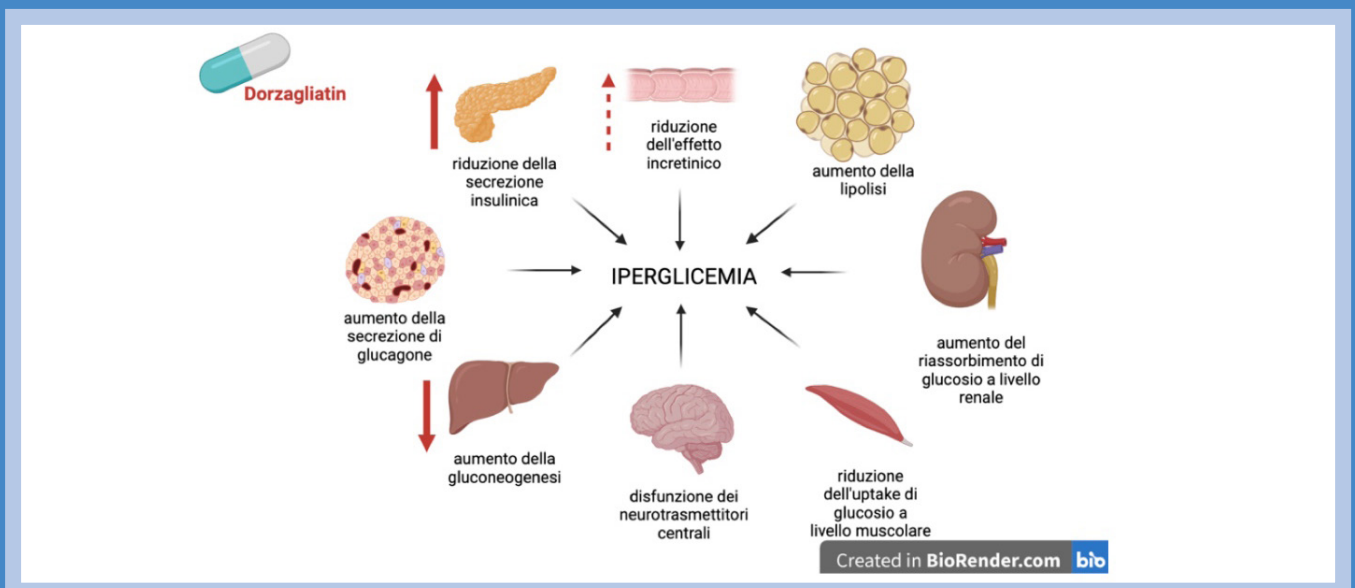
## – JOURNAL CLUB

## – MEDICINA TRASLAZIONALE

Attivatori della glucochinasi: nuovo target per il trattamento del diabete mellito di tipo 2?

## – AGGIORNAMENTO CLINICO

Diabete autoimmune dell'adulto trattato con Semaglutide: un caso clinico con follow-up quinquennale e valutazione periodica della funzionalità beta-cellulare



# il Diabete

Organo ufficiale della  
Società Italiana di Diabetologia

## *Direttore Scientifico*

Sebastiano Squatrito (Catania)

## *Co-direttori*

Luca D'Onofrio (Roma, YoSID)

Carla Greco (Modena, YoSID)

Giuseppe Defeudis (Roma)

Gloria Formoso (Chieti)

Lucia Frittitta (Catania)

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

## *Comitato di Redazione*

Benedetta Bonora (Padova)

Fabio Broglio (Torino)

Stefano Ciardullo (Milano)

Francesca Cinti (Roma-Cattolica)

Giuseppe Daniele (Pisa)

Angela Dardano (Pisa)

Ilaria Dicembrini (Firenze)

Antonio Di Pino (Catania)

Francesca Fiory (Napoli)

Luigi Laviola (Bari)

Anna Leonardini (Bari)

Roberta Lupoli (Napoli-Federico II)

Ernesto Maddaloni (Roma-Sapienza)

Daria Maggi (Roma-Campus)

Alessandro Mantovani (Verona)

Lorella Marselli (Pisa)

Matteo Monami (Firenze)

Mario Luca Morieri (Padova)

Antonio Nicolucci (Pescara)

Emanuela Orsi (Milano)

Pia Clara Pafundi (Napoli-Vanvitelli)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Francesca Porcellati (Perugia)

Ivana Rabbone (Torino)

Elena Succurro (Catanzaro)

Dario Tuccinardi (Roma-Campus)

## **CONSIGLIO DIRETTIVO SID**

### *Presidente*

Angelo Avogaro (Padova)

### *Presidente Eletto*

Raffaella Buzzetti (Roma)

### *Tesoriere*

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

### *Segretario*

Saula Vigili de Kreutzenberg (Padova)

### *Consiglieri*

Gloria Formoso (Chieti)

Mariangela Ghiani (Cagliari)

Luigi Laviola (Bari)

Giuseppe Lepore (Bergamo)

Maria Ida Maiorino (Napoli)

Raffaele Napoli (Napoli)

Andrea Natali (Pisa)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Salvatore Piro (Catania)

Sabrina Prudente (Roma)

Elena Succurro (Catanzaro)

## **UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2022-2024**

Angelo Avogaro (Padova)

Agostino Consoli (Chieti)

Raffaella Buzzetti (Roma)

## *Responsabili di Redazione*

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

## Sommario

- **RASSEGNE** A CURA DI LUCIA FRITTITTA E SEBASTIANO SQUATRITO
- 1 **La strana coppia**  
*Michelantonio De Fano, Francesca Porcellati, Carmine Giuseppe Fanelli, Geremia B. Bolli*
- 15 **Linee guida per la gestione del paziente adulto con diabete o con iperglicemia ricoverato in setting clinico non critico**  
*Elena Succurro*
- 25 – **EDITORIALI** A CURA DI SEBASTIANO SQUATRITO  
**Il paziente diabetico di tipo 2 con insufficienza renale cronica: le raccomandazioni delle linee guida italiane**  
*Matteo Monami*
- 30 – **AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ** A CURA DI LUCIA FRITTITTA  
**Obesità: una malattia recidivante, anche dopo trattamento chirurgico**  
*Federica Vinciguerra, Carla Di Stefano, Luigi Piazza, Lucia Frittitta*
- 43 – **AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL  
**Gli SGLT-2 inibitori non vengono prescritti in tutti i casi nei quali sarebbero indicati: dati da uno studio statunitense**
- 45 – **JOURNAL CLUB** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL
- 49 – **MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE**  
A CURA DI CARLA GRECO E LUCA D'ONOFRIO PER IL GRUPPO YoSID  
**Attivatori della glucochinasi: nuovo target per il trattamento del diabete mellito di tipo 2?**  
*Stefano Boni, Eleonora Zanni, Immacolata Conte, Carla Greco*
- 62 – **AGGIORNAMENTO CLINICO** A CURA DI CARLA GRECO E LUCA D'ONOFRIO PER IL GRUPPO YoSID  
**Diabete autoimmune dell'adulto trattato con Semaglutide: un caso clinico con follow-up quinquennale e valutazione periodica della funzionalità beta-cellulare**  
*Martina Antonello, Eleonora Varisco, Sabrina Della Mora, Leonardo Alberto Sechi, Andrea Da Porto*

# il Diabete

---

Vol. 36, N. 1, maggio 2024

**Direzione Scientifica**

Sebastiano Squatrito, Catania

**Direttore Responsabile**

Mattia Righi

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2023 SID

Società Italiana di Diabetologia

CC BY 4.0 License

ISBN online 979-12-5477-445-8

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2401

Nessuna parte può essere duplicata o riprodotta senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

**Fondazione Bologna University Press**

Via Saragozza 10, 40123 Bologna

tel. (+39) 051 232 882; fax (+39) 051 221 019

e-mail: [info@buponline.com](mailto:info@buponline.com)

[www.buponline.com](http://www.buponline.com)

*Periodico riconosciuto "di elevato valore culturale" dal Ministero per i Beni e le Attività Culturali*

Autorizzazione Tribunale di Milano

n. 706 del 2/11/1988

*Avvertenza ai lettori*

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio e impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, e invita il lettore a controllarne personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

a cura di Sebastiano Squatrito

# Il paziente diabetico di tipo 2 con insufficienza renale cronica: le raccomandazioni delle linee guida italiane

## *Type 2 diabetic patient with chronic kidney failure: the recommendations of the Italian guidelines*

Matteo Monami

SOD Diabetologia e Malattie metaboliche, AOU-Careggi; Firenze

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2401c>

### ABSTRACT

**Background/aim:** *This editorial is aimed at providing a reference for the pharmacological treatment in patients with type 2 diabetes and glomerul filtration rate (eGFR)<60 ml/min, as recommended by the new Italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes and its 2023-Update.*

**Methods and results:** *The present paper revised the recently published Italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes (outpatients) and its update, either in primary care or specialist referral. The guideline has been developed following the methods described in the Manual of the National Guideline System (<http://www.snlg-iss.it>) by a panel nominated by the Società Italiana di Diabetologia (SID) and Associazione Medici Diabetologi (AMD).*

**Available literature on nutritional therapy** showed a greater efficacy of SGLT-2 inhibitors (SGLT-2i) in reducing the risk of incident micro and macrovascular complications in patients with chronic renal disease. As second-line treatment, metformin and GLP-1 receptor agonists (GLP-1RA) are to be preferred in comparison with other molecules. Insulin-secretagogues are not indicated for the treatment of patients with type 2 diabetes, including those with renal insufficiency.

**Conclusions:** *The present paper illustrates the recommendations of the Italian guidelines (and its 2023-update) for the treatment of type 2 diabetic patients with eGFR<60 ml/min. In synthesis, the panel suggests SGLT-2i as first line therapy and metformin and GLP-1RA as second-line options. The other glucose-lowering agents should be considered only as third-line treatments. Insulin-secretagogues are no more indicated as therapeutic option for the treatment of patients with type 2 diabetes.*

### KEYWORDS

*Type 2 diabetes, Italian guidelines, medical nutritional therapy, low-glycemic index nutrients, balanced diet.*

## INTRODUZIONE

Il diabete mellito di tipo 2, come noto, è uno dei principali fattori di rischio per malattie cerebro e cardiovascolari (1-2) e microvascolari (3-4).

Negli ultimi anni l'attenzione del clinico e della comunità scientifica in generale si sta spostando dalle complicanze cardiovascolari verso quelle microvascolari, in particolare quelle legate al compenso renale. Le complicanze renali legate al diabete, infatti, sono vertiginosamente aumentate nel corso degli ultimi anni, portando ad un significativo incremento della morbilità e mortalità ed influenzando profondamente la qualità della vita dei pazienti (5-6). Comprendere la complessità dell'insufficienza renale nel diabete di tipo 2 è fondamentale per adottare efficaci strategie di gestione e prevenzione.

La fisiopatologia dell'insufficienza renale nel diabete di tipo 2 è multifattoriale, coinvolgendo complessi processi di interazione tra fattori metabolici, emodinamici ed infiammatori. Il protagonista principale è sicuramente il compenso glicemico; l'iperglicemia cronica scatena infatti la produzione di prodotti finali della glicazione avanzata e attiva vari percorsi biochimici, tra cui il percorso del poliolo e il sistema della proteina chinasi C (7). Tali processi contribuiscono alla disfunzione endoteliale, allo stress ossidativo e infiammatorio del sistema vascolare renale, portando infine a anomalie strutturali e funzionali che sono causa della successiva alterazione della funzione renale. Inoltre, dislipidemia, ipertensione e obesità, concomitanti comorbilità comuni nel paziente con diabete di tipo 2, possono ulteriormente aggravare la funzionalità renale promuovendo un ambiente pro-infiammatorio e pro-trombotico (7). Molti dei fattori di rischio sopra citati, possono alterare direttamente l'emodinamica renale, con frequente riscontro di iperfiltrazione glomerulare e ipertrofia, solitamente primi segni della nefropatia diabetica (7).

La gestione ottimale del rischio di insufficienza renale nel diabete di tipo 2 richiede quindi un approccio multifattoriale mirato soprattutto al controllo glicemico, alla regolazione della pressione sanguigna e alle modifiche dello stile di vita. Le modifiche dello stile di vita, tra cui perdita di peso, restrizione del sodio nella dieta e attività fisica regolare, possono anche conferire benefici sostanziali nel preservare la funzione renale e ridurre il rischio cardiovascolare. Per quanto riguarda poi la terapia farmacologica, farmaci ipolipemizzanti e antipertensivi, quali gli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), compresi gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) o gli antagonisti del recettore dell'angiotensina (ARB), sono ormai da molti anni terapia cardine della prevenzione e gestione della nefropatia diabetica, riducendo la progressione aterosclerotica del sistema vascolare (in particolare quello del distretto renale), la pressione intraglomerulare e i livelli di proteinuria (8).

L'intensificazione del controllo glicemico sul rischio incidente di insufficienza renale (e sul peggioramento di una preesistente alterazione della funzione renale) è, intuitivamente, come nel caso delle malattie cardiovascolari, fondamentale nel paziente con diabete, come evidenziato ormai molti anni fa da numerosi trial clinici (9).

Esiste un buon numero di lavori meta-analitici che mostrano una evidente correlazione tra miglioramento del compenso glicemico e riduzione del rischio incidente di eventi renali avversi (10-11).

Nonostante la dimostrazione che un miglioramento del compenso glicemico, indipendentemente da come lo si è ottenuto, determini sempre una riduzione del rischio di complicanze macro e microvascolari, è ormai acclarato che non tutti i farmaci hanno la stessa efficacia e sicurezza in termini di prevenzione. Durante la stesura delle prime linee guida italiane per il trattamento del diabete di tipo 2, alcuni lavori metanalitici effettuati dal panel e dall'evidence review team, hanno fatto emergere (o hanno confermato) ad esempio che la terapia con insulino-secretagoghi è associata a peggiori outcome cardiovascolari e ad una aumentata mortalità rispetto ad altri interventi o placebo. Mentre, altri farmaci, quali gli agonisti recettoriali del Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1RA) e gli inibitori del Sodium Glucose co-Transporter-2 (SGLT-2i), oltre ad essere maggiormente efficaci nel ridurre i livelli di HbA<sub>1c</sub>, hanno dimostrato intrinseche capacità nel ridurre gli eventi avversi cardiovascolari e renali nel paziente con diabete di tipo 2 (12-13). Tali farmaci hanno pertanto un posizionamento diverso, ed in molti casi prioritario, negli algoritmi terapeutici riportati dalle nostre (12-13) (e da molte altre [14-16]) linee guida societarie.

La terapia farmacologica del diabete di tipo 2 influenza il rischio incidente di malattie cardiovascolari e renali, ma allo stesso tempo, viene influenzata dalla presenza di tali complicanze. Infatti, specie nel paziente con scompenso cardiaco o, appunto, insufficienza renale, alcuni farmaci sono controindicati o necessitano aggiustamenti posologici che vanno conosciuti e adottati al fine di ridurre possibili eventi avversi iatrogeni ed incidere positivamente, quando possibile, sulla storia naturale della complicanza.

## LE LINEE GUIDA ITALIANE

Nei recenti aggiornamenti (13) delle linee guida societarie sul trattamento del diabete mellito di tipo 2 (17) è stato aggiunto un nuovo quesito sul paziente con riduzione del filtrato glomerulare (eGFR < 60 ml/min).

1. Quali sono i farmaci di prima, seconda e terza istanza da impiegare per il controllo della glicemia nei pazienti con diabete di tipo 2 in assenza di malattie cardiovascolari, scompenso cardiaco o insufficienza renale?

Il problema principale nella gestione di questo quesito clinico è dovuto alla scarsità degli studi clinici randomizzati che hanno esplorato l'efficacia e la sicurezza dei farmaci per il trattamento del diabete di tipo 2 in pazienti con insufficienza renale. Pertanto la raccomandazione su quali farmaci utilizzare come prima o seconda scelta, deriva unicamente dai dati indiretti sugli effetti metabolici, cardio e renoprotettivi e sul rapporto costo-efficacia delle singole molecole in altre sottopopolazioni di pazienti diabetici. Non ci sono infatti solide evidenze di efficacia e sicurezza delle singole molecole in trial che hanno arruolato esclusivamente pazienti con insufficienza renale e diabete, soprattutto per quanto riguarda il compenso glicemico a medio-lungo termine (endpoint primario di tutte le valutazioni della linea guida, dal momento che lo scopo è il trattamento farmacologico della patologia diabetica). Esistono, invece, trial clinici effettuati in pazienti diabetici con insufficienza renale che hanno esplorato l'efficacia in termini di eventi avversi cardiovascolari e/o renali, dai quali emerge che gli SGLT-2i hanno un profilo di efficacia e sicurezza migliore rispetto alle altre molecole (18). L'insieme degli effetti cardiovascolari, renali e metabolici pone la metformina e gli GLP-1RA come farmaci di seconda scelta, mentre il rapporto rischio-beneficio è sfavorevole per gli insulinoscretagoghi (18-20). La qualità delle evidenze è, come detto, molto bassa, principalmente per la necessità di ricorrere per alcuni outcome critici ad evidenze indirette. Gli studi di farmacoeconomia, numerosi e di buona qualità, hanno mostrato che la metformina ha costi di acquisizione inferiori rispetto ad altre classi di farmaci; inoltre, metformina e SGLT-2i, ed in minor misura gli analoghi recettoriali degli GLP-1, hanno un buon rapporto costo-efficacia (21).

## LE RACCOMANDAZIONI TERAPEUTICHE

In sintesi, le linee guida nazionali per il trattamento del diabete di tipo 2 riportano la seguente raccomandazioni sulla terapia farmacologica del paziente con ridotta funzione renale:

*Si raccomanda l'uso di metformina come farmaco di prima scelta per il trattamento a lungo termine in pazienti con diabete di tipo 2 senza pregressi eventi cardiovascolari e con eGFR > 60 ml/min. SGLT-2i, GLP-1 RA sono raccomandati come farmaci di seconda scelta. DPP-4i, acarbosio, pioglitazone ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di terza scelta. Sulfaniluree e glinidi non sono raccomandati per la terapia del diabete di tipo 2.*

## CONCLUSIONI

In conclusione, le nostre linee guida per il trattamento del diabete di tipo 2 sono le prime nel panorama diabetologico internazionale ad essere disegnate e condotte seguendo (realmente) il metodo GRADE ed esprimono, seppur con i limiti insiti nei trial considerati, talvolta esasperati da quelli delle metanalisi (che risentono molto, come ovvio, della qualità degli studi analizzati), suggerimenti clinici importanti per la terapia farmacologica del paziente con diabete di tipo 2 e insufficienza renale.

## BIBLIOGRAFIA

1. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *Jama*. 2002; 287(19):2570-2581. Doi: 10.1001/jama.287.19.2570.
2. Sarwar N, Gao P, 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(9733):2215-2222. Doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
3. Pugliese G, Penno G, Natali A, et al. Diabetic kidney disease: New clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on “The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function”. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019; 29(11):1127-1150. Doi: 10.1016/j.numecd.2019.07.017.
4. Sabanayagam C, Banu R, Chee ML, et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7(2):140-149. Doi: 10.1016/S2213-8587(18)30128-1.
5. Zhang XX, Kong J, Yun K. Prevalence of Diabetic Nephropathy among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in China: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Diabetes Res*. 2020; 2020:2315607. Doi: 10.1155/2020/2315607.
6. Joshi VD. Quality of life in end stage renal disease patients. *World J Nephrol*. 2014; 3(4):308-316. Doi: 10.5527/wjn.v3.i4.308.
7. Jiang W, Wang J, Shen X, et al. Establishment and Validation of a Risk Prediction Model for Early Diabetic Kidney Disease Based on a Systematic Review and Meta-Analysis of 20 Cohorts. *Diabetes Care*. 2020; 43(4):925-933. Doi: 10.2337/dc19-1897.
8. Lambers Heerspink HJ, Perkovic V, de Zeeuw D. Renal and cardio-protective effects of direct renin inhibition: a systematic literature review. *J Hypertens*. 2009; 27(12): 2321-2231. Doi: 10.1097/HJH.0b013e3283310f92.
9. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycemetic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009; 19(9):604-612. Doi: 10.1016/j.numecd.2009.03.021.
10. Monami M, Candido R, Pintaudi B, Targher G, Mannucci E. Improvement of glycemetic control in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021; 31(9):2539-2546. Doi: 10.1016/j.numecd.2021.05.010.
11. Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N, Krumholz HM, Parikh CR. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. *Arch Intern Med*. 2012; 172(10):761-769. Doi: 10.1001/archinternmed.2011.2230.
12. Mannucci E, Candido R, Monache LD, et al. Italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2022;59(5): 579-622. Doi: 10.1007/s00592-022-01857-4.
13. Mannucci E, Candido R, Monache LD, et al. 2023 update on Italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2023; 60(8):1119-1151. Doi: 10.1007/s00592-023-02107-x.
14. NICE guideline [NG28]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>.
15. 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(2):255-323. Doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
16. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020; 63(2):221-228. Doi: 10.1007/s00125-019-05039-w.
17. Mannucci E, Candido R, Monache LD, et al. Italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2022. Doi: 10.1007/s00592-022-01857-4.
18. Mannucci E, Gallo M, Giaccari A, et al. Effects of glucose-lowering agents on cardiovascular and renal outcomes in subjects with type 2 diabetes: An updated meta-analysis of randomized controlled trials with external adjudication of events. *Diabetes Obes Metab*. 2023. 25(2):444-453. Doi: 10.1111/dom.14888.
19. Mannucci E, Monami M, Candido R, Pintaudi B, Targher G. Effect of insulin secretagogues on major cardiovascular events and all-cause mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020; 30(10):1601-1608. Doi: 10.1016/j.numecd.2020.05.032.



20. Mannucci E, Naletto L, Vaccaro G, et al. Efficacy and safety of glucose-lowering agents in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis of randomized, active comparator-controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021; 31(4):1027-1034. Doi: 10.1016/j.numecd.2020.12.030.
21. Hong D, Si L, Jiang M, et al. Cost Effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors, Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists, and Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors: A Systematic Review. *Pharmacoeconomics.* 2019; 37(6):777-818. Doi: 10.1007/s40273-019-00774-9.