

# il Diabete

Vol. 36, N. 3, ottobre 2024



## – RASSEGNE

Farmaci innovativi per ridurre il colesterolo LDL: una nuova era nel campo delle dislipidemie

Alla scoperta del “Nuovo Mondo”: le insuline basali settimanali

## – EDITORIALI

Sempre più in basso: l’evoluzione nel tempo dei target per il colesterolo LDL nel diabete

## – AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ

L’Associazione Europea per lo Studio dell’Obesità (EASO) propone un nuovo schema per la diagnosi, la stadiazione ed il trattamento dell’obesità nell’adulto

## – AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

Importanza dell’aderenza terapeutica nel raggiungimento del target di LDL-C: dati dal registro JET-LDL

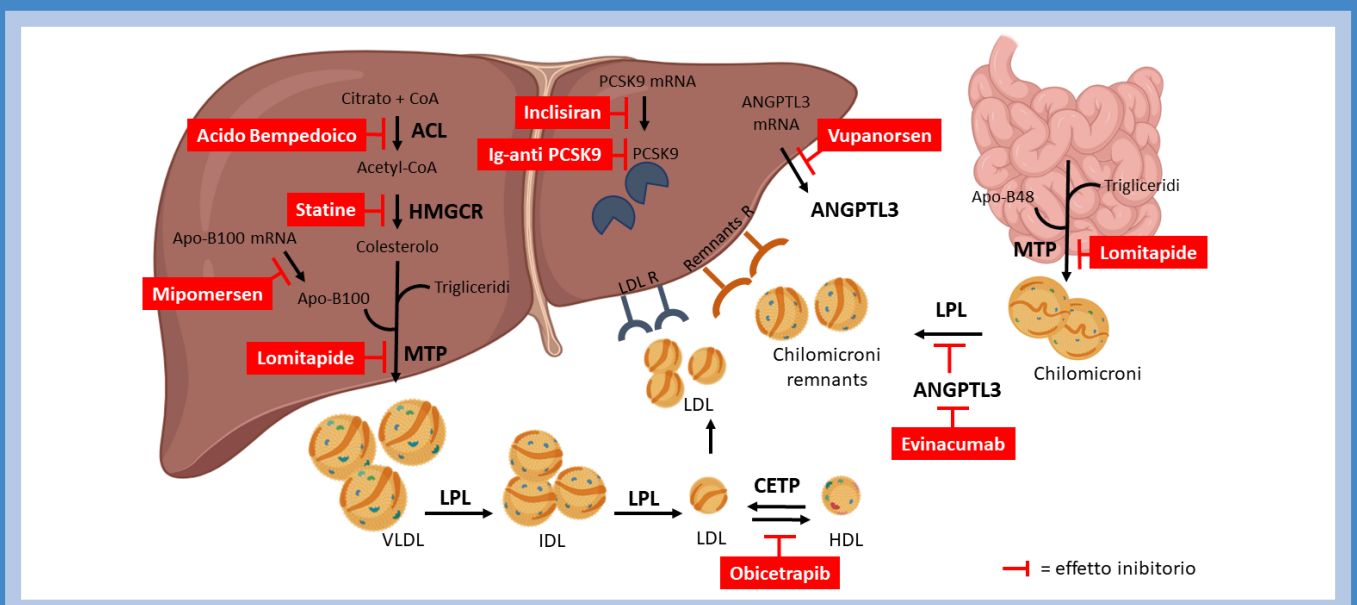
## – JOURNAL CLUB

## – MEDICINA TRASLAZIONALE

Una finestra aperta sulla disfunzione endoteliale: il modello HUVEC

## – AGGIORNAMENTO CLINICO

Un insolito tipo di diabete “non 1” e “non 2”



# 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)

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

151 **Farmaci innovativi per ridurre il colesterolo LDL: una nuova era nel campo delle dislipidemie**  
*Giuseppe Della Pepa*

168 **Alla scoperta del “Nuovo Mondo”: le insuline basali settimanali**  
*Paolo Di Bartolo*

181 – **EDITORIALI** A CURA DI SEBASTIANO SQUATRITO

**Sempre più in basso: l’evoluzione nel tempo dei target per il colesterolo LDL nel diabete**  
*Edoardo Mannucci*

187 – **AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ** A CURA DI LUCIA FRITTITTA

**L’Associazione Europea per lo Studio dell’Obesità (EASO) propone un nuovo schema per la diagnosi, la stadiazione ed il trattamento dell’obesità nell’adulto**  
*Luca Busetto, Paolo Sbraccia*

197 – **AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

**Importanza dell’aderenza terapeutica nel raggiungimento del target di LDL-C: dati dal registro JET-LDL**

199 – **JOURNAL CLUB** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

203 – **MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE**

A CURA DI CARLA GRECO E LUCA D’ONOFRIO PER IL GRUPPO YoSID

**Una finestra aperta sulla disfunzione endoteliale: il modello HUVEC**

*Federica Carrieri, Caterina Pipino, Nadia Di Pietrantonio, Giorgia Centorame, Maria Pompea Antonia Baldassarre*

215 – **AGGIORNAMENTO CLINICO** A CURA DI CARLA GRECO E LUCA D’ONOFRIO PER IL GRUPPO YoSID

**Un insolito tipo di diabete “non 1” e “non 2”**

*Ilaria Milani, Marianna Chinucci, Frida Leonetti, Danila Capoccia*

# il Diabete

---

Vol. 36, N. 3, ottobre 2024

## **Direzione Scientifica**

Sebastiano Squatrito, Catania

## **Direttore Responsabile**

Mattia Righi

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2024 SID

Società Italiana di Diabetologia

CC BY 4.0 License

ISBN online 979-12-5477-533-2

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2403

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

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.

# Farmaci innovativi per ridurre il colesterolo LDL: una nuova era nel campo delle dislipidemie

## *Innovative drugs for LDL-cholesterol reduction: a new era in the field of dyslipidaemia*

Giuseppe Della Pepa

SSD Malattie Endocrine e Centro Regionale per il Diabete Mellito, ASST Bergamo Ovest, Bergamo

DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia2403a>

### ABSTRACT

*Over the past decade, the therapeutic landscape of cholesterol-lowering drugs has rapidly expanded to address the limitations of current therapies, the failure to achieve LDL-C targets, and the need to reduce cardiovascular residual risk. Actually, the innovative cholesterol-lowering drugs available can act on new metabolic pathways involved in LDL-C metabolism. These drugs include enzyme inhibitors, peptides, molecules capable of influencing protein synthesis or gene transcription in the form of antisense oligonucleotides or short interfering RNA, gene therapy, and vaccines.*

### KEYWORDS

*LDL-cholesterol, innovative therapies, Bempedoic acid, Inclisiran, Lomitapide, Evinacumab.*

### INTRODUZIONE

La malattia cardiovascolare aterosclerotica (*atherosclerotic cardiovascular disease*, ASCVD) rappresenta la prima causa di morte e la principale causa di disabilità a livello mondiale (1). Numerosi studi epidemiologici, studi di randomizzazione mendeliana e studi clinici randomizzati controllati hanno dimostrato, in maniera consistente, una relazione lineare tra le variazioni assolute di colesterolemia associata alle lipoproteine a bassa densità (LDL-C) e il rischio di ASCVD, confermando il ruolo chiave dei livelli di LDL-C nell'ASCVD (2). Circa un terzo della popo-

lazione occidentale presenta valori elevati di LDL-C (3) e, nel 2021 quasi 4 milioni di morti cardiovascolari sono state attribuite a questa condizione, che rappresenta anche una delle principali cause di morte prematura (4).

La riduzione dei livelli di LDL-C rappresenta il principale e più efficace approccio farmacologico all'ASCVD (5). La terapia ipocolesterolemizzante in prevenzione primaria, infatti, si associa ad una riduzione di rischio di morte per qualsiasi causa dell'11%, di morte cardiovascolare del 20%, di sindrome coronarica acuta del 38%, di ictus del 17%, di cardiopatia coronarica instabile del 25% e di eventi cardiovascolari maggiori del 26% (6). In prevenzione secondaria, la terapia ipocolesterolemizzante porta ad una riduzione del rischio di morte per qualsiasi causa del 22%, di morte cardiovascolare del 31%, di sindrome coronarica acuta del 38%, di rivascolarizzazione coronarica del 44%, e di eventi cerebrovascolari del 25% (7). I benefici derivanti dalla terapia ipocolesterolemizzante si basano su tre presupposti: il primo, iniziare il più precocemente possibile (*the earlier the better*); infatti Domanski et al. hanno dimostrato che il rischio di ASCVD era più elevato in coloro che avevano avuto ipercolesterolemia sin da giovani a confronto con persone con livelli elevati di LDL-C in età avanzata. Questo sottolinea l'importanza del controllo ottimale della concentrazione sierica di LDL-C fin dalla giovane età (8). Il secondo principio è rappresentato dal trattamento intensivo dell'ipercolesterolemia (*the lower*

*the better*), e innumerevoli studi e meta-analisi confermano questa evidenza (9), riportando come una riduzione più marcata di LDL-C, rispetto ad un trattamento meno marcato, si associ a una riduzione di eventi cardiovascolari del 24% e del rischio di morte da qualsiasi causa del 10% (10). Infine, il terzo principio, stabilisce che il trattamento ipocolesterolemizzante dovrebbe durare tutta la vita una volta intrapreso (*the longer the better*). A conferma di questo, una meta-analisi di 21 studi ha dimostrato che più dura il trattamento ipocolesterolemizzante, maggiori sono i benefici cardiovascolari. Ogni mmol/l di riduzione di LDL-C sia associa ad una riduzione del 12% del rischio di eventi cardiovascolari maggiori al primo anno, del 20% al terzo anno, e del 23% al settimo anno di terapia ipocolesterolemizzante (11).

Le statine, in virtù della loro consolidata efficacia sulla riduzione di LDL-C e dell'eccellente profilo rischio-beneficio, sono raccomandate in tutto il mondo come farmaco di prima linea nell'approccio alla prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria. La lovastatina è stata la prima statina approvata per uso clinico dalla Food and Drug Administration (FDA) il 1° settembre 1987. Da allora in poi, sono state introdotte nella pratica clinica diverse statine, con differenze in termini di struttura chimica, farmacocinetica e sicurezza. In anni più recenti, la loro combinazione con altri farmaci, come ezetimibe o gli anticorpi monoclonali inibitori di Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9), ha dimostrato di ridurre ulteriormente i valori di LDL-C e il rischio di ASCVD (12). Sebbene il trattamento dell'ipercolesterolemia comporti tutti i benefici descritti sopra, ancora oggi non tutti i pazienti riescono a raggiungere gli obiettivi di LDL-C in accordo alle linee guida e alla stratificazione del rischio cardiovascolare. In Europa, ad esempio, solo 1/3 dei pazienti raggiunge l'obiettivo di LDL-C, e in particolare solo il 18% di pazienti con rischio cardiovascolare molto elevato e il 10% di quelli con rischio cardiovascolare estremo raggiunge il proprio valore target di LDL-C (13-14).

Numerosi sono i motivi del mancato raggiungimento del target di LDL-C, che rendono vani in questo modo i benefici sul rischio e incidenza di ASCVD. Uno dei motivi principali è da ritrovare sia nella ridotta prescrizione di statine ad alta intensità (meno del 50% dei pazienti ai quali dovrebbero essere prescritte) che nel mancato utilizzo della terapia combinata (meno del 10%) (15-16). Lo studio SANTORINI, ad esempio, che includeva 9.044

pazienti con rischio cardiovascolare molto elevato in 14 paesi dell'Europa occidentale, ha mostrato che il 20% dei pazienti raggiungeva l'obiettivo di LDL-C (15), circa il 22% dei pazienti non aveva ricevuto alcuna terapia ipocolesterolemizzante, il 54% dei pazienti utilizzava statine in monoterapia e solo il 24% la terapia combinata (15).

In secondo luogo, le attuali linee guida internazionali sulla gestione delle dislipidemie hanno stabilito raggiungimenti di target di LDL-C più stringenti (12). Inoltre, va ricordato che i farmaci ipocolesterolemizzanti più efficaci, fin ora disponibili, agiscono sulla riduzione di LDL-C tramite un meccanismo che in ultimo coinvolge l'espressione dei recettori delle LDL (LDL-R), ed esistono condizioni di ipercolesterolemia dovute a mutazioni inattivanti LDL-R (ipercolesterolemie familiari) per cui la terapia farmacologica attuale risulta inefficace (17). In ultimo, ma non per importanza, va sottolineato che circa il 9% dei pazienti ai quali viene prescritta statina, sviluppa effetti avversi (18-19). Il rischio di questi effetti avversi è spesso un motivo di timore per il medico e di apprensione per il paziente tanto da rappresentare un fattore che limita l'uso di questi farmaci. Inoltre, i pazienti possono essere riluttanti a perseguire livelli più bassi di LDL-C in assenza di risultati visibili nel breve termine (20).

Di notevole importanza è poi l'evidenza che, anche in presenza del raggiungimento del target di LDL-C, i pazienti ad alto rischio cardiovascolare, ad esempio coloro con ASCVD o diabete mellito (DM), continuano a manifestare eventi cardiovascolari (21). Di fatto, evidenze sempre maggiori suggeriscono che, in pazienti già trattati con statine, le lipoproteine ricche in trigliceridi (TRL), i loro remnants, il colesterolo non HDL-C, l'apolipoproteina B (apoB), la lipoproteina a [Lp(a)] e l'infiammazione subclinica siano implicati nell'aumentare il rischio di ASCVD, al di là del controllo ottimale delle concentrazioni di LDL-C, contribuendo al cosiddetto rischio cardiovascolare residuo (22-23). Pochi farmaci ipocolesterolemizzanti, attualmente disponibili, sono in grado di agire anche su questi fattori coinvolti nel rischio cardiovascolare residuo.

Pertanto, nell'ultimo decennio, il panorama terapeutico di farmaci ipocolesterolemizzanti si è ampliato rapidamente e in modo sostanziale per affrontare il problema relativo all'intolleranza alle statine, al mancato raggiungimento del target di LDL-C in accordo al profilo di rischio cardiovascolare, e al bisogno di far fronte anche al rischio cardiovascolare residuo.





Numerosi oggi sono i nuovi farmaci ipocolesterolemizzanti in grado di agire su vie metaboliche nuove coinvolte nel metabolismo di LDL-C (Fig. 1), comprendenti peptidi, inibitori enzimatici, molecole in grado di agire sulla sintesi proteica o sulla trascrizione genica in forma di oligonucleotidi antisenso (ASO) o short interfering RNA (siRNA), terapia genetica e vaccini (Tab. 1).

## FARMACI IPOCOLESTEROLEMIZZANTI INNOVATIVI

### Acido bempedoico

#### Meccanismo d'azione

L'acido bempedoico è un inibitore dell'adenosin trifosfato citrato liasi (ACL); è un profarmaco e per svolgere il suo effetto di inibizione enzimatica deve essere trasformato a metabolita attivo dall'enzima *very long-chain acyl-CoA synthetase-1* (ACSVL1) (24). Questa trasformazione, che permette l'inserimento di un Acil-CoA nel profarmaco, avviene negli epatociti, e porta alla produzione dell'inibitore diretto e competitivo, l'acido bempedoico-CoA. L'enzima ACSVL1 è selettivamente espresso a livello epatico e renale, non a livello muscolare; ciò fa in modo che l'acido bempedoico venga attivato solo a livello epatico senza coinvolgimento muscolare (25), e questo spiega la riduzione del rischio clinico di potenziali effetti avversi sul tessuto muscolare, a differenza delle statine. Evidenze recenti suggeriscono che l'acido bempedoico potrebbe svolgere anche altri effetti come la riduzione della lipogenesi a livello epatico, attività agonista PPAR- $\alpha$  simile ai fibrati (26), e riduzione della concentrazione di proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-PCR) (27).

#### Farmacodinamica

L'inibizione dell'attività enzimatica dell'ACL, enzima situato a monte nella via biosintetica del colesterolo rispetto alla HMG-CoA reduttasi, mediata dall'acido bempedoico comporta una ridotta trasformazione del citrato derivante dal ciclo di Krebs mitocondriale in Acil-CoA che, a sua volta, non potrà essere usato nella via metabolica che porta alla sintesi del colesterolo (Fig. 1). La ridotta sintesi di colesterolo ottenuta in modo selettivo a livello epatico, si traduce in un'augmentata espressione di LDL-R responsabile della notevole riduzione dei livelli plasmatici circolanti di LDL-C, di non-HDL-C, di apoB e di colesterolo totale (28).

#### Farmacocinetica

L'acido bempedoico è ben assorbito a livello del tratto gastrointestinale e raggiunge la concentrazione plasmatica massima entro quasi 3,5 ore, con un elevato legame di affinità alle proteine plasmatiche (99%); la somministrazione concomitante di cibo non ha effetti sulla biodisponibilità orale del farmaco (29). Il farmaco ha una lunga emivita plasmatica (circa 21 ore), che ne consente l'assunzione una volta al giorno. Viene convertito in modo reversibile nel metabolita attivo, e successivamente glucuronidato ed escreto principalmente per via renale (70%) come forma inattiva. Non è necessaria alcuna riduzione della dose per i pazienti con disfunzione epatica da lieve a moderata, ne è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (29).

#### Efficacia clinica

L'acido bempedoico riduce le concentrazioni plasmatiche di LDL-C di circa il 25% in monoterapia, del 18% quando somministrato in aggiunta a una statina, e del 38-40% quando somministrato con ezetimibe (29).

Quattro studi clinici di fase III, denominati con l'acronimo CLEAR (Cholesterol Lowering via ETC-1002, an ACL-Inhibiting Regimen), hanno valutato l'efficacia dell'acido bempedoico in pazienti con dislipidemia. Gli studi, condotti tutti in modo multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, avevano come obiettivo primario l'effetto dell'acido bempedoico sulle concentrazioni di LDL-C a 12 settimane di trattamento (30-33).

Lo studio CLEAR Harmony ha valutato l'efficacia dell'acido bempedoico in 2.230 pazienti con ASCVD e/o ipercolesterolemia eterozigote familiare, con ipercolesterolemia o dislipidemia mista, e valori di LDL-C  $\geq 70$  mg/dl, in terapia ipolipemizzante alla dose massima tollerata. L'acido bempedoico rispetto al placebo ha ridotto significativamente i valori di LDL-C del 18%, il non-HDL-C del 12%, il colesterolo totale del 11%, l'apoB-100 del 12% e l'hsPCR del 22% (30). Risultati analoghi sono stati riportati dallo studio CLEAR Wisdom che ha incluso 779 pazienti con caratteristiche simili allo studio CLEAR Harmony. L'acido bempedoico rispetto al placebo ha ridotto significativamente i valori di LDL-C del 17%, il non-HDL-C del 13%, il colesterolo totale del 11%, l'apoB-100 del 13% e l'hsPCR del 9% (31).

Lo studio CLEAR Tranquillity ha valutato l'efficacia dell'acido bempedoico in aggiunta ad ezetimibe in pazienti con LDL-C  $\geq 100$  mg/dl, che non erano in grado di tollerare



più della minima dose iniziale approvata di una statina. L'acido bempedoico, rispetto al placebo, ha ridotto significativamente i valori di LDL-C del 29%, il non-HDL-C del 24%, il colesterolo totale del 18%, l'apoB-100 del 19% e l'hsPCR del 31% (32).

Risultati simili si sono ottenuti nello studio CLEAR Serenity in 345 pazienti intolleranti alla statina. L'acido bempedoico, rispetto al placebo, ha ridotto significativamente i valori di LDL-C del 21%, il non-HDL-C del 18%, il colesterolo totale del 15%, l'apoB-100 del 15% e l'hsPCR del 24% (33).

Infine, un quinto studio, lo studio CLEAR Outcomes, ha valutato l'effetto dell'acido bempedoico sull'occorrenza di eventi cardiovascolari maggiori (MACE) in 13.970 pazienti con o ad alto rischio di ASCVD, intolleranti alle statine, e con valori di LDL-C  $\geq 100$  mg/dl. A un follow-up mediano di 40.6 mesi, la terapia con acido bempedoico ha ridotto in modo significativo il rischio relativo dell'endpoint primario di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, o rivascolarizzazione coronarica del 13% rispetto al placebo (HR: 0.87; 95% CI: 0.79-0.96). Tale beneficio era da attribuire principalmente a una riduzione del rischio di infarto miocardico fatale o non fatale (HR: 0.77; 95% CI: 0.66-0.91) e di rivascolarizzazioni coronariche (HR: 0.81; 95% CI: 0.72-0.92). La riduzione relativa del rischio di eventi cardiovascolari appariva più marcata nel sottogruppo di pazienti in prevenzione primaria (HR: 0.68; 95% CI: 0.53-0.87) rispetto a quella osservata nei pazienti in prevenzione secondaria (HR: 0.91; 95% CI: 0.82-1.01) (33).

I dati relativi all'efficacia dell'acido bempedoico sul profilo lipidico e hsPCR si confermano in modo robusto anche in 2 metanalisi (35-36) che hanno incluso sia gli studi CLEAR che gli studi di fase II, riportando come il trattamento con acido bempedoico, rispetto al placebo, riduceva significativamente l'LDL-C del 21%, il non-HDL-C del 17%, il colesterolo totale del 15%, l'apoB del 15%, l'HDL-C del 4%, e l'hsPCR del 23%. Tali risultati si sono confermati anche nell'analisi effettuata sui dati a lungo termine (52 settimane) (37).

#### **Profilo di sicurezza e reazioni avverse**

Una *pooled* analisi di quattro studi randomizzati di fase III, comprendenti 3.621 pazienti, ha dimostrato come la frequenza di eventi avversi tra trattamento e placebo era simile tra i due gruppi (38). Tra i più frequenti, la mial-

gia, simile tra i due gruppi; questa osservazione supporta la modalità unica di azione dell'acido bempedoico, la cui forma attiva è presente solo nel fegato e non nel muscolo scheletrico (30).

Gli studi di fase III hanno evidenziato nei pazienti trattati con acido bempedoico un aumento lieve, ma significativo rispetto al placebo, dei livelli sierici di acido urico (0.8 mg/dl) e creatinina (0.05 mg/dl) (34). Questi incrementi si verificano già dopo 4 settimane di trattamento. Inoltre, il tasso di incidenza di gotta è stato di 1.6/100 vs 0.5/100 rispetto al placebo, e i pazienti con una precedente storia di gotta avevano un'incidenza maggiore durante il trattamento con acido bempedoico, rispetto a quelli senza storia di gotta (11.0% vs 8.0%). Il meccanismo responsabile è dovuto all'effetto inibitorio dell'acido bempedoico sul trasportatore OAT2, che media l'escrezione renale di acido urico e creatinina. Questi effetti sono transitori e reversibili con l'interruzione del trattamento; tuttavia, nei pazienti in cura con acido bempedoico è utile monitorare i livelli di acido urico.

Ulteriore effetto avverso presente con l'acido bempedoico rispetto al placebo è stato il riscontro di coledoliti (2.2% vs 1.2%) (39). Va anche ricordato che esiste una possibilità minima di riscontrare variazioni significative nei valori di transaminasi (40). Altri eventi avversi specifici si sono verificati con un tasso molto basso, differendo in frequenza di meno del 0.5% (rottura del tendine achilleo). Interessanti, infine, i dati relativi al metabolismo del glucosio e rischio di DM di tipo 2. L'acido bempedoico è associato a una minore incidenza di nuova insorgenza di DM di tipo 2, valutata sia negli studi clinici di fase III, nonché in un *pooled* analisi di 3000 pazienti, che ha riportato una frequenza annuale di insorgenza di DM tipo 2 nei pazienti normoglicemici e prediabetici più bassa nel gruppo trattato con acido bempedoico rispetto al placebo (0.3% vs 0.8% e 4.7% vs 5.9%, rispettivamente); inoltre, nel follow-up medio ad un anno, nei pazienti con DM tipo 2 o prediabete, l'acido bempedoico riduceva significativamente i valori di HbA1c dello 0.12% e dello 0.06%, rispettivamente (29).

#### **Interazioni con altri farmaci ipocolesterolemizzanti**

L'acido bempedoico è un debole inibitore del polipeptide trasportatore di anioni organici delle proteine trasportatrici 1B1 e 1B3 coinvolti nell'assorbimento delle statine da parte degli epatociti (41). Pertanto, la co-somministra-

zione con acido bempedoico può portare ad un aumento delle concentrazioni di questi medicinali utilizzati nell'ipercolesterolemia. L'unica interazione clinicamente rilevante, però, è stata osservata solo con dosi elevate di pravastatina o simvastatina; pertanto, la dose massima di simvastatina o pravastatina, combinata con acido bempedoico, non deve superare rispettivamente i 20 mg e 40 mg al giorno (41).

#### **Posologia, modalità di assunzione e indicazioni terapeutiche**

La dose raccomandata di acido bempedoico è pari a una compressa da 180 mg assunta una volta al giorno. Ogni compressa deve essere assunta per via orale con o senza cibo e deve essere deglutita intera.

L'impiego clinico dell'acido bempedoico 180 mg, sia da solo (Nilembo®) che in combinazione fissa con ezetimibe 10 mg (Nustendi®), è stato approvato dalla European Medicines Agency (EMA) nel 2020. Secondo la scheda tecnica del farmaco, l'impiego dell'acido bempedoico è indicato negli adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (fami-

liare eterozigote e non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta, in combinazione con la statina al massimo dosaggio tollerato ed in aggiunta all'ezetimibe, o da solo in pazienti intolleranti alle statine e che non raggiungono il target terapeutico con la sola ezetimibe (42). In Italia, il farmaco è stato approvato nel 2023, e per il suo utilizzo è prevista una scheda di prescrizione da compilarsi a cura dello specialista o medico di medicina generale (Tab. 2).

#### **Inclisiran**

##### **Meccanismo d'azione**

Inclisiran è un acido ribonucleico ipocolesterolemizzante, interferente breve (siRNA), costituito da due filamenti: un filamento passeggero formato da 21 basi e uno guida di 23 basi. La stabilità della molecola e la resistenza alle nucleasi circolanti è resa possibile da modifiche biochimiche delle basi aminoacidiche. La selettività d'azione a livello epatico è dovuta alla sua coniugazione con la N-acetil-galattosamina, un amino-zucchero che inte-

**Tabella 2** ♦ **Indicazioni cliniche dei nuovi farmaci ipocolesterolemizzanti di fase IV, modalità di prescrizione, e principali effetti collaterali**

NOME DEL FARMACO	APPROVATO DA AIFA E RIMBORSATO DA SSN	INDICAZIONI CLINICHE**	MODALITÀ DI PRESCRIZIONE	PRINCIPALI EFFETTI COLLATERALI
<b>ACIDO BEMPEDOICO</b>	SI	In pazienti adulti con ipercolesterolemia primaria o dislipidemia mista	Specialista e medico di medicina generale su piano terapeutico	Iperuricemia, gotta, colelitiasi, incremento enzimi epatici
<b>INCLISIRAN</b>	SI	In pazienti adulti con ipercolesterolemia familiare eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista	Specialista abilitato su piattaforma AIFA	Reazione nel sito d'iniezione, artralgia, infezioni delle vie urinarie, bronchite
<b>EVINCAUMAB</b>	SI	In pazienti adulti e adolescenti con ipercolesterolemia familiare omozigote	Specialista abilitato su piattaforma AIFA	Sindrome influenzale, rinorrea, nausea
<b>LOMITAPIDE</b>	SI	In pazienti adulti con ipercolesterolemia familiare omozigote	Specialista abilitato su piattaforma AIFA	Disturbi gastrointestinali, incremento enzimi epatici, steatosi
<b>MIPOMERSEN</b>	NO*	In pazienti adulti con ipercolesterolemia familiare omozigote	Specialista abilitato su piattaforma AIFA	Reazioni nel sito d'iniezione, incremento degli enzimi epatici, steatosi

\*approvato solo da FDA

\*\*quando non è raggiunto il target di LDL-C, in aggiunta alla statina ad alta potenza alla massima dose tollerata combinata ad ezetimibe oppure in monoterapia in pazienti con dimostrata intolleranza alle statine e/o all'ezetimibe.

AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco; SSN: Sistema Sanitario Nazionale

ragisce con il recettore delle asialoglicoproteine espresso esclusivamente dagli epatociti (43). All'interno degli epatociti, la presenza di una desossitimidina incorporata nel filamento passeggero consente l'interazione con il complesso proteico RISC (RNA-induced silencing complex), una struttura cellulare in grado di degradare molecole di RNA a doppio filamento; il filamento antisense, invece, grazie alla complementarità delle basi con l'mRNA di PCSK9, interagisce con quest'ultimo impedendone la traduzione e sintesi proteica (43) (Fig. 1).

#### **Farmacodinamica**

La degradazione catalitica dell'mRNA della PCSK9 ne riduce la sintesi. PCSK9 è una proteina appartenente alla famiglia delle subtilisine, che agisce mediante legame di LDL-R, accelerandone la degradazione lisosomiale e riducendone, quindi, la densità recettoriale sulla superficie degli epatociti (43). La ridotta sintesi di PCSK9, determina un aumento del riciclo di LDL-R e della loro espressione sulla superficie della cellula dell'epatocita, con aumento della captazione di LDL-C e diminuzione di LDL-C circolanti (44). La riduzione di LDL-C è evidente entro 14 giorni dalla somministrazione. Le riduzioni medie di 49-51% per LDL-C sono state osservate tra 30 e 60 giorni dalla somministrazione. Al giorno 180, i livelli LDL-C sono ancora ridotti del 53% circa.

#### **Farmacocinetica**

In seguito a singola somministrazione sottocutanea, la concentrazione plasmatica di inclisiran raggiunge il picco approssimativamente 4 ore dopo e non è più dosabile in circolo dopo 48 ore (44). Inclisiran è metabolizzato primariamente dalle nucleasi a nucleotidi più corti inattivi di lunghezza variabile. L'emivita di eliminazione terminale di inclisiran è di circa 9 ore e non si verifica alcun accumulo con dosaggio multiplo. Il 16% viene eliminato per via renale. Non è necessaria alcuna riduzione della dose per i pazienti con disfunzione epatica da lieve a moderata, né è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con insufficienza renale da lieve a severa (44).

#### **Efficacia clinica**

In generale, l'inclisiran riduce le concentrazioni plasmatiche di LDL-C di circa il 51% (45-46). L'efficacia dell'inclisiran è stata valutata nell'ampio programma ORION, costituito da differenti studi clinici condotti a livello in-

ternazionale. Tre studi di fase III hanno valutato l'efficacia di inclisiran in differenti categorie di pazienti: pazienti con ASCVD (ORION-10) (47); pazienti con equivalenti di rischio ASCVD – cioè DM, ipercolesterolemia familiare, o rischio a 10 anni del 20% o maggiore di avere un evento cardiovascolare valutato con il punteggio del rischio di Framingham o equivalente – (ORION-11) (48), e/o ipercolesterolemia familiare (ORION-9) (49). I pazienti assumevano la massima dose tollerata di statina con o senza altre terapie ipolipemizzanti e richiedevano un'ulteriore riduzione di LDL-C per raggiungere il target stabilito. Gli studi, condotti tutti in modo multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, avevano come obiettivo primario l'effetto dell'inclisiran sul LDL-C a 510 giorni di trattamento. Nello specifico, nello studio ORION-10, condotto in 1.561 pazienti con ASCVD, inclisiran ha ridotto significativamente i valori di LDL-C del 52%, il non-HDL-C del 47%, il colesterolo totale del 33%, l'apoB del 43% e la Lp(a) del 26% (47). Nello studio ORION-11, condotto in 1.617 pazienti con ASCVD o con equivalenti di rischio ASCVD, inclisiran ha ridotto significativamente i valori di LDL-C del 50%, il non-HDL-C del 43%, il colesterolo totale del 30%, l'apoB del 39% e la Lp(a) del 19% (48). Infine, nello studio ORION-9, condotto in 482 pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote, inclisiran ha ridotto significativamente i valori di LDL-C del 48%, il non-HDL-C del 42%, il colesterolo totale del 32%, l'apoB del 36% e la Lp(a) del 17% (49).

I dati relativi all'efficacia dell'inclisiran su LDL-C si confermano in modo robusto anche in due metanalisi, condotte includendo i pazienti degli studi ORION-9, ORION-10 e ORION-11, che hanno riportato una riduzione del 51% dei valori di LDL-C nel gruppo di trattamento, rispetto al placebo, ad un follow-up di 18 mesi (45-46). Attesa, infine, vi è per i risultati dello studio ORION-4, in cui sono stati reclutati 15.000 pazienti, e il cui obiettivo primario è valutare l'effetto di inclisiran sugli eventi cardiovascolari; il completamento dello studio è previsto per il 2026 (50).

#### **Profilo di sicurezza e reazioni avverse**

Le uniche reazioni avverse associate ad inclisiran sono le reazioni nel sito di iniezione (dolore, eritema, eruzione cutanea), di entità variabile da lieve a moderata, e transitorie. Questo effetto collaterale, riscontrato nel 2-4% dei pazienti trattati, era significativamente più frequente ri-

spetto al placebo (51). Anticorpi antifarmaco sono stati rilevati in circa il 2,0% dei pazienti trattati, ma non è stata riportata nessuna variazione clinicamente significativa in termini di efficacia, sicurezza o profilo farmacodinamico (52).

#### **Interazioni con altri farmaci ipocolesterolemizzanti**

Inclisiran non rappresenta un substrato per il citocromo P450, ne è induttore o inibitore degli enzimi del citocromo P450, perciò non dovrebbe avere interazioni clinicamente significative tali da influenzare le concentrazioni plasmatiche delle statine (44).

#### **Posologia, modalità di assunzione e indicazioni terapeutiche**

L'inclisiran è disponibile in commercio in singole siringhe, preriempite, monouso, contenenti inclisiran sodico 300 mg, equivalente a 284 mg di inclisiran in 1,5 ml. La dose va somministrata per via sottocutanea nell'addome all'inizio del trattamento, dopo 3 mesi e poi ogni 6 mesi, e la somministrazione deve essere praticata da parte di un operatore sanitario (53).

L'impiego clinico dell'inclisiran (Leqvio®) è stato approvato dalla EMA nel 2020. Secondo la scheda tecnica del farmaco, l'impiego dell'inclisiran è indicato negli adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta, e in combinazione con una statina se non raggiungono il target di LDL-C nonostante la massima dose tollerata di statina, oppure, da solo o in combinazione con altri agenti che riducono il colesterolo in pazienti intolleranti o con controindicazioni all'uso di statina (54). In Italia, il farmaco è stato approvato nel 2022, e i centri prescrittori autorizzati sono individuati dalle autorità regolatorie regionali ed è richiesta la compilazione di una scheda sulla piattaforma web dei Registri Farmaci sottoposti a Monitoraggio (55).

Le indicazioni terapeutiche consentite ai fini della rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano sono: 1) in prevenzione primaria, in soggetti adulti di età  $\leq 80$  anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote e livelli di LDL-C  $\geq 130$  mg/dl nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata combinata ad ezetimibe oppure con dimostrata intolleranza alle statine e/o all'ezetimibe; 2) in prevenzione secondaria in pazienti di età  $\leq 80$  anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote o

ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista e livelli di LDL-C  $\geq 70$  mg/dl nonostante la terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata combinata ad ezetimibe oppure dopo una sola rilevazione di LDL-C in caso di recente infarto acuto del miocardio (ultimi 12 mesi) o eventi cardiovascolari multipli oppure con dimostrata intolleranza alle statine e/o all'ezetimibe (55) (Tab. 2).

Il farmaco non deve essere co-somministrato con i monoclonali PCSK9 inibitori evolocumab ed alirocumab, e il vantaggio rispetto a questi ultimi è rappresentato dalla somministrazione semestrale che dovrebbe migliorare notevolmente l'aderenza al trattamento con efficacia sulla riduzione di LDL-C simile; lo svantaggio è rappresentato dal costo elevato (somministrazione in ambito sanitario) rispetto ai monoclonali PCSK9 inibitori, pertanto è da preferire a questi ultimi nel caso di scarsa aderenza o difficoltà alla somministrazione dei monoclonali.

#### **Lomitapide**

##### **Meccanismo d'azione**

Lomitapide è una molecola che appartiene alla classe delle benzamidi e agisce come inibitore selettivo della proteina mitocondriale di trasferimento dei trigliceridi (MTP) (Fig. 1). La MTP è una proteina fondamentale nell'assemblaggio delle TRL (chilomicroni e VLDL) che hanno apoB come componente strutturale (56); infatti, MTP grazie all'interazione con l'apoB nascente, che proviene dal reticolo endoplasmatico, promuove il trasferimento dei trigliceridi dalla membrana del reticolo endoplasmatico all'apoB, consentendo la formazione di una particella lipoproteica primordiale che progressivamente si arricchisce in trigliceridi. Questo processo avviene nell'epatocita, portando alla formazione di VLDL con apoB-100 come costituente strutturale, e nell'enterocita, con formazione di chilomicroni con apoB-48 come costituente strutturale (57).

##### **Farmacodinamica**

L'inibizione funzionale di MTP da parte della lomitapide impedisce la lipidazione dell'apoB, che viene avviata alla degradazione proteosomale (57); ne consegue una drastica riduzione nella secrezione di VLDL epatiche e di chilomicroni intestinali. Poiché le VLDL fungono da precursori metabolici di LDL-C, anche questa classe di

lipoproteine si riduce drasticamente. Un'ulteriore conseguenza fisiologica della mancata secrezione di lipoproteine contenenti apoB è il ridotto assorbimento dei grassi alimentari e delle vitamine liposolubili, e una ridotta capacità di trasportare la vitamina E dal fegato alla periferia.

#### **Farmacocinetica**

La biodisponibilità orale del farmaco è stimata in circa il 7%, suggerendo un elevato metabolismo di primo passaggio. Raggiunge la concentrazione sierica massima circa 6 ore dopo l'ingestione. In circolo è prevalentemente legata alle proteine (99.5%). La sua emivita di eliminazione è di 39.7 ore, con circa un terzo escreto per via renale ed il restante attraverso eliminazione fecale. Il farmaco è controindicato in soggetti con insufficienza epatica moderata o grave, mentre nei pazienti insufficienza renale cronica terminale la dose massima non deve superare i 40 mg (58).

#### **Efficacia clinica**

La lomitapide riduce le concentrazioni plasmatiche di LDL-C di circa il 50% in pazienti con ipercolesterolemia omozigote, categoria di pazienti per cui sono disponibili dati di studi di fase III e IV (59-61).

Uno studio di fase III, in aperto a braccio singolo ha valutato l'efficacia e la sicurezza di lomitapide co-somministrato con una dieta a basso contenuto di grassi e altre terapie ipolipemizzanti (inclusa aferesi) in 29 pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote. Dopo 26 settimane di trattamento, la lomitapide riduceva i valori di LDL-C del 50%, i trigliceridi del 45%, le VLDL del 45%, il non-HDL-C del 50%, il colesterolo totale del 46%, l'apoB-100 del 49%, l'HDL del 12% (59). Simile efficacia si è osservata anche in studi osservazionali di *real-life* in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote (60-62).

Inoltre, è stato anche dimostrato che la terapia con lomitapide induce regressione o stabilizzazione dello spessore carotideo medio intimale (63). Infine, una *modeling analysis*, basata sui dati osservazionali e dati degli studi d'intervento, ha dimostrato che un trattamento permanente con lomitapide potrebbe aumentare l'aspettativa di vita media di 11.7 anni e il tempo di incidenza del primo evento cardiovascolare aterosclerotico di oltre 6.7 anni (64).

#### **Profilo di sicurezza e reazioni avverse**

Le reazioni avverse più comuni sono state quelle gastrointestinali, verificatesi nel 93% dei pazienti; tra i disturbi più comuni si ritrovano diarrea, nausea, dolore addominale, dispepsia e vomito. Le reazioni avverse gastrointestinali si sono verificate più frequentemente durante la fase di aumento graduale della dose e si sono ridotte quando i pazienti si sono stabilizzati con la dose massima tollerata di lomitapide (65). Livelli elevati di enzimi epatici sono stati osservati in circa il 30% dei pazienti e sono risultati generalmente transitori e reversibili con la sospensione del farmaco. Coerentemente al meccanismo d'azione di lomitapide, nella maggior parte dei pazienti trattati, si è riscontrato un aumento del contenuto epatico di grasso fino al 6% a 26 settimane di trattamento; pertanto, uno screening regolare degli enzimi epatici, della steatoepatite/fibrosi deve essere effettuato al basale e annualmente in seguito al trattamento con il farmaco. La lomitapide può alterare l'assorbimento di vitamina E e degli acidi grassi essenziali, che andrebbero integrati giornalmente con supplementazione (66).

#### **Interazioni con altri farmaci ipocolesterolemizzanti**

In caso di somministrazione con atorvastatina (inibitore di CYP3A4, enzima che metabolizza lomitapide) la dose di lomitapide deve essere assunta a distanza di 12 ore o dimezzata. Viceversa, lomitapide aumenta le concentrazioni plasmatiche della simvastatina, pertanto, il concomitante uso della lomitapide rende necessario una dose di simvastatina non superiore ai 40 mg (67).

#### **Posologia, modalità di assunzione e indicazioni terapeutiche**

Lomitapide è disponibile in commercio in capsule rigide (da 5, 10, 20, 30, 40 e 60 mg). La dose iniziale raccomandata è di 5 mg una volta al giorno. Dopo 2 settimane, se la sicurezza e la tollerabilità sono accettabili, è possibile aumentare la dose a 10 mg e quindi, a intervalli di almeno 4 settimane, a 20 mg, 40 mg e fino alla massima dose raccomandata di 60 mg. La dose deve essere aumentata gradualmente per ridurre al minimo l'incidenza e la gravità di reazioni avverse gastrointestinali e l'aumento degli enzimi epatici. Il farmaco deve essere assunto a stomaco vuoto, almeno 2 ore dopo il pasto serale poiché il contenuto di grassi di un pasto recente può influire negativamente sulla tollerabilità gastrointestinale. La comparsa



e la gravità di reazioni avverse gastrointestinali associate all'uso di lomitapide diminuiscono in presenza di diete a ridotto contenuto in grassi (almeno <20% delle calorie giornaliere) (67).

L'impiego clinico della lomitapide (Loyuxta®), è stato approvato dall'EMA nel 2013. Secondo la scheda tecnica del farmaco, l'impiego della lomitapide è indicato come adiuvante ad una dieta a basso tenore di grassi e di altri medicinali ipolipemizzanti con o senza aferesi di LDL-C in pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote. Quando possibile, deve essere ottenuta una conferma genetica della condizione e bisogna escludere altre forme di iperlipoproteinemia e cause secondarie di ipercolesterolemia (68). In Italia, il farmaco è stato approvato nel 2013, e i centri prescrittori autorizzati sono individuati dalle autorità regolatorie regionali ed è richiesta la compilazione di una scheda sulla piattaforma web dei Registri Farmaci sottoposti a Monitoraggio. Le indicazioni terapeutiche consentite ai fini della rimborsabilità da parte del SSN italiano sono le medesime stabilite dalla EMA (69) (Tab. 2).

### **Inibitori della proteina 3 simile all'angiopoietina**

La proteina 3 simile all'angiopoietina (ANGPTL3) regola l'attività della lipoprotein lipasi (LPL) e della lipasi endoteliale (LE), svolgendo un ruolo chiave nella idrolisi dei trigliceridi delle TRL (70,71) e nel metabolismo periferico delle TRL, direzionandone il flusso verso i tessuti di deposito (tessuto adiposo) nello stato di *feeding* e verso i tessuti ossidativi (muscolo e cuore) nello stato di *fasting* (72).

Poiché si è osservato che i portatori di perdita di funzione di ANGPTL3 hanno bassi livelli sia di LDL-C che di trigliceridi, con un rischio minore di incidenza di ASCVD, la ricerca scientifica ha aperto la strada allo sviluppo di una classe di farmaci ipolipemizzanti che inibiscono ANGPTL3 con diverse modalità innovative (72). L'inibizione di ANGPTL3 comporta una maggiore attività enzimatica della LPL con aumento della clearance delle TRL e conseguente riduzione di trigliceridi e di LDL-C (73). L'inibizione di ANGPTL3 è oggi attuabile attraverso anticorpi monoclonali, ASO e siRNA (Fig. 1).

### **Anticorpo monoclonale**

Evinacumab è un anticorpo monoclonale umano ricombinante diretto contro ANGPTL3, è la sua efficacia e sicurezza è stata valutata in pazienti con ipercolesterolemia

familiare omozigote nello studio di fase III ELIPSE HoFH (74). Lo studio, multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, consisteva in un periodo di trattamento in doppio cieco di 24 settimane e di un periodo di trattamento in aperto di 24 settimane. Nel periodo di trattamento, 43 pazienti sono stati randomizzati a ricevere evinacumab 15 mg/kg e.v ogni 4 settimane e 22 pazienti a ricevere placebo. I pazienti erano in trattamento con altre terapie ipolipemizzanti alla massima dose tollerata. Dopo 24 settimane di trattamento, evinacumab riduceva i valori di LDL-C del 48%, l'apoB-100 del 37%, il non-HDL del 52%, il colesterolo totale del 48%, e i trigliceridi del 50% (74); inoltre, uno studio di estensione in aperto ha supportato l'efficacia del farmaco sulla riduzione di LDL-C oltre le 48 settimane (75). Il profilo di sicurezza del farmaco è buono, considerando che le reazioni avverse più frequenti sono rappresentate da nasofaringite, malattia simil-influenzale, capogiro, e nausea (76-77).

Evinacumab (Evkeeza®) è attualmente approvato dall'EMA e dalla FDA per il trattamento dell'ipercolesterolemia familiare omozigote. Viene somministrato tramite infusione endovenosa alla dose raccomandata di 15 mg/kg, della durata di 60 minuti, ogni 4 settimane (78). In Italia è stato approvato nel 2023, è rimborsato dal SSN, ed è indicato in aggiunta alla dieta e ad altre terapie volte a ridurre l'LDL-C in pazienti adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con ipercolesterolemia familiare omozigote (Tab. 2).

### **Oligonucleotide antisense**

Gli ASO sono nucleotidi sintetici a filamento singolo progettati per legarsi in modo complementare all'mRNA bersaglio ed essere indirizzati alla degradazione da parte della RNasi H, con conseguente mancata sintesi della proteina. Vupanorsen è un ASO che legandosi all'mRNA di ANGPTL3 ne impedisce la traduzione e sintesi proteica (79). Lo studio clinico di fase II TRANSLATE-TIMI ha mostrato una buona efficacia di vupanorsen soprattutto sui trigliceridi riducendoli del 38%, minore invece era l'effetto di riduzione di LDL-C (-7%); inoltre, ha aumentato la sensibilità insulinica e ridotto la glicemia a digiuno (80). Tuttavia, per l'aumentata incidenza di effetti avversi (steatosi epatica ed incremento degli enzimi epatici), il programma di ricerca su questo farmaco è stato interrotto (81).

**siRNA**

ARO-ANG3 è un acido ribonucleico, a doppio filamento, interferente breve (siRNA). All'interno degli epatociti, il filamento passeggero consente l'interazione con il complesso proteico RISC e il filamento antisense, grazie alla complementarità delle basi con l'mRNA di ANGPTL3, interagisce con quest'ultimo impedendone la traduzione e sintesi (82-83). Lo studio di fase II ARCHES-2 ha valutato l'efficacia di ARO-ANG3 in adulti con dislipidemia mista dimostrando che il farmaco riduceva significativamente le concentrazioni di TRL del 56%, di LDL-C del 42%, e di apoB del 20% (83). Lo studio di fase II GATEWAY, in corso, valuterà l'efficacia e la sicurezza di ARO-ANG3 in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote. LY3561774 e ANGsiR10 sono altri due siRNA in fase di sviluppo (84).

**Inibitori di apoB-100**

Mipomersen è un ASO che lega l'mRNA codificante per apoB, inibendone la sintesi ed impedendo la formazione di tutte le lipoproteine contenenti apoB (85) (Fig. 1). Efficacia e sicurezza del mipomersen sono state valutate in uno studio fase III, randomizzato, controllato, doppio cieco, in cui il farmaco veniva somministrato alla dose di 200 mg sottocute, ogni settimana, a 83 pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote. Dopo 26 settimane di trattamento il farmaco riduceva i valori di LDL-C del 28% rispetto al placebo. Effetti avversi più frequenti erano rappresentati da reazioni nel sito di iniezione (76%) e incremento degli enzimi epatici (14%) (86). Un ulteriore studio di fase III ha valutato efficacia e sicurezza del mipomersen in 105 pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, in terapia ipocolesterolemizzante massimale. Il mipomersen ha indotto una riduzione di LDL-C del 37%, di Lp(a) del 26% e dei trigliceridi del 25%. La somministrazione del farmaco però ha incrementato il contenuto epatico di grasso del 16%. Gli effetti collaterali sono stati principalmente reazioni nel sito di iniezione (78%), sintomi simil-influenzali (34%), e incremento degli enzimi epatici più di 5 volte il limite superiore (10%) (87). Infine, una meta-analisi di 13 studi clinici randomizzati e controllati, includendo 1053 pazienti, ha riportato che mipomersen riduceva il colesterolo totale del 21%, LDL-C del 26%, i trigliceridi del 16%, la Lp(a) del 23%, le VLDL del 20% e il non-HDL-C del 28%; confermati però anche gli effetti avversi riportati negli studi di fase III (88-89). Per queste

ragioni Mipomersen, sebbene sia approvato dalla FDA, non è approvato dall'EMA e dall'AIFA (Tab. 2).

**Inibitori di CETP**

La CETP facilita lo scambio di trigliceridi ed esteri del colesterolo tra HDL e lipoproteine contenenti apoB (90). Questo trasferimento bidirezionale lipidico è fondamentale nell'uomo per avviare gli esteri del colesterolo ai cosiddetti siti catabolici e avviene attraverso due modalità principali: nella prima, CETP funge da "navetta" per i lipidi, scontrandosi con le lipoproteine e determinando quindi lo scambio di trigliceridi e colesterolo esterificato nel contesto del complesso formatosi tra CETP e le diverse lipoproteine; nella seconda modalità, invece lo scambio tra molecole lipidiche avviene mediante la formazione di un ponte tra CETP, HDL, e lipoproteine contenenti apoB. Grazie all'azione di CETP, le lipoproteine contenenti apoB vengono arricchite in colesterolo esterificato e successivamente captate dagli epatociti mediante LDL-R, portando quindi alla cosiddetta via indiretta del trasporto inverso del colesterolo (90). Tanto più alta è l'attività della proteina tanto più bassa dovrebbe essere la concentrazione del colesterolo HDL e viceversa, e a sostegno di questa osservazione, studi genetici e di randomizzazione Mendeliana hanno mostrato che varianti polimorfiche inattivanti il gene CETP sono associate ad aumentati livelli di HDL-C e determinano minor rischio di sviluppare ASCVD (91). Tuttavia, gli studi clinici randomizzati e controllati con CETP-inibitori hanno dimostrato che l'inibizione farmacologica di CETP non offre un beneficio cardiovascolare tale da supportarne l'impiego nella pratica clinica (92). Infatti, gli studi eseguiti sulle prime molecole disponibili (come torcetrapib) avevano confermato che i farmaci erano in grado di aumentare considerevolmente, fino al raddoppio, il livello di HDL-C, ma questo non si era tradotto nell'effetto clinico voluto, anzi nel più noto studio, l'ILLUMINATE, il risultato era stato del tutto negativo per un aumento del rischio di eventi cardiovascolari maggiori, nonostante un aumento del 75% di HDL-C ed una diminuzione del 25% di LDL-C (92). Altre due molecole (evacetrapina e dalcetrapib) si erano rilevate inefficaci; al contrario, si osservò che anacetrapib aggiunto alla terapia con statine riduceva il rischio di MACE ma solo modestamente; pertanto, lo sviluppo del farmaco fu interrotto (92). Molto si è discusso e si continua a discutere sul perché di tale risultato, attribuito o alla formazione di HDL



disfunzionali o ad un incremento della pressione arteriosa osservata negli studi. Attualmente, l'unico inibitore di CETP in fase di sviluppo clinico è l'obicetrapib (Fig. 1); di recente, in uno studio di fase II (ROSE-2), si è dimostrato che la molecola assunta per os alla dose di 10 mg, aggiunta a ezetimibe e statina ad alta intensità, riduceva i valori di LDL-C del 56%, il non-HDL del 44%, l'apoB del 30%, incrementava HDL-C del 165% (93), con un buon profilo di sicurezza per i pazienti, rinnovando l'interesse per questa classe di farmaci; numerosi sono gli studi di fase II e III in corso, alcuni dei quali includono anche l'*outcome* cardiovascolare (94).

### Nuovi farmaci inibitori di PCSK9

La PCSK9 è una proteina in grado di legare LDL-R, impedendone il riciclo sulla membrana cellulare degli epatociti e quindi l'assorbimento epatico di LDL-C. L'inibizione della sua attività permette una esposizione maggiore di LDL-R sulla superficie degli epatociti, con conseguente maggiore captazione e riduzione dei livelli circolanti di LDL-C (95). Ben noti sono gli inibitori di PCSK9 alirocumab ed evolocumab, anticorpi monoclonali umani diretto contro PCSK9, ed altrettanto nota è la loro efficacia con riduzione del 50-70% di LDL-C e del 15% di eventi cardiovascolari (96). Si somministrano per iniezione sottocutanea ogni 2 settimane e hanno un buon profilo di tollerabilità, con solo rari eventi avversi (i più frequentemente riportati sono prurito in sede d'iniezione e sintomi simil-influenzali) (96-97). Nuove strategie terapeutiche sono in corso di sperimentazione per inibire l'attività di PCSK9.

### Formulazione per os

NNC0385-0434 A è il primo inibitore orale di PCSK9, attualmente in sperimentazione di fase II in 255 pazienti con ASCVD (98). Questa nuova formulazione dovrebbe migliorare l'aderenza alla terapia rispetto ai monoclonali PCSK9 inibitori. Lo studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, ha valutato l'effetto del farmaco sulle concentrazioni di LDL-C a 12 settimane di trattamento. La formulazione per os di inibitore di PCSK9 rispetto al placebo ha ridotto significativamente i valori di LDL-C del 62%, in modo simile al gruppo trattato con evolocumab, e l'effetto avverso più frequente era rappresentato da disturbi gastrointestinali (98).

### ASO

AZD8233 (ION-863633) è un ASO sperimentale coniugato con una molecola di N-acetil-galattosamina, specificamente assorbito dal fegato, dove promuove la degradazione del mRNA di PCSK9 a livello nucleare. In uno studio di fase I, una singola iniezione sottocutanea del farmaco ha ridotto le concentrazioni di PCSK9 del 90% e quelle di LDL-C del 68% (99).

### Peptidi leganti

Questa classe di farmaci (adnectine e peptidi macrociclici) agisce legando PCSK9, in modo diverso rispetto agli anticorpi monoclonali, prevenendone l'interazione con LDL-R. Le adnectine sono piccole proteine inibitorie somministrate per via sottocutanea o endovenosa che legano PCSK9 con alta affinità. Studi preclinici e clinici di fase I hanno dimostrato risultati promettenti in termini di efficacia e buona tollerabilità (100). I peptidi macrociclici offrono un nuovo approccio con affinità e specificità paragonabili agli anticorpi monoclonali, con costo di produzione inferiore e modalità di somministrazione orale. Il peptide macrociclico MK-0616 in studi di fase I ha ridotto di oltre il 93% la concentrazione plasmatica di PCSK9, e studi di fase II hanno riportato una riduzione di LDL-C fino al 60% a 8 settimane (101).

### Editing genetico

L'approccio terapeutico d'avanguardia è rappresentato dall'*editing* genetico, caratterizzato dall'introduzione di mutazioni permanenti nel gene bersaglio (102). VERVE-101 è un farmaco per l'*editing* genetico, basato sul sistema di ingegneria genetica CRISPR/Cas9, realizzato per inattivare in modo permanente l'espressione del gene PCSK9. In corso il primo studio di fase I (HEART 1) che valuterà l'efficacia di VERVE-101, mediante infusione endovenosa, in pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote e ASCVD in terapia ipolipemizzante alla massima dose tollerata. I risultati preliminari mostrano una riduzione di LDL-C del 55%, con buona tollerabilità, almeno a breve termine (103).

### Vaccino

Una formulazione di vaccino anti-PCSK9 è stata progettata recentemente (104). La riduzione di LDL-C a 90 settimane è stata del 13% in soggetti sani valutati in uno studio di fase I (105).

## CONCLUSIONI

La riduzione dei livelli di LDL-C con terapia ipocolesterolemizzante è il principale approccio farmacologico nella prevenzione primaria e secondaria dell'ASCVD e, da quasi 40 anni, le statine sono raccomandate in tutto il mondo come farmaco di prima linea nella gestione dell'ipercolesterolemia. Tuttavia, poiché ancora molti pazienti presentano valori di LDL-C elevati rispetto al loro target, nell'ultimo decennio il panorama terapeutico di farmaci ipocolesterolemizzanti si è ampliato rapidamente e in modo sostanziale per affrontare il problema relativo al mancato raggiungimento del target di LDL-C e al bisogno di far fronte anche al rischio cardiovascolare residuo. Oggi, nella pratica clinica, ci troviamo ad affrontare un compito impegnativo e uno scenario al tempo stesso stimolante grazie alla presenza di diversi farmaci, efficaci nel ridurre i valori di LDL-C e prevenire gli eventi cardiovascolari, con meccanismi d'azione innovativi e in grado di agire su vie metaboliche nuove coinvolte nel metabolismo del colesterolo. Ampio spazio troveranno nuovi farmaci ipocolesterolemizzanti già approvati dalle agenzie regolatorie o in corso di approvazione come: l'acido bempedoico, molecola promettente, efficace, e sicura che agisce sulla riduzione della sintesi del colesterolo mediante meccanismo diverso da quello delle statine; i nuovi farmaci in grado di agire sulla sintesi di PCSK9, in forma di ASO o siRNA, che hanno dimostrato pari efficacia agli inibitori monoclonali evolocumab ed alirocumab attualmente disponibili, con il vantaggio di costi minori e modalità di somministrazione diversa; farmaci in grado di inibire sintesi ed attività MTP; farmaci inibitori della ANGPTL3 e della LPL, che influenzano il metabolismo e la composizione delle lipoproteine, apportando vantaggi nella gestione delle ipercolesterolemie anche in termini qualitativi oltre che quantitativi. L'esplorazione della frontiera dei vaccini per la riduzione di LDL-C aggiunge un'ulteriore modalità di gestione terapeutica delle ipercolesterolemie; rivoluzionaria poi la tecnologia dell'*editing* genetico mediante CRISPR/Cas9 con cui si potrà direttamente influenzare l'espressione dei geni coinvolti nel metabolismo di LDL-C, con somministrazione unica nell'arco della vita. È evidente quindi, che nel panorama in evoluzione relativo alla terapia ipocolesterolemizzante, le strategie innovative disponibili offrono la possibilità della personalizzazione della terapia considerando la

presenza di fattori di rischio concomitanti e forme specifiche di ipercolesterolemia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Di Cesare M, Perel P, Taylor S, et al. The Heart of the World. *Glob Heart*. 2024; 19:11.
2. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019; 140:e649-e650.
3. Zheng J, Wang J, Zhang Y, et al. The Global Burden of Diseases attributed to high low-density lipoprotein cholesterol from 1990 to 2019. *Front Public Health*. 2022; 10:891929.
4. Mattiuzzi C, Sanchis-Gomar F, Lippi G. Worldwide burden of LDL cholesterol: Implications in cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020; 30:241-244.
5. Mhaimed O, Burney ZA, Schott SL, Kohli P, Marvel FA, Martin SS. The importance of LDL-C lowering in atherosclerotic cardiovascular disease prevention: Lower for longer is better. *Am J Prev Cardiol*. 2024; 18:100649.
6. Yebo HG, Aschmann HE, Kaufmann M, Puhan MA. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. *Am Heart J*. 2019; 210:18-28.
7. Ma W, Pan Q, Pan D, Xu T, Zhu H, Li D. Efficacy and Safety of Lipid-Lowering Drugs of Different Intensity on Clinical Outcomes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2021; 12:713007.
8. Domanski MJ, Tian X, Wu CO, et al. Time Course of LDL Cholesterol Exposure and Cardiovascular Disease Event Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76:1507-1516.
9. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376:1670-1681.
10. Hsu HY, Lin CJ, Lee YS, Wu TH, Chien KL. Efficacy of more intensive lipid-lowering therapy on cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020; 20:334.

11. Wang N, Woodward M, Huffman MD, Rodgers A. Compounding Benefits of Cholesterol-Lowering Therapy for the Reduction of Major Cardiovascular Events: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2022; 15:e008552.
12. Pirillo A, Tokgözoğlu L, Catapano AL. European Lipid Guidelines and Cardiovascular Risk Estimation: Current Status and Future Challenges. *Curr Atheroscler Rep*. 2024; 26:133-137.
13. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021; 28:1279-1289.
14. Vrablik M, Seifert B, Parkhomenko A, et al. Lipid-lowering therapy use in primary and secondary care in Central and Eastern Europe: DA VINCI observational study. *Atherosclerosis*. 2021; 334:66-75.
15. Ray KK, Haq I, Bilitou A, et al. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. *Lancet Reg Health Eur*. 2023; 29:100624.
16. Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *Eur Heart J*. 2022; 43:830-833.
17. Krähenbühl S, Pavik-Mezzour I, von Eckardstein A. Unmet Needs in LDL-C Lowering: When Statins Won't Do! *Drugs*. 2016; 76:1175-1190.
18. Bytçi I, Penson PE, Mikhailidis DP, et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2022; 43:3213-3223.
19. Ruscica M, Ferri N, Banach M, Sirtori CR, Corsini A. Side effects of statins: from pathophysiology and epidemiology to diagnostic and therapeutic implications. *Cardiovasc Res*. 2023; 118:3288-3304.
20. Banach M, Surma S, Toth PP. endorsed by the International Lipid Expert Panel (ILEP). 2023: The year in cardiovascular disease - the year of new and prospective lipid lowering therapies. Can we render dyslipidemia a rare disease by 2024? *Arch Med Sci*. 2023; 19:1602-1615.
21. Makover ME, Surma S, Banach M, Toth PP. Eliminating atherosclerotic cardiovascular disease residual risk. *Eur Heart J*. 2023; 44:4731-4733.
22. Siniawski D, Masson G, Masson W, et al. Residual cardiovascular risk, use of standard care treatments, and achievement of treatment goals in patients with cardiovascular disease. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev*. 2023; 18:200198.
23. Reijnders E, van der Laarse A, Jukema JW, Cobbaert CM. High residual cardiovascular risk after lipid-lowering: prime time for Predictive, Preventive, Personalized, Participatory, and Psycho-cognitive medicine. *Front Cardiovasc Med*. 2023; 10:1264319.
24. Bilen O, Ballantyne CM. Bempedoic Acid (ETC-1002): an Investigational Inhibitor of ATP Citrate Lyase. *Curr Atheroscler Rep*. 2016; 18:61.
25. Ballantyne CM, Davidson MH, Macdougall DE, et al. Efficacy and safety of a novel dual modulator of adenosine triphosphate-citrate lyase and adenosine monophosphate-activated protein kinase in patients with hypercholesterolemia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62:1154-1162.
26. Velázquez AM, Bentanachs R, Sala-Vila A, et al. KHK, PNPLA3 and PPAR as Novel Targets for the Anti-Steatotic Action of Bempedoic Acid. *Biomedicines*. 2022; 10:1517.
27. Stroes ESG, Bays HE, Banach M, et al. Bempedoic acid lowers high-sensitivity C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol: Analysis of pooled data from four phase 3 clinical trials. *Atherosclerosis*. 2023; 373:1-9.
28. Ruscica M, Banach M, Sahebkar A, Corsini A, Sirtori CR. ETC-1002 (Bempedoic acid) for the management of hyperlipidemia: from preclinical studies to phase 3 trials. *Expert Opin Pharmacother*. 2019; 20:791-803.
29. Pradhan A, Bhandari M, Vishwakarma P, Singh A, Perone MA, Sethi R. Bempedoic Acid: An Emerging Therapy for Uncontrolled Low-Density Lipoprotein (LDL) Cholesterol. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023; 10:195.
30. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2019; 380:1022-1032.
31. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, et al. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *JAMA*; 323(3):282.
32. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis*. 2018; 277:195-203.

33. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8:e011662.
34. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med.* 2023; 388:1353-1364.
35. Dai L, Zuo Y, You Q, Zeng H, Cao S. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol.* 2021; 28:825-833.
36. Lin Y, Parco C, Karathanos A, et al. Clinical efficacy and safety outcomes of bempedoic acid for LDL-C lowering therapy in patients at high cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2022; 12:e048893.
37. Ballantyne CM, Banach M, Bays HE, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease and/or Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (from the CLEAR Harmony Open-Label Extension Study). *Am J Cardiol.* 2022; 174:1-11.
38. De Filippo O, D'Ascenzo F, Iannaccone M, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Cardiovasc Diabetol.* 2023; 22:324.
39. Cicero AFG, Pontremoli R, Fogacci F, Viazzi F, Borghi C. Effect of Bempedoic Acid on Serum Uric Acid and Related Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of the available Phase 2 and Phase 3 Clinical Studies. *Drug Saf.* 2020; 43:727-736.
40. Banach M, Duell PB, Gotto AM Jr, et al. Association of Bempedoic Acid Administration With Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients With Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol.* 2020; 5:1124-1135.
41. Shriver K. Bempedoic Acid: A Novel LDL Cholesterol-Lowering Agent. *Clin Diabetes.* 2020; 38:405-407.
42. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nilemdo> (ultimo accesso: 14 agosto 2024).
43. Zhang Y, Chen H, Hong L, et al. Inclisiran: a new generation of lipid-lowering siRNA therapeutic. *Front Pharmacol.* 2023; 14:1260921.
44. Kallend D, Stoekenbroek R, He Y, Smith PF, Wijngaard P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inclisiran, a small interfering RNA therapy, in patients with hepatic impairment. *J Clin Lipidol.* 2022; 16:208-219.
45. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, et al. Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 77:1182-1193.
46. Khan SA, Naz A, Qamar Masood M, Shah R. Meta-Analysis of Inclisiran for the Treatment of Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2020; 134:69-73.
47. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2020; 382:1507-1519.
48. Ray KK, Kallend D, Leiter LA, et al. Effect of inclisiran on lipids in primary prevention: the ORION-11 trial. *Eur Heart J.* 2022; 43:5047-5057.
49. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020; 382:1520-1530.
50. Brandts J, Ray KK. Clinical implications and outcomes of the ORION Phase III trials. *Future Cardiol.* 2021; 17:769-777.
51. Wołowiec Ł, Osiak J, Wołowiec A, et al. Inclisiran-Safety and Effectiveness of Small Interfering RNA in Inhibition of PCSK-9. *Pharmaceutics.* 2023; 15:323.
52. Ray KK, Troquay RPT, Visseren FLJ, et al. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023; 11:109-119.
53. Banerjee Y, Pantea Stoian A, Cicero AFG, et al. Inclisiran: a small interfering RNA strategy targeting PCSK9 to treat hypercholesterolemia. *Expert Opin Drug Saf.* 2022; 21:9-20.
54. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/leqvio> (ultimo accesso: 12 agosto 2024).
55. <https://www.aifa.gov.it/en/registri-farmaci-sottoposti-a-monitoraggio> (ultimo accesso: 12 agosto 2024).
56. Berriot-Varoqueaux N, Aggerbeck LP, Samson-Bouma M, Wetterau JR. The role of the microsomal triglyceride transfer protein in abetalipoproteinemia. *Annu Rev Nutr.* 2000; 20:663-697.
57. Rader DJ, Kastelein JJ. Lomitapide and mipomersen: two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 2014; 129:1022-1032.
58. Taubel J, Sumeray M, Lorch U, McLean A. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lomitapide in Japanese Subjects. *J Atheroscler Thromb.* 2016; 23:606-620.

59. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2013; 381:40-46.
60. D'Erasmo L, Gallo A, Cefalù AB, et al. Long-term efficacy of lipoprotein apheresis and lomitapide in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH): a cross-national retrospective survey. *Orphanet J Rare Dis*. 2021; 16:381.
61. Nohara A, Otsubo Y, Yanagi K, et al. Safety and Efficacy of Lomitapide in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH): Results from the AEGR-733-301 Long-Term Extension Study. *J Atheroscler Thromb*. 2019; 26:368-377.
62. D'Erasmo L, Cefalù AB, Noto D, et al. Efficacy of Lomitapide in the Treatment of Familial Homozygous Hypercholesterolemia: Results of a Real-World Clinical Experience in Italy. *Adv Ther*. 2017; 34:1200-1210.
63. Blom DJ, Gaudet D, Hegele RA, et al. A Case Series Assessing the Effects of Lomitapide on Carotid Intima-Media Thickness in Adult Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolaemia in a Real-World Setting. *Adv Ther*. 2022; 39:1857-1870.
64. Leipold R, Raal F, Ishak J, Hovingh K, Phillips H. The effect of lomitapide on cardiovascular outcome measures in homozygous familial hypercholesterolemia: A modelling analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017; 24:1843-1850.
65. Stefanutti C. Lomitapide-a Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor for Homozygous Familial Hypercholesterolemia [published correction appears in *Curr Atheroscler Rep*. 2020; 22:41.
66. Alonso R, Cuevas A, Mata P. Lomitapide: a review of its clinical use, efficacy, and tolerability. *Core Evid*. 2019; 14:19-30.
67. Tuteja S, Duffy D, Dunbar RL, et al. Pharmacokinetic interactions of the microsomal triglyceride transfer protein inhibitor, lomitapide, with drugs commonly used in the management of hypercholesterolemia. *Pharmacotherapy*. 2014; 34:227-239.
68. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lojuxta> (ultimo accesso: 12 agosto 2024).
69. <https://www.aifa.gov.it/en/registri-farmaci-sottoposti-a-monitoraggio> (ultimo accesso: 12 agosto 2024).
70. Surma S, Romańczyk M, Filipiak KJ. Angiotensin-like proteins inhibitors: New horizons in the treatment of atherogenic dyslipidemia and familial hypercholesterolemia. *Cardiol J*. 2023; 30:131-142.
71. Kosmas CE, Bousvarou MD, Surlas A, et al. Angiotensin-Like Protein 3 (ANGPTL3) Inhibitors in the Management of Refractory Hypercholesterolemia. *Clin Pharmacol*. 2022; 14:49-59.
72. Kersten S. ANGPTL3 as therapeutic target. *Curr Opin Lipidol*. 2021; 32:335-341.
73. Su X, Peng DQ. New insights into ANGPTL3 in controlling lipoprotein metabolism and risk of cardiovascular diseases. *Lipids Health Dis*. 2018; 17:12.
74. Gaudet D, Gipe DA, Porchy R, et al. ANGPTL3 Inhibition in Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2017; 377:296-297.
75. Rosenson RS, Burgess LJ, Ebenbichler CF, et al. Longer-Term Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients With Refractory Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol*. 2023; 8:1070-1076.
76. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020; 383:711-720.
77. Ahmad Z, Banerjee P, Hamon S, et al. Inhibition of Angiotensin-Like Protein 3 With a Monoclonal Antibody Reduces Triglycerides in Hypertriglyceridemia [published correction appears in *Circulation*. 2021; 143:e799.
78. Merćep I, Vujević A, Strikić D, Radman I, Pećin I, Reiner Ž. Present and Future of Dyslipidaemia Treatment-A Review. *J Clin Med*. 2023; 12:5839.
79. Graham MJ, Lee RG, Brandt TA, et al. Cardiovascular and Metabolic Effects of ANGPTL3 Antisense Oligonucleotides. *N Engl J Med*. 2017; 377:222-232.
80. Bergmark BA, Marston NA, Bramson CR, et al. Effect of Vupanorsen on Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Statin-Treated Patients With Elevated Cholesterol: TRANSLATE-TIMI 70. *Circulation*. 2022; 145:1377-1386.
81. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-ionis-announce-discontinuation-vupanorsen> (ultimo accesso: 9 agosto 2024).
82. Macchi C, Sirtori CR, Corsini A, Santos RD, Watts GF, Ruscica M. A new dawn for managing dyslipidemias: The era of rna-based therapies. *Pharmacol Res*. 2019; 150:104413.
83. Watts GF, Gaudet D, Altamirano D, et al. ARO-ANG3, an Investigational RNAi Therapeutic, Silences the Expression of ANGPTL3 and Decreases Atherogenic Lipopro-



- teins in Patients With Mixed Dyslipidemia: ARCHES-2 Study Results. *Circulation*. 2023; 148(Suppl 1).
84. Carugo S, Sirtori CR, Gelpi G, Corsini A, Tokgozoglu L, Ruscica M. Updates in Small Interfering RNA for the Treatment of Dyslipidemias. *Curr Atheroscler Rep*. 2023; 25:805-817.
  85. Parham JS, Goldberg AC. Mipomersen and its use in familial hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2019; 20:127-131.
  86. Stein EA, Dufour R, Gagne C, et al. Apolipoprotein B synthesis inhibition with mipomersen in heterozygous familial hypercholesterolemia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess efficacy and safety as add-on therapy in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2012; 126:2283-2292.
  87. McGowan MP, Tardif JC, Ceska R, et al. Randomized, placebo-controlled trial of mipomersen in patients with severe hypercholesterolemia receiving maximally tolerated lipid-lowering therapy. *PLoS One*. 2012; 7:e49006.
  88. Fogacci F, Ferri N, Toth PP, Ruscica M, Corsini A, Cicero AFG. Efficacy and Safety of Mipomersen: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drugs*. 2019; 79:751-766.
  89. Gareri C, Polimeni A, Giordano S, Tammè L, Curcio A, Indolfi C. Antisense Oligonucleotides and Small Interfering RNA for the Treatment of Dyslipidemias. *J Clin Med*. 2022; 11:3884.
  90. Shrestha S, Wu BJ, Guiney L, Barter PJ, Rye KA. Cholesteryl ester transfer protein and its inhibitors. *J Lipid Res*. 2018; 59:772-783.
  91. Schmidt AF, Hunt NB, Gordillo-Marañón M, et al. Cholesteryl ester transfer protein (CETP) as a drug target for cardiovascular disease. *Nat Commun*. 2021; 12:5640.
  92. Tall AR, Rader DJ. Trials and Tribulations of CETP Inhibitors. *Circ Res*. 2018; 122:106-112.
  93. Ballantyne CM, Ditmarsch M, Kastelein JJ, et al. Obicetrapib plus ezetimibe as an adjunct to high-intensity statin therapy: A randomized phase 2 trial. *J Clin Lipidol*. 2023; 17:491-503.
  94. Kastelein JJP, Hsieh A, Dicklin MR, Ditmarsch M, Davidson MH. Obicetrapib: Reversing the Tide of CETP Inhibitor Disappointments. *Curr Atheroscler Rep*. 2024; 26:35-44.
  95. Basiak M, Hachula M, Kosowski M, Okopien B. Effect of PCSK9 Inhibitors on Hemostasis in Patients with Isolated Hypercholesterolemia. *J Clin Med*. 2022; 11:2542.
  96. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017; 376:1713-1722.
  97. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 379:2097-2107.
  98. Koren MJ, Descamps O, Hata Y, et al. PCSK9 inhibition with orally administered NNC0385-0434 in hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024; 12:174-183.
  99. Ma N, Fan L, Dong Y, et al. New PCSK9 inhibitor miR-552-3p reduces LDL-C via enhancing LDLR in high fat diet-fed mice. *Pharmacol Res*. 2021; 167:105562.
  100. Johns DG, Campeau LC, Banka P, et al. Orally Bioavailable Macrocyclic Peptide That Inhibits Binding of PCSK9 to the Low Density Lipoprotein Receptor. *Circulation*. 2023; 148:144-158.
  101. Ballantyne CM, Banka P, Mendez G, et al. Phase 2b Randomized Trial of the Oral PCSK9 Inhibitor MK-0616. *J Am Coll Cardiol*. 2023; 81:1553-1564.
  102. Lee RG, Mazzola AM, Braun MC, et al. Efficacy and Safety of an Investigational Single-Course CRISPR Base-Editing Therapy Targeting PCSK9 in Nonhuman Primate and Mouse Models. *Circulation*. 2023; 147:242-253.
  103. Horie T, Ono K. VERVE-101: a promising CRISPR-based gene editing therapy that reduces LDL-C and PCSK9 levels in HeFH patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2024; 10:89-90.
  104. Toth S, Pella D, Fedacko J. Vaccines Targeting PCSK9 for the Treatment of Hyperlipidemia. *Cardiol Ther*. 2020; 9:323-332.
  105. Zeitlinger M. EACPT Virtual Meeting 2021. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021; 77(Suppl 1):1-42.

# Alla scoperta del “Nuovo Mondo”: le insuline basali settimanali

## Exploring the “New World”: weekly basal insulins

Paolo Di Bartolo

UOC di Diabetologia, Dipartimento Medicine Specialistiche di Ravenna, Programma di Assistenza Diabetologica, AUSL della Romagna

DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia2403b>

### ABSTRACT

Insulin remains a necessary, effective, and safe therapeutic option today, especially in specific clinical conditions, even in type 2 diabetes. Our country is approaching a new era in the history of insulin. We are indeed close to the availability of the first weekly basal insulin formulations.

The AMD annals present a unique chance to evaluate the evolution of pharmacological therapies for diabetes in recent years. The AMD annals confirm that in 2023 still more than 32% of the population with type 2 diabetes in Italy was treated with insulin, and more than 97% of subjects were treated with basal insulin. The appropriate prescription of insulin is hindered by numerous obstacles, resulting in therapeutic inertia. Among these, the non-acceptance of daily injection therapy and the difficulty in adherence justify the rationale for developing weekly basal insulin. Among the weekly basal insulins in development, icodec and efsitora are the closest to being introduced into our clinical practice. The development of new biotechnological approaches has resulted in the development of insulins with a half-life of 8 and 17 days for icodec and efsitora, respectively. Icodec and efsitora, in the QWINT and ONWARDS phase 3 programs, have been shown to be effective in achieving primary and secondary efficacy endpoints. The two weekly basal insulins have shown that in the context of an oral basal regimen for people with type 2 diabetes, the risk of hypoglycemia is not different from that of daily basal insulins. In studies in type 1 diabetes and in people with type 2 diabetes on basal bolus insulin therapy, the risk of hypoglycemia was found to be higher for new weekly basal insulins than for daily basal insulins, bringing up the need for more research and possibly a different prescribing approach for basal weekly insulins in this population. The reduction in the number of injections results in

patients being more satisfied with the treatment, this could result in a significant improvement in quality of life and an increase in acceptance and adherence to prescribed treatment, and finally, it responds to the urgent need to counter therapeutic inertia in the care of people with diabetes.

### KEYWORDS

Innovation, type 2 diabetes, type 1 diabetes, insulins, pharmacologic approaches to diabetes, clinical inertia.

### SCENARIO

Se è vero che non tutte le persone con diabete di tipo 2 (DMT2) necessitano, o necessiteranno di un trattamento insulinico, un ottimale controllo glicemico può essere infatti ottenuto attraverso interventi sullo stile di vita, con una terapia medica nutrizionale e con un trattamento farmacologico del diabete orale od iniettivo non insulinico, è anche vero che in questa popolazione l'insulina rimane oggi una opzione terapeutica necessaria, efficace e sicura, particolarmente in specifiche condizioni cliniche (1).

La storia della terapia insulinica è probabilmente una delle storie più belle ed incredibili della medicina, una storia caratterizzata da una inarrestabile progressione nella innovazione, che oltre aver salvato la vita a decine di milioni di pazienti, si è tradotta non raramente in una evoluzione per tutta la scienza medica e spesso in una vera e propria rivoluzione nella qualità della vita delle persone con diabete (2).



Siamo oggi, anche nel nostro paese, prossimi ad un nuovo capitolo di questa storia a noi cara, siamo infatti vicini alla disponibilità delle prime formulazioni di insulina basale settimanale (3).

## LA TERAPIA INSULINICA NELLA NOSTRA PRATICA CLINICA ASSISTENZIALE ALLE PERSONE CON DIABETE DI TIPO 2

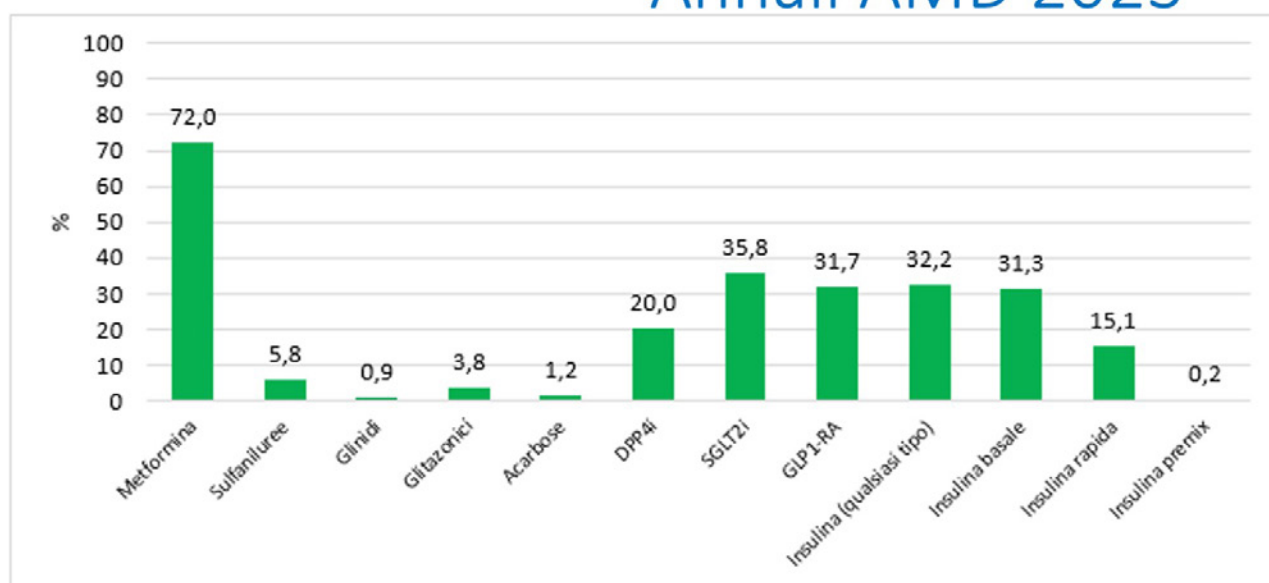
Per cercare di apprezzare al meglio quanto e come questa nuova opportunità terapeutica impatterà nella assistenza alle persone con diabete, vale la pena approfondire quale sia oggi il ruolo della insulina nella nostra attuale pratica clinica. Più specificatamente, al di là della scontata e irrinunciabile proposta di tale terapia alle persone con diabete di tipo 1 (DMT1), è opportuno soffermarsi, sull'impiego oggi nel nostro paese della terapia insulinica nelle persone con DMT2.

Gli annali AMD rappresentano una opportunità per valutare come le terapie farmacologiche del diabete si siano modificate negli ultimi anni (4). Appare evidente come l'appropriata ed auspicata esplosione delle terapie "innovative", inibitori dell'SGLT2 (SGLT2i) e agonisti del recettore del GLP1 (GLP1-RA), abbia coinvolto tutto il nostro

paese negli anni più recenti. Nel 2018 (5) gli annali AMD riportavano una prescrizione degli SGLT2i nel 4% delle persone con DMT2, i GLP1-RA nel 3.7% e la insulina risultava essere una scelta terapeutica nel 33% della popolazione. Nel 2020 (6) nonostante l'impatto della pandemia COVID, la quota di soggetti trattati con SGLT2i e GLP1-RA è passata al 16.3% e 15.7%, mentre la terapia insulinica è risultata essere adottata dal 34.6% dei pazienti. Se portiamo la nostra attenzione sulle scelte terapeutiche messe in atto dai diabetologi italiani nel 2023 (4) nel DMT2, apprezzeremo come gli SGLT2i siano passati al 35.8% (+219% rispetto al 2020), i GLP1-RA al 31,7% (+201% rispetto al 2020), mentre la terapia insulinica abbia resistito, accusando una lieve diminuzione passando al 32,3% (-6.4%). In altre parole, a fronte della esplosione di terapie che hanno dimostrato efficacia nella riduzione del rischio cardiovascolare, nella ottimizzazione del controllo glicemico, del peso e che quindi si ipotizzava potessero impattare sulla quota di soggetti con diabete di tipo 2 trattati con insulina, tale condizione non si è venuta ad evidenziare. Se si analizza, inoltre, come l'insulina sia stata proposta nel 2023 alle persone con DMT2 in Italia si apprezzerà come la insulina basale sia la scelta terapeutica presente nel 97% dei soggetti trattati con insulina (Fig. 1).

**Figura 1** ♦ Prescrizione dei farmaci per il diabete di tipo 2, fotografia dagli Annali AMD 2023, dati da 296 centri su 573.164 pazienti (4)

### Farmaci per il diabete (%)



Le informazioni ricavabili dall'analisi della nostra attuale pratica clinica ribadiscono, quindi, come la terapia insulinica, in particolare la terapia con insulina basale, abbia ancora oggi una posizione non marginale nell'algoritmo terapeutico nel DMT2.

### BARRIERE ALLA TERAPIA INSULINICA ED INERZIA TERAPEUTICA

Nel contesto della assistenza alle persone con diabete l'inerzia clinica si manifesta quando nonostante un paziente presenti il bisogno dell'inizio o della intensificazione della terapia, questo non avviene (7). Questo fenomeno, molto presente anche nella nostra pratica assistenziale (8), determina in una elevata proporzione di pazienti anni di controllo glicemico sub ottimale (9).

L'inerzia terapeutica è un fenomeno multifattoriale sostenuta da cause correlate a noi clinici, ai pazienti ed infine da fattori correlati al sistema assistenziale all'interno del quale noi operiamo quotidianamente (8).

La misura della inerzia terapeutica nella pratica assistenziale nel nostro paese viene valutata fin dal 2006 nel contesto degli annali AMD attraverso due indicatori di inerzia nella implementazione della terapia insulinica nelle persone con DMT2. Nel 2023 (4) la quota di pazienti che non avevano ancora ricevuto una prescrizione di terapia insulinica nonostante una HbA1c >9% era pari al 28%, mentre il 15% dei soggetti, nonostante una terapia insulinica in atto, manteneva una HbA1c >al 9%. Risulta, quindi, proprio nell'ambito della terapia insulinica nelle persone con DMT2 iper-espressa la inerzia clinica e ha senso perciò riflettere su quali siano le barriere alla implementazione di tale approccio terapeutico come abbiamo visto ancora essenziale.

Nel 2024 Galdon Sanz Pastor A et al. hanno, in una revisione narrativa, descritto le barriere all'avvio della terapia insulinica (Tab. 1) (1). Tali barriere sono prevalentemente correlate ai pazienti, sensazione di fallimento, stigma sociali, paura della ipoglicemia, paura dell'acquisire peso, rifiuto del metodo e della frequenza di somministrazione, timore di difficoltà nella aderenza alla terapia, ecc. In tale documento, inoltre, gli autori ci ricordano quali e quante siano, oltre alla presenza in alcuni pazienti con DMT2 di un fenotipo associato a carente secrezione insulinica, le più comuni motivazioni cliniche per l'avvio di una terapia insulinica (Tab. 2).

**Tabella 1** ◆ **Principali barriere all'avvio ed accettazione della terapia insulinica (1)**

Barriere correlate ai pazienti	Percezione di fallimento Difficoltà nella aderenza
Barriere correlate a determinanti sociali	Stigma sociale
Barriere correlate al trattamento	Ipoglicemia Incremento del peso Iniezione Necessità di titolare la dose
Barriere correlate ai clinici/professionisti della salute	Scarsa esperienza del team di cura Mancanza di esplicite linee guida

**Tabella 2** ◆ **Principali condizioni cliniche per l'avvio della terapia insulinica nel DMT2 (1)**

HbA1c alla diagnosi >10 %
Scompenso glicemico acuto
Crisi iperglicemiche: DKA, iperglicemia iperosmolare
Fallimento o intolleranza altre terapie orali o iniettive non insuliniche
Ospedalizzazioni
Trattamenti prolungati con steroidi
Comorbidità (CKD/dialisi, cirrosi)
Gravidanze o diabete in persone sottoposte a trapianto di organo
Fenotipi associati con carente riserva funzionale beta-cellulare

Nelle persone con DMT2, infine, è bene sottolineare come nelle condizioni descritte le linee guida SID-AMD (10) e quelle ADA-EASD (11) raccomandino l'avvio della terapia insulinica proprio con insulina basale.

### PERCHÉ UNA INSULINA BASALE SETTIMANALE

La disponibilità di una insulina basale settimanale come descritto da Julio Rosenstock e Stefano Del Prato (12) ha le potenzialità di dare una risposta alla difficoltà alla aderenza e alla persistenza alla terapia insulinica basale, oltre all'ovvio miglioramento della qualità della vita dei pazienti in terapia insulinica. Dobbiamo

pensare come una soluzione settimanale potrebbe facilitare, inoltre, l'accettazione di tale terapia da parte dei pazienti insulin naive, riducendone le resistenze e migliorandone la compliance, grazie ad una riduzione dell'85% della frequenza delle iniezioni. La disponibilità di una insulina basale settimanale andrebbe, ancora, ad allinearsi alle attuali terapie settimanali con agonisti del recettore GLP1 (13) che, come visto sopra, sono già pienamente adottate nel contesto dell'assistenza alle persone con DMT2 nella nostra attuale pratica clinica (4). Vi sono quindi ragionevoli possibilità affinché una terapia insulinica basale settimanale possa rappresentare, come descritto da Rosenstock e Del Prato, "a way of the future" (12).

### LE INSULINE BASALI SETTIMANALI

È opportuno ricordare come le pietre miliari della evoluzione della insulina basale siano la disponibilità della prima insulina protamina già nel 1936, alla quale è seguita l'insulina NPH (Neutral Protamin Hagedorn) nel 1946, per arrivare al 2000 alla glargine U100, nel 2005 alla insulina detemir ed infine nel 2015 alle insuline degludec e glargine U300 (14).

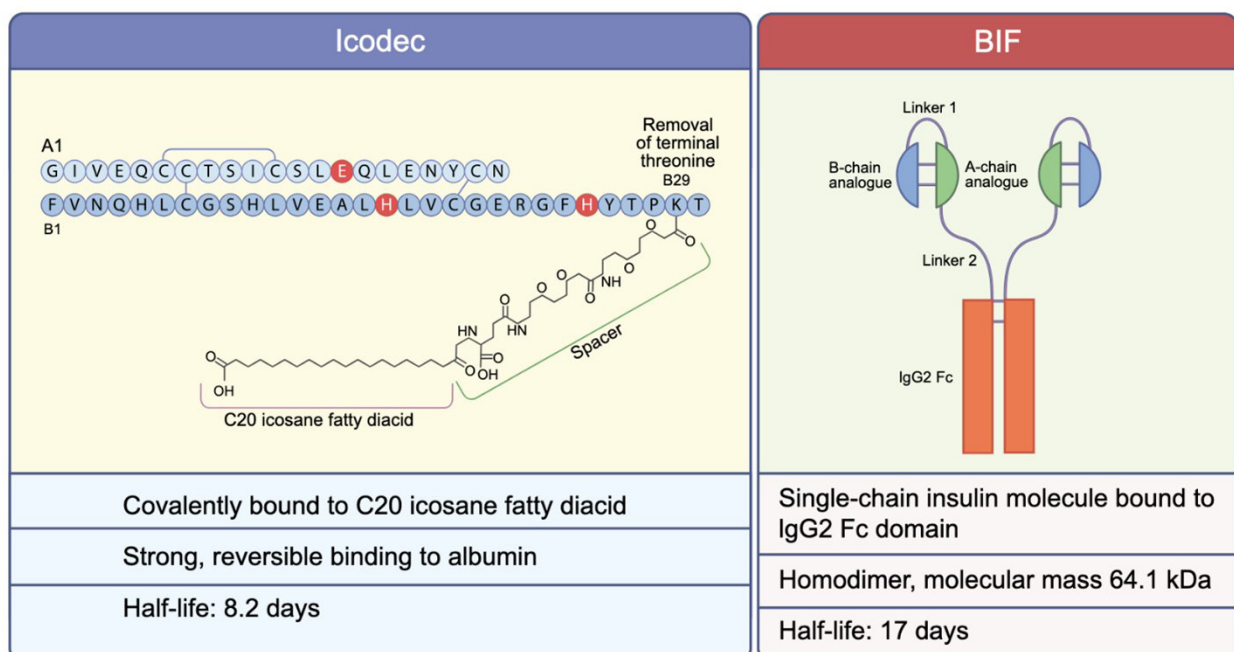
Oggi sono due le insuline basali settimanali che appaiono più prossime ad una loro applicazione in clinica, l'insulina icodec e l'insulina efsitora, BIF (12, 14).

L'insulina efsitora alfa o BIF (Basal Insulin Fc) è un nuovo analogo basale o, meglio, un agonista del recettore insulinico, sviluppato per una somministrazione settimanale nel trattamento dei soggetti con diabete di tipo 2 o di tipo 1 (15-16).

Efsitora è una proteina di fusione composta da un peptide biologicamente attivo, l'agonista del recettore dell'insulina umana e da un dominio del frammento cristallizzabile (Fc) dell'immunoglobulina G2 umana (IgG2) (Fig. 2). Questa si presenta in forma omodimerica; ogni monomero dell'omodimero è costituito da un analogo a catena singola di insulina, con la catena B collegata alla catena A da un breve linker di sette amminoacidi (Linker 1) ed un linker più lungo (Linker 2) che collega la catena A dell'insulina al dominio Fc dell'IgG2. Questa struttura conferisce a BIF un peso molecolare di 4.1 kDa.

A livello della catena di insulina sono state effettuate 9 sostituzioni amminoacidiche rispetto all'insulina umana per conferire stabilità chimica e fisica all'omodimero e per caratterizzarla dal punto di vista di affinità al recettore.

**Figura 2** ♦ Molecole e farmacocinetica di icodec e BIF (efsitora) (15)



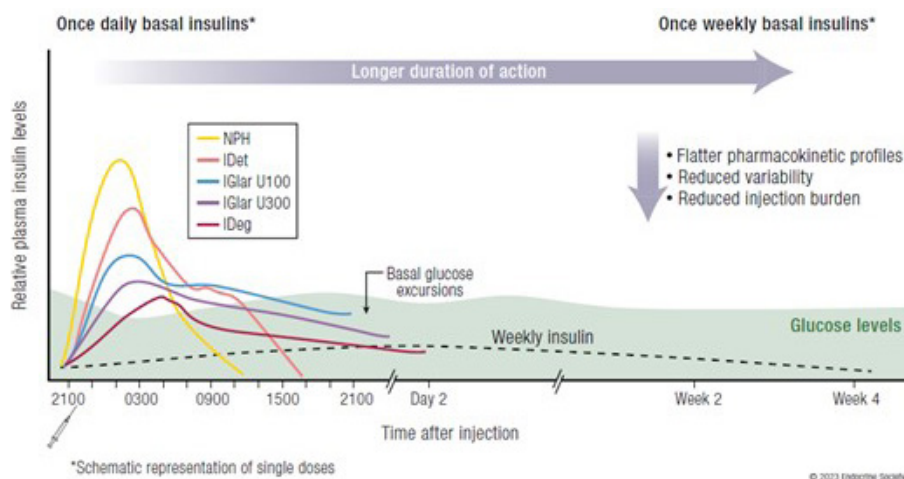
I dati in vitro hanno mostrato una ridotta affinità di legame con il recettore insulinico rispetto all'insulina umana (circa due ordini di fattore meno rispetto a quest'ultima) ma con pieno agonismo mantenendo pertanto proprietà funzionali simili all'insulina umana nativa. BIF è risultata altamente selettiva rispetto al recettore dell'IGF-1 con un legame marcatamente ridotto rispetto all'insulina umana rendendone difficile la misurazione e giustificando la ridotta mitogenicità della molecola.

La presenza del frammento Fc dell'immunoglobulina IgG2 e la ridotta affinità con il recettore insulinico (l'internalizzazione della molecola dopo il legame è la via principale di clearance) conferiscono alla molecola una emivita prolungata, 17 giorni, ed una ridotta risposta immunitaria.

Icodec è un analogo dell'insulina basale settimanale, la cui struttura è stata sviluppata attraverso la tecnologia di acilazione delle molecole proteiche di grosse dimensioni (Fig. 2) (16). Le modifiche strutturali chiave, che sono state apportate nell'insulina icodec, rispetto alla struttura originaria dell'insulina umana, riguardano: tre sostituzioni di amminoacidi che impediscono la degradazione enzimatica e assicurano stabilità e solubilità; l'aggiunta di una catena laterale, contenente un di acido grasso a 20 atomi di carbonio (C20), che conferisce alla molecola un forte legame reversibile all'albumina plasmatica e una ridotta clearance mediata dal recettore a livello dei tessuti bersaglio. Grazie a tali modifiche, gli esameri dell'insulina icodec si dissociano a livello del sito di iniezione lentamente in monomeri e si legano all'albumina dopo

l'assorbimento nel circolo ematico, formando un deposito essenzialmente inattivo di icodec. Il rilascio, lento e continuo dei monomeri di icodec da questo deposito circolatorio legato all'albumina, porta a una durata d'azione prolungata del farmaco la cui emivita risulta essere 8 giorni. Differentemente da altri analoghi basali dell'insulina il cui graduale rilascio e il conseguente meccanismo di protrazione si basava similmente su un legame inattivo all'albumina, l'insulina icodec non esprime il deposito sottocutaneo, in quanto il legame all'albumina ed il deposito, che ne consegue, si realizzano esclusivamente a livello circolatorio. Studi preclinici mostrano che l'insulina icodec mantiene un legame selettivo con il recettore dell'insulina umana ed induce i suoi stessi effetti metabolici, con una minore affinità per il recettore IGF-1 e, di conseguenza, una minore attività mitogenica. Julio Rosenstock recentemente ha estesamente descritto le evoluzioni delle evidenze disponibili per l'insulina icodec e efsitora e, in tentativo di estrema schematizzazione, ha sottolineato come nel tempo, muovendoci dalla Insulina NPH, a glargine U100, a glargine U300, degludec ed infine alle insuline basali settimanali, il prolungamento della durata di azione sia stato possibile grazie ad un profilo sempre più "piatto" e ad una sempre maggiore riduzione nella variabilità della farmacocinetica che ovviamente sono esitati in una riduzione del "peso" della somministrazione, iniezione, dapprima nella flessibilità dell'orario ed infine nel numero delle somministrazioni (Fig. 3) (16).

**Figura 3** ♦ Rappresentazione schematica nelle modifiche della farmacocinetica delle insuline basali dalla insulina NPH alle insuline basali settimanali (16)



## EVIDENZE CLINICHE DELLA TERAPIA INSULINICA BASALE SETTIMANALE

Al di là delle attese e delle aspettative derivanti da una rivoluzionaria farmacocinetica delle insuline basali settimanali, i risultati derivanti dagli studi di registrazione sono quelli che meglio ci permetteranno di identificare il reale “place in therapy” per questo innovativo approccio alla terapia insulinica basale.

Gli studi di registrazione di fase 3 per insulina icodec, programma ONWARDS, e per efsitora programma QWINT, hanno a noi restituito informazioni che di seguito verranno descritte e che ci permettono di immaginare già quali nuovi scenari terapeutici potremo percorrere insieme ai nostri pazienti avviati a terapia insulinica basale settimanale (15-16).

### Insulina basale settimanale efsitora, BIF

Le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche di BIF sono state studiate in due studi di fase due su 106 individui, volontari sani e pazienti con diabete mellito di tipo 2, uno studio a dose singola e uno studio a dosi crescenti (17). In questi studi è stata documentata una bassa variabilità sia tra soggetti, sia tra giorni diversi nel profilo plasmatico di BIF a parità di dose, il raggiungimento dello steady state alla settimana 6 di trattamento, la presenza di un profilo plasmatico piatto durante tutto il periodo di osservazione indipendentemente dalla dose utilizzata, una farmacodinamica stabile con valori glicemici sovrapponibili ai controlli in glargine.

In questi studi i dati di sicurezza di BIF erano comparabili a quelli di glargine. In particolare, non ci sono state reazioni di immunogenicità, o reazioni gravi al sito di iniezione.

Insulina efsitora alfa è stata studiata nel programma di fase 3 QWINT, Once Weekly (QW) Insulin Therapy (18), che si compone di 5 studi multicentrici, randomizzati, controllati, in aperto, treat to target, della durata da 26 a 52 settimane, in individui adulti con diabete di tipo 1 e di tipo 2 disegnati per valutare l'efficacia e la sicurezza di efsitora rispetto ai comparatori attivi insulina glargine U100 o insulina degludec U100. Gli studi QWINT 1 e 2 sono stati condotti in soggetti con DMT2 insulin naive, i QWINT 3 e 4 in soggetti con DMT2 già in terapia con una basale mentre il QWINT 5 in adulti con diabete di tipo 1.

Al momento attuale sono stati pubblicati in esteso i risultati degli studi QWINT 2 e 5, presentati tra l'altro nel corso del recente 60° annual meeting EASD a Madrid.

Lo studio QWINT 2 (19) ha coinvolto oltre 900 pazienti con DMT2 insulin naive, trattati con farmaci orali, compresse le sulfaniluree, e i GLP1-RA. I soggetti arruolati sono stati randomizzati a ricevere BIF o insulina degludec U100. Alla settimana 52 la riduzione media della glicata era di -1,26% per BIF e -1,34% per degludec con una differenza tra trattamenti di 0,08% ( $p=0,262$ ) confermando la non inferiorità di BIF, con un dosaggio medio giornaliero equiparabile di circa 45-48 U/die (dose media settimanale di BIF=270U). nessuna differenza era presente per l'incremento di peso che era di circa 3,5 kg in entrambi i gruppi di trattamento. Il time in range con BIF era del 64,3% rispetto al 61,2% con degludec ( $P=NS$ ). Il tasso di combinato di ipoglicemie di livello 2 e 3 era di 0,58 e 0,45 eventi/paziente/anno rispettivamente con efsitora e degludec ma nessuna ipoglicemia grave è stata riportata con BIF rispetto ai 6 episodi riportati con degludec. Sovrapponibili anche gli eventi avversi seri e le reazioni al sito di iniezione.

Lo studio QWINT 5 (20) ha coinvolto circa 700 pazienti adulti con diabete di tipo 1 trattati per 52 settimane con BIF o insulina degludec. I pazienti trattati con BIF hanno mostrato una riduzione media di glicata di -0,51% rispetto a -0,56% con degludec (differenza 0,052,  $p=0,43$ ) mostrando anche in questo caso la non inferiorità di BIF rispetto al comparatore attivo. Tuttavia in questo studio BIF mostrava un'incidenza di ipoglicemia di livello 2 e 3 combinati maggiore rispetto a degludec (14,03 vs 11,59 eventi/paziente/anno;  $p=0,016$ ) confermando quanto già evidenziato nel tipo 1 nello studio analogo con insulina icodec. L'incidenza complessiva degli eventi avversi emergenti dal trattamento era simile tra i gruppi di trattamento.

Infine sono stati resi noti dallo sponsor anche i top line results di QWINT 1 e 3.

Lo studio QWINT 1 (21) ha coinvolto 796 adulti con DMT2 insulin naive randomizzati a ricevere BIF o insulina glargine. A 52 settimane lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario di non inferiorità nella riduzione della HbA1c per BIF rispetto a glargine; 1,31% con BIF rispetto a -1,27% con glargine. Nello studio, la sicurezza complessiva e la tollerabilità dell'insulina efsitora alfa erano simili a quelle glargine: i tassi stimati combinati di eventi ipoglicemici severi o clinicamente significativi (glicemia



<54 mg/dL) per paziente-anno erano rispettivamente di 0,50 per i partecipanti trattati con insulina efsitora alfa e 0,88 per i partecipanti trattati con insulina glargine.

Lo studio QWINT 3 (22) ha coinvolto circa 1000 pazienti già in trattamento con varie formulazioni di insulina basale, randomizzati a ricevere BIF o insulina degludec U100. Lo studio alla settimana 26 ha raggiunto il suo endpoint primario di non inferiorità in termini di riduzione della glicata con insulina efsitora alfa (-0,86%) rispetto a insulina degludec (-0,75%).

I partecipanti che assumevano insulina efsitora alfa trascorrevano il 62,8% del time in range (TIR) (80-140 mg/dL) e il 38,3% del time in tight range (TITR) (70-140 mg/dL) nelle settimane 22-26 rispetto al 61,3% del tempo in range e il 36,8% del tempo in range ristretto per l'insulina degludec. La sicurezza complessiva e la tollerabilità dell'insulina efsitora alfa erano simili a quelle della insulina degludec. I tassi stimati combinati di eventi ipoglicemici gravi o clinicamente significativi (glicemia <54 mg/dL) risultavano essere 0,84 per i partecipanti trattati con insulina efsitora alfa e 0,74 per i partecipanti trattati con insulina degludec.

Lo schema terapeutico adottato nel programma QWINT (18) prevedeva nei soggetti insulin naive, o una prima dose di 100 UI/settimana, seguita da una titolazione a schema fisso ogni 4 settimane a 150, 250 o 400 UI, QWINT 1, oppure una prima dose di 300 UI, tre volte la dose iniziale di 100 UI, la seconda settimana una dose da 100 UI e successivamente dalla terza settimana una titolazione basata sulla glicemia a digiuno con aumenti di 20 o 40 UI, QWINT 2. La iniziale "loading dose" facilitava il raggiungimento di una concentrazione "efficace" di efsitora più rapidamente. Negli studi in soggetti già in trattamento insulinico, QWINT 3, 4 e 5 (18), i partecipanti hanno ricevuto una prima dose di insulina efsitora che è stata calcolata moltiplicando per 7 la dose abituale di insulina basale giornaliera, ulteriormente moltiplicata per 3. Alla settimana successiva i partecipanti ricevevano una dose di efsitora uguale alla dose abituale di insulina basale moltiplicata per 7, e solo dalla terza settimana la dose di efsitora veniva infine titolata sulla base dei valori glicemici a digiuno, o su eventuali episodi ipoglicemici. Nell' studio QWINT 6, nei soggetti con DM1, la dose iniziale veniva eventualmente ulteriormente aggiustata sulla base della qualità del controllo glicemico alla baseline con aumenti del 10-20%, o 20-30% per glicemie a digiuno superiori a 140 mg/dL.

Negli studi QWINT 2, 3, 4 e 5, efsitora veniva somministrato attraverso un iniettore a penna con insulina U500/ml, che conteneva 1500 UI, con la capacità di somministrazione di una dose massima di insulina pari a 400 UI. Nello studio QWINT 1, efsitora veniva somministrato con un autoiniettore a penna in grado di somministrare 100, 150, 250 o 400 UI in 0.5 ml (18).

### **Insulina basale settimanale icodec**

Il programma di sviluppo clinico della insulina icodec, ONWARDS (A ONce-Weekly insulin Analogue exploring new options for Diabetes treatment) è un programma di studi clinici di fase 3a, progettato per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'insulina icodec in una vasta gamma di popolazioni di pazienti con diabete di tipo 2, ONWARDS 1-5 e di tipo 1, ONWARDS 6 (22). Esso consiste in 6 ampi studi e ha arruolato oltre 4000 soggetti, inclusi popolazioni di pazienti sia naive all'insulina, sia già trattati. Tutti gli studi sono randomizzati, controllati, a due braccia di trattamento, con controllo attivo e hanno previsto un approccio treat-to-target, in 2 diverse fasi: una fase di 2 settimane di screening, a cui faceva seguito il trattamento, la cui durata era variabile a seconda dello studio ed una fase di follow-up di 5 settimane. L'obiettivo primario di tutti gli studi ONWARDS è stata la riduzione della emoglobina alla fine dello studio, vs la baseline. Gli altri endpoint valutati nel programma di sviluppo clinico ONWARDS sono stati: superiorità nella variazione dell'emoglobina glicata; variazione alla fine dello studio vs il baseline della glicemia plasmatica a digiuno (FPG); PROs (patient reported outcomes), attraverso questionari come DTSQ e TRIM-D; proporzione del tempo trascorso nell'intervallo glicemico target; variazioni del peso corporeo; dose di insulina somministrata; tassi di ipoglicemie clinicamente significative e severe; percentuale di pazienti che hanno raggiunto il target di HbA1c <7% e i target combinati di HbA1c <7%, senza ipoglicemie clinicamente significative o gravi (23).

In tutti gli studi nei pazienti con diabete di tipo 2 naive all'insulina, ONWARD 1, 3 e 5, icodec ha dimostrato superiorità statisticamente significativa nella riduzione della HbA1c (16). Nell'ONWARD 1 (23) la HbA1c è passata da 8.5%, o 8.4% alla baseline, a 6.9% e 7.1% rispettivamente per icodec e glargine U100, con una differenza stimata fra i trattamenti (ETD) pari a -0.19. Con la conferma sia della non inferiorità, sia della superiorità di icodec

Vs glargine U100 per la variazione della HbA1c. Il time in range (TIR) alla settimana 52 è risultato significativamente superiore per icodec, 71%, rispetto a glargine U100, 66%. Questa differenza significativa veniva mantenuta anche nella estensione dello studio, 74-78 settimane. Un significativo miglioramento nello studio ONWARD 1 è stato dimostrato anche nel time above range, TAR, che è risultato essere 27% e 32% rispettivamente per icodec e glargine U100. Nello studio a 26 settimane ONWARD 3 (24), icodec è stata confrontata con degludec, confermando anche in questo scenario una superiorità staticamente significativa per le variazioni della HbA1c, con un ETD al termine dello studio di 0.2%. Sia nello studio ONWARD 1, sia nel 3, una superiorità a favore di icodec nella variazione della HbA1c si è evidenziata nonostante valori di glicemia a digiuno (FBG) non differenti nei due gruppi. Lo studio ONWARD 5 (25) ha confrontato l'efficacia di icodec titolata grazie ad una app per il suggerimento della dose, con una insulina basale giornaliera scelta fra glargine U100, glargine U300 o degludec dallo sperimentatore e titolata secondo la locale pratica clinica standard. Questo studio presenta elementi di real world evidence (16) e ha confermato la superiorità di icodec, titolata grazie alla app, rispetto ad insuline basali giornaliere con un ETD alla 52 settimana per la variazione della glicata, di 0.36% a favore di icodec ( $p < 0.009$ ). Complessivamente negli studi ONWARD 1, 3 e 5 le ipoglicemie di livello 2 ( $< 54$  mg/dl) si sono dimostrate non frequenti, meno di un episodio/anno. Negli studi ONWARD 3 e 5 non vi sono stati episodi di ipoglicemia severa, nello studio ONWARD 1 sono stati riportati un episodio di ipoglicemia severa nel gruppo icodec e 7 in glargine U100 (16). Nonostante ognuno dei tre studi abbia documentato una percentuale superiore di pazienti in grado di raggiungere una HbA1c  $< 7\%$  in assenza di episodi di ipoglicemia di livello 2 o 3, una tendenza ad una maggiore prevalenza di episodi di ipoglicemia, prevalentemente episodi di ipoglicemia di livello 2, senza episodi di ipoglicemia severa, è stata documentata con icodec, in particolare quando confrontata con degludec nei soggetti insuline naive (16). Interessante notare con nello studio ONWARD 5 (26, 16), dove la titolazione della dose avveniva grazie ad una app, una differenza negli episodi di ipoglicemia di livello 2 o 3 non risultasse evidente nei due gruppi, nonostante una proporzione maggiore di pazienti raggiungesse una

HbA1c  $< 7\%$  in assenza di ipoglicemia e nonostante una dose di insulina superiore nei soggetti trattati con icodec. Nello studio ONWARD 5 (26, 16) sono stati valutati, inoltre, alcuni outcome centrati sui pazienti attraverso questionari validati (PROs). La soddisfazione sul trattamento è risultato superiore per icodec titolata grazie ad una app dedicata, così come l'accettazione della terapia è risultata significativamente superiore in questa insulina basale settimanale rispetto alle attuali insuline basali giornaliere.

Il programma ONWARD ha testato nello studio ONWARD 2 (26) ed ONWARD 4 (27) l'efficacia e la sicurezza di icodec in soggetti già trattati con insulina, sola insulina basale nello studio ONWARD 2, e insulina in un regime basal bolus nell'ONWARD 4.

ONWARD 2 è uno studio a 26 settimane ove è stato confrontato, in pazienti con DMT2 in terapia insulinica basale in non adeguato controllo glicemico, icodec VS degludec (27). Al termine del periodo di osservazione icodec ha colto la significatività statistica sia nella non inferiorità, sia nella superiorità rispetto a degludec per le variazioni della HbA1c, ETD -0.22%.

Alla 26 settimana il numero di ipoglicemie, livello 2 e 3, erano numericamente, ma non statisticamente, superiori per icodec, nonostante una percentuale superiore di soggetti in cui la insulina basale settimanale avesse raggiunto il target della HbA1c  $< 7\%$  in assenza di ipoglicemia e il time below range (TBR) fosse non differente nei due trattamenti. Anche nello studio ONWARD 2 la soddisfazione sul trattamento, valutata attraverso questionario validato Diabetes, Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) ha dimostrato una maggiore soddisfazione dei soggetti quando trattati con icodec rispetto ad un'insulina basale giornaliera (27, 16).

Lo studio ONWARD 4 (28) ha paragonato l'efficacia di icodec vs glargine U100 nel contesto di un regime di terapia insulinica basal bolus in pazienti con diabete di tipo 2 in controllo glicemico non adeguato. In entrambi i gruppi la glicata si è portata da 8.3% a 7.1% con una significatività statistica per la non inferiorità di icodec ( $p < 0.0001$ ). La non inferiorità è stata confermata dalla assenza di differenze significative nel TIR e nel TAR fra icodec e glargine U100. Nello studio ONWARD 4 il rate di ipoglicemie di 1 livello si è dimostrato superiore per icodec rispetto a glargine U100. Il rate delle ipoglicemie di livello 2 e 3 non risultava differenti nei due gruppi, mentre gli episodi di

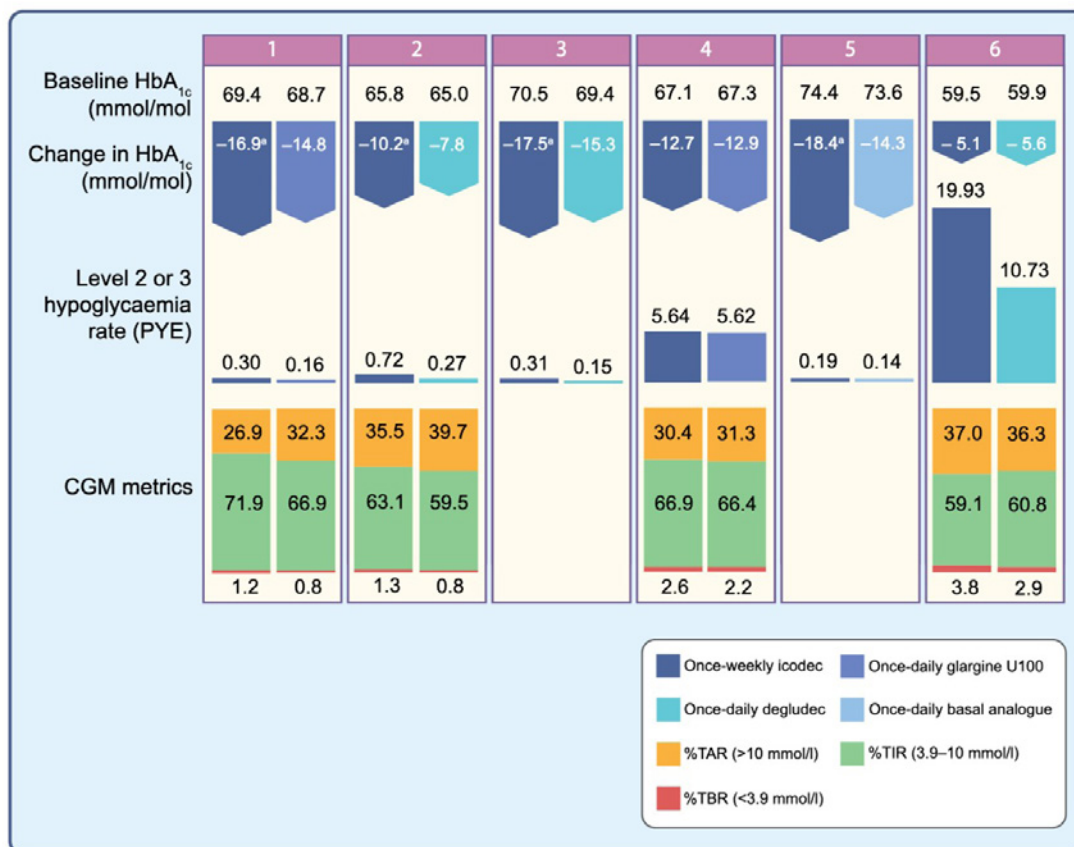


ipoglicemia severa sono risultati 7 nel gruppo icodec e 3 nel gruppo glargine U100. Anche nello studio ONWARD 4 il TBR non è risultato essere differente nei due gruppi di trattamento (28, 16).

Un'analisi post hoc delle metriche ottenute grazie al CGM negli studi ONWARD 2 e 4 (16, 28), ha confermato come in entrambi i trial il TIR, il TAR e la durata media delle ipoglicemie fossero non dissimili per icodec e la insulina basale giornaliera e come il TBR si mantenesse all'interno del target, <4%. Complessivamente il TBR è risultato non differente fra i trattamenti, il TBR <70 mg/dl è risultato superiore per icodec nell'ONWARD 2, mentre il TBR <54 mg/dl si è confermato non differente nelle due terapie. Come suggerito da Rosenstock nella sua più recente ed estesa revisione sulla efficacia delle insuline settimanali basali (16), questi dati sono rassicuranti perché confermano un non aumento del rischio di ipoglicemia adottando l'approccio alla identificazione della prima somministrazione e della progressiva titolazione nelle dosi, descritte nel corso del programma ONWARD.

Lo studio ONWARD 6 (29), 52 settimane con una fase principale di 26 settimane, ha valutato l'efficacia di icodec in una popolazione con diabete di tipo 1 vs degludec. L'ETD per L'HbA1c al termine dello studio era 0.05% significativo per la non inferiorità di icodec rispetto a degludec. Le variazioni della HbA1c e del FPG si sono rilevate inferiori per icodec rispetto alla insulina basale giornaliera,  $p < 0.021$  e  $p < 0.005$  rispettivamente. Alla 22-26 settimana il TIR ed il TAR si sono dimostrati simili nei due gruppi. I rate delle ipoglicemie livello 2 e 3 alla 26 settimana si sono evidenziate essere superiori per icodec vs degludec (19.93 vs 10.73 eventi/anno,  $p < 0.0001$ ). Queste differenze si sono mantenute alla estensione dello studio per ulteriori 26 settimane. I rate delle ipoglicemie notturne, delle ipoglicemie severe ed il TBR si sono dimostrati superiori per la insulina basale settimanale icodec. La valutazione del DTSQ non ha confermato nelle persone con DMT1 i risultati ottenuti nella popolazione con diabete di tipo 2. In figura 4 sono riportati i principali risultati dello studio ONWARDS.

**Figura 4** ◆ Principali risultati del programma di fase 3 ONWARD (15)



Negli studi in pazienti con diabete di tipo 2 naive all'insulina la dose iniziale è stata di 70 UI/settimana (16). Nei soggetti già in trattamento insulinico la dose iniziale è stata stimata moltiplicando per 7 la dose di basale giornaliera pre-trial con un ulteriore incremento del 50% come "loading dose". La titolazione progressiva della dose di icodec avveniva settimanalmente sulla base del FBG, target 80-130 mg/dl, con incrementi o decrementi di 20 UI. È interessante osservare la differenza nella

"loading dose" fra icodec ed efsitora, identica nei soggetti con DMT2 e DMT1; per efsitora 3 volte la dose settimanale stimata dalla moltiplicazione per 7 della dose giornaliera, per icodec 1.5 volte rispetto l'equivalente settimanale della dose giornaliera (Tab. 3) (16). Tale differente approccio nella dose iniziale trova una propria ragione nella differente emivita fra le due molecole e sarà uno degli aspetti più rilevanti da rivalutare in futuri studi.

**Tabella 3** ◆ Formulazione e schemi di trattamento di icodec ed efsitora, prima e successiva titolazione della dose, in soggetti naive, o già in terapia insulinica (16, 18)

INSULINE BASALI SETTIMANALI	PAZIENTI INSULINE NAIVE	PAZIENTI GIÀ IN TERAPIA INSULINICA
<b>Icodec</b>	Formulazione 700 UI/ml, penne da 1, 1.5 o 3 ml	Formulazione 700 UI/ml, penne da 1, 1.5 o 3 ml
	<p><b>Avvio</b> Prima dose 70 UI, corrispondenti a 10 UI di insulina basale giornaliera</p> <p><b>Titolazione</b> Sulla base del FBG + 20 UI, - 20 UI rispetto al target 80-130 mg/dl</p>	<p><b>DMT2</b> <b>Avvio</b> L'ultima dose di insulina basale giornaliera, es 20 UI, X 7=140 UI, alla quale sommare, solo per la prima somministrazione, una "loading dose" corrispondente al 50 % della dose totale di icodec (ES: 20 X 7 X 1.5=210 UI)</p> <p><b>Titolazione</b> Sulla base del FBG + 20 UI, - 20 UI rispetto al target, 80-130 mg/dl</p> <p><b>DMT1</b> <b>Avvio</b> Nei soggetti con DMT1 se HbA1c &gt;8 %, solo alla prima somministrazione aumentare del 100 % la dose stimata di icodec</p> <p><b>Titolazione</b> Sulla base del FBG +20 UI, -20 UI rispetto al target 80-130 mg/dl</p>
<b>Efsitora</b>	Formulazione: 100/150/250/400 UI in 0.5 ml autoiniettore, oppure 500/1000 UI/ml in penne da 3 ml	Formulazione 500/1000 UI/ml in penne da 3 ml
	<p><b>Schema 1 (dosi fisse)</b> <b>Avvio</b> Prima dose 100 UI</p> <p><b>Titolazione</b> Successivi aumenti, ogni 4 settimane, a dosi fisse, 150 UI, 250 UI, 400 UI, sulla base FBG o eventuale ipoglicemia, target 80-130 mg/dl</p> <p><b>Schema 2</b> <b>Avvio</b> Prima dose 300 UI (loading dose)</p> <p><b>Titolazione</b> Alla seconda settimana una dose di 100 UI. Dalla terza settimana +20/40 UI, -20/40 UI sulla base FBG o eventuale ipoglicemia, target 80-120 mg/dl</p>	<p><b>DMT2</b> <b>Avvio</b> L'ultima dose di insulina basale giornaliera, es 20 UI, X 7=140 UI, alla quale sommare, solo per la prima somministrazione, una "loading dose" corrispondente al 300 % della dose totale di icodec (ES: 20 X 7 X 3=420 UI).</p> <p><b>Titolazione</b> Alla seconda settimana una dose pari alla dose abituale di insulina basale giornaliera x 7. Dalla terza settimana aggiustamenti +20/40 UI, -20/40 UI sulla base FBG o eventuale ipoglicemia, target 80-120 mg/dl</p> <p><b>DMT1</b> <b>Avvio</b> Nei soggetti con DMT1 se FBG &gt;140 mg/dl, incremento della starting dose del 10-20/20-30%</p> <p><b>Titolazione</b> + 20/40 UI, - 20/40 UI sulla base FBG o eventuale ipoglicemia, target 80-120 mg/dl</p>

## CONCLUSIONI

I programmi QWINT e ONWARDS hanno dimostrato per efsitora e icodec efficacia nel conseguimento degli endpoint primari e secondari di efficacia (16). Le due insuline basali settimanali hanno confermato il profilo di sicurezza (16). Nel contesto di un regime terapeutico basal oral per le persone con diabete di tipo 2 (19, 21-22, 24- 27) il rischio di ipoglicemia non è risultato differente rispetto alle insuline basali giornaliere, questo nonostante una non inferiorità, o una superiorità nel portare i pazienti a target per la HbA1c sia stata dimostrata. Negli studi nella popolazione con diabete di tipo 1 e nelle persone con diabete di tipo 2 in terapia insulinica basal bolus, il rischio di ipoglicemia è risultato per le nuove insuline basali settimanali, superiore rispetto alle insuline basali giornaliere, portando alla nostra attenzione la necessità di un ulteriore approfondimento e di un differente approccio prescrittivo delle insuline basali settimanali in queste popolazioni, stima differente della dose iniziale, necessità di titolare icodec o efsitora non solo sulla base del FBG ma anche delle metriche del CGM, ecc. (16).

Negli studi nel DMT2 ove sono stati valutati i PROs (25, 27), i risultati riportati hanno dimostrato una significativa e maggiore preferenza dei pazienti per il trattamento settimanale con l'insulina basale settimanale, rispetto alle insuline basali giornaliere. Tale aspetto dimostra come una maggiore flessibilità e comodità, grazie alla somministrazione settimanale, abbia la potenzialità di migliorare il gradimento e l'accettazione della terapia insulinica, essa stessa caratterizzata da innumerevoli barriere e disagi per i pazienti (1). Grazie alla riduzione del numero di iniezioni, i pazienti risultano essere più soddisfatti del trattamento, questo potrebbe trascinare una percezione di semplificazione della terapia ed una migliore gestione della patologia. È verosimile che ciò potrà tradursi in un miglioramento importante della qualità di vita e in un incremento della accettazione, della aderenza al trattamento prescritto, dando infine una risposta alla impellente necessità di contrastare la inerzia terapeutica nella assistenza alle persone con diabete.

Gli scenari clinici di implementazione di icodec e efsitora paiono indicare come prime popolazioni alle quali andremo a proporre tali terapie, le persone con diabete di tipo 2 in terapia insulinica basal oral, o in terapia con una associazione insulina GLP1-RA.

In questa direzione siamo in attesa della pubblicazione dei primi studi del programma COMBINE, recentemente presentati al 60° meeting annuale EASD a Madrid, ove l'associazione icosema è stata testata in tre studi in soggetti con DMT2 vs icodec, vs semaglutide e vs terapia insulinica basal-bolus.

Quella che si prospetta è una svolta importante nell'approccio alla terapia insulinica basale. Avremo necessità di apprendere come gestire alcune situazioni che oggi ben gestiamo ma che potrebbero richiedere atteggiamenti differenti, il digiuno, l'esercizio fisico, le ospedalizzazioni, ecc. Dovremo prendere confidenza nel maneggiare somministrazioni di dosi di insulina che fino ad oggi non abbiamo mai somministrato in una unica iniezione. Dovremo capire se esistono giorni della settimana ove il rischio di ipoglicemia risulta essere superiore. Sarà necessario approfondire le differenze fra le due insuline basali settimanali, se esistono elementi per preferire l'una rispetto l'altra in determinate condizioni cliniche. Sarà fondamentale, inoltre, apprendere ove le insuline basali settimanali potrebbero non essere indicate, esempio nel caso di necessità di avvio di una terapia insulinica in ospedale, durante uno scompenso glicemico acuto, nel corso di una gravidanza, ecc.

Rimane infine aperta la riflessione sull'impatto delle insuline basali settimanali nelle persone con diabete di tipo 1 (16). È verosimile che approcci diversi alla titolazione della dose rispetto allo studio QWINT 5 (20) e ONWARD 6 (30) dovranno essere applicati. Sarà possibile che per alcuni pazienti con DMT1 questa soluzione potrà apparire meno praticabile e conveniente, soggetti con uno stile di vita erratico e con frequente necessità nella modifica della dose di insulina basale, pazienti con estrema insulino-sensibilità. Al contrario per altri soggetti con DMT1, questa opportunità potrebbe impattare significativamente, pazienti che spesso dimenticano od omettono la somministrazione della basale, pazienti ove una sola iniezione in più rappresenta un peso, viaggiatori per professione ecc.

Queste riflessioni opportune non devono frenare l'entusiasmo per questa nuova opportunità di cura per i nostri pazienti. Siamo all'inizio di una nuova era nella storia dell'insulina, una tappa ulteriore nella evoluzione della terapia insulinica che ancora oggi più che mai può essere descritta come "il miracolo della insulina". Noi clinici dobbiamo essere consapevoli del privilegio che abbiamo

avuto per essere stati spettatori, ed almeno in piccola parte attori, della meravigliosa storia della insulina, questa consapevolezza la dobbiamo condividere con i nostri pazienti affinché anche loro possano apprezzare da dove veniamo, dove ora siamo e quali incredibili nuove opportunità di cura si stanno prospettando (2).

## BIBLIOGRAFIA

- Galdón Sanz-Pastor A, Justel Enríquez A, Sánchez Bao A, Ampudia-Blasco FJ. Current barriers to initiating insulin therapy in individuals with type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Mar 14; 15:1366368. Doi: 10.3389/fendo.2024.1366368.
- Di Bartolo P, Eckel RH. Living with Insulin: The story of insulin from people with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Jun; 176:108857. Doi: 10.1016/j.diabres.2021.108857. Epub 2021 May 7.
- <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/awiqli> (ultimo accesso: 23 settembre 2024).
- Russo G, De Cosmo S, Di Bartolo P, Lucisano G, Manicardi V, Nicolucci A, Rocca A, Rossi MC, Di Cianni G, Candido R; AMD Annals Study Group. The quality of care in type 1 and type 2 diabetes - A 2023 update of the AMD Annals initiative. *Diabetes Res Clin Pract*. 2024 Jul; 213:111743. Doi: 10.1016/j.diabres.2024.111743.
- [https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2018/11/Annali\\_AMD-\\_2018-prot.pdf](https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2018/11/Annali_AMD-_2018-prot.pdf) (ultimo accesso: 23 settembre 2024).
- [https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2020/10/Annali-nuova-versione-2020\\_30k.pdf](https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2020/10/Annali-nuova-versione-2020_30k.pdf) (ultimo accesso: 23 settembre 2024).
- Okemah J, Peng J, Quiñones M. Addressing Clinical Inertia in Type 2 Diabetes Mellitus: A Review. *Adv Ther*. 2018 Nov; 35(11):1735-1745. Doi: 10.1007/s12325-018-0819-5. Epub 2018 Oct 29.
- Andreozzi F, Candido R, Corrao S, Fornengo R, Giancaterini A, Ponzani P, Ponziani MC, Tuccinardi F, Mannino D. Clinical inertia is the enemy of therapeutic success in the management of diabetes and its complications: a narrative literature review. *Diabetol Metab Syndr*. 2020 Jun 17; 12:52. Doi: 10.1186/s13098-020-00559-7.
- Khunti K, Seidu S. Therapeutic Inertia and the Legacy of Dysglycemia on the Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Diabetes Care* 2019 Mar; 42(3):349-351. Doi: 10.2337/dci18-0030.
- [https://www.siditalia.it/pdf/LG\\_379\\_diabete\\_ed2022\\_feb2023.pdf](https://www.siditalia.it/pdf/LG_379_diabete_ed2022_feb2023.pdf) (ultimo accesso: 23 settembre 2024).
- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022 Dec; 65(12):1925-1966. Doi: 10.1007/s00125-022-05787-2. Epub 2022 Sep 24.
- Rosenstock J, Del Prato S. Basal weekly insulins: the way of the future! *Metabolism*. 2022 Jan; 126:154924. Doi: 10.1016/j.metabol.2021.154924. Epub 2021 Oct 31.
- DiMarchi RD, Mayer JP. Icodec Advances the Prospect of Once-Weekly Insulin Injection. *J Med Chem*. 2021 Jul 8;64(13):8939-8941. Doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c00983. Epub 2021 Jun 16.
- Retnakaran R, Zinman B. The ongoing evolution of basal insulin therapy over 100 years and its promise for the future. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Jan; 24(Suppl 1):17-26. Doi: 10.1111/dom.14552. Epub 2021 Sep 28.
- Trevisan R, Conti M, Ciardullo S. Once-weekly insulins: a promising approach to reduce the treatment burden in people with diabetes. *Diabetologia*. 2024 Aug;67(8):1480-1492. Doi: 10.1007/s00125-024-06158-9. Epub 2024 Apr 29. PMID: 38679644; PMCID: PMC11343872.
- Rosenstock J, Juneja R, Beals JM, Moyers JS, Ilag L, McCrimmon RJ. The Basis for Weekly Insulin Therapy: Evolving Evidence With Insulin Icodec and Insulin Efsitora Alfa. *Endocr Rev*. 2024 May 7; 45(3):379-413. Doi: 10.1210/endrev/bnado37. Erratum in: *Endocr Rev*. 2024 May 7; 45(3):436. Doi: 10.1210/endrev/bnae012.
- Heise T, Chien J, Beals JM, Benson C, Klein O, Moyers JS, Haupt A, Pratt EJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the novel basal insulin Fc (insulin efsitora alfa), an insulin fusion protein in development for once-weekly dosing for the treatment of patients with diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Apr; 25(4):1080-1090.
- Bergenstal RM, Philis-Tsimikas A, Wysham C, Carr MC, Bue-Valleskey JM, Botros FT, Blevins T, Rosenstock J. Once-weekly insulin efsitora alfa: Design and rationale for the QWINT phase 3 clinical development programme. *Diabetes Obes Metab*. 2024 Aug; 26(8):3020-3030.
- Wysham C, Bajaj HS, Del Prato S, Franco DR, Kiyosue A, Dahl D, Zhou C, Carr MC, Case M, Firmino Gonçalves L; QWINT-2 Investigators. Insulin Efsitora versus Degludec in Type 2 Diabetes without Previous Insulin Treatment.

- N Engl J Med. 2024 Sep 10. Doi: 10.1056/NEJMoa2403953. Epub ahead of print.
20. Bergenstal RM, Weinstock RS, Mathieu C, Onishi Y, Vijayanagaram V, Katz ML, Carr MC, Chang AM. Once-weekly insulin efsitora alfa versus once-daily insulin degludec in adults with type 1 diabetes (QWINT-5): a phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2024 Sep 9;S0140-6736(24)01804-X. Doi: 10.1016/S0140-6736(24)01804-X. Epub ahead of print.
  21. In a first-of-its-kind fixed dose study, once weekly insulin efsitora alfa leads to A1C reduction similar to daily insulin. Press release. Eli Lilly and Company; September 5, 2024. <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/first-its-kind-fixed-dose-study-once-weekly-insulin-efsitora> (ultimo accesso: 5 settembre 2024).
  22. Philis-Tsimikas A, Bajaj HS, Begtrup K, et al. Rationale and design of the phase 3a development programme (ONWARDS 1-6 trials) investigating once-weekly insulin icodec in diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2023; 25(2):331-341.
  23. Rosenstock J, Bain SC, Gowda A, et al. Weekly icodec versus daily glargine U100 in type 2 diabetes without previous insulin. *N Engl J Med*. 2023; 389(4):297-308.
  24. Lingvay I, Asong M, Desouza C, et al. Once-weekly insulin icodec vs once-daily insulin degludec in adults with insulin-naive type 2 diabetes: the ONWARDS 3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2023; 330(3):228-237.
  25. Bajaj HS, Aberle J, Davies M, et al. Once-Weekly insulin icodec with dosing guide app versus once-daily basal insulin analogues in insulin-naive type 2 diabetes (ONWARDS 5): a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2023; 176(11):1476-1485.
  26. Philis-Tsimikas A, Asong M, Franek E, et al. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin degludec in individuals with basal insulin-treated type 2 diabetes (ONWARDS 2): a phase 3a, randomised, open label, multicentre, treat-to-target trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023; 11(6):414-425.
  27. Mathieu C, Asbjornsdottir B, Bajaj HS, et al. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin glargine U100 in individuals with basal-bolus insulin-treated type 2 diabetes (ONWARDS 4): a phase 3a, randomised, open-label, multicentre, treat-to-target, non-inferiority trial. *Lancet*. 2023; 401(10392):1929-1940.
  28. Bajaj H, Ásbjörnsdóttir B, Lehrskov LL, et al. Continuous glucose monitoring in insulin-experienced individuals with type 2 diabetes switched to once-weekly insulin icodec versus once-daily comparators in on wards 2 and 4: post-hoc analysis. *OP032. Diabetes Technol Ther*. 2023; 25:A-1-A-269.
  29. Russell-Jones D, Babazono T, Cailleateau R, et al. Once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin degludec as part of a basal-bolus regimen in individuals with type 1 diabetes (ONWARDS 6): a phase 3a, randomised, open-label, treat-to-target trial. *Lancet*. 2023; 402(10413):1636-1647.
  30. <https://www.clinicaltrialsarena.com/analyst-comment/easd-2024-combined-approach-better-diabetes-management/> (ultimo accesso: 21 settembre 2024).

a cura di Sebastiano Squatrito

## Sempre più in basso: l'evoluzione nel tempo dei target per il colesterolo LDL nel diabete

### *Lower and lower: the evolution of LDL-cholesterol targets for patients with diabetes*

Edoardo Mannucci

*Diabetologia e Malattie Metaboliche, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi; Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche "Mario Serio", Università di Firenze*

DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia2403c>

#### ABSTRACT

*The reduction of LDL cholesterol is associated with a reduction in cardiovascular morbidity and mortality, with no apparent threshold. The availability of new effective cholesterol-lowering drugs has induced Scientific Societies to recommend much lower targets for LDL cholesterol. Targets are differentiated on the basis of cardiovascular risk (the higher the risk, the lower the target). However, the determination of actual risk levels is problematic, particularly in the elderly. Clinical judgement is needed to adapt recommendations and identify proper targets in individual patients.*

#### KEYWORDS

*LDL cholesterol, cardiovascular risk, diabetes, statin, guidelines.*

#### "THE LOWER THE BETTER"

Siamo ormai tutti consapevoli che la terapia del diabete non può limitarsi al trattamento dell'iperglicemia, ma deve comprendere anche la gestione di molti fattori di rischio frequentemente associati al diabete. In particolare, il controllo accurato dell'ipertensione e dell'ipercolesterolemia e la sospensione del fumo hanno un impatto sul rischio di malattie cardiovascolari ancora maggiore della riduzione dell'iperglicemia e contribuiscono alla prevenzione dell'insorgenza e della progressione di complicanze microvascolari come la retinopatia e la nefropatia. Di conseguenza, al diabetologo non si chiede più soltanto di occuparsi della glicemia e di fare screening e stadiazione delle complicanze, ma anche di gestire attivamente, e se possibile in modo pro-attivo, questi fattori di rischio associati al diabete (1).

I livelli di colesterolo LDL, in particolare, hanno un'importanza centrale nella prevenzione delle malattie cardiovascolari. Esiste una mole sterminata di dati, derivanti da trial clinici randomizzati, che mostrano che la riduzione del colesterolo LDL attraverso un intervento farmacologico (con statine, ezetimibe, acido bempedoico e PCSK-9 inibitori)



determina una riduzione dell'incidenza di infarto del miocardio, ictus e mortalità cardiovascolare, tanto in prevenzione secondaria quanto in prevenzione primaria (2-3). I dati disponibili indicano che il rischio di malattia cardiovascolare è tanto maggiore quanto più elevato è il colesterolo LDL e che la riduzione di questo parametro si associa ad una proporzionale riduzione del rischio, senza apparente effetto soglia (4), anche nelle persone con diabete di tipo 2 (5). Da questa considerazione è nato il principio "the lower the better", cioè quanto più è basso, meglio è.

Se è sempre vantaggioso avere livelli più bassi di colesterolo LDL, si pone il problema di definire delle soglie di intervento, oltre le quali iniziare o potenziare la terapia farmacologica specifica. Nelle varie linee guida, si è pensato di formulare raccomandazioni differenziate sui target di colesterolo LDL sulla base del livello di rischio complessivo di malattie cardiovascolari. La *European Society of Cardiology* (ESC), ad esempio, distingue pazienti a rischio, basso, moderato, alto e molto alto, fornendo target diversi per ciascuna di queste categorie (Tab. 1). Analogamente, nelle sue raccomandazioni, la *American Diabetes Association* (ADA) stabilisce target differenziati per i pazienti con pregresse malattie cardiovascolari, per quelli ad alto rischio e per quelli a rischio basso-moderato (1).

Ciò che accomuna tutte le società scientifiche, comunque, è che nel corso del tempo hanno abbassato in maniera considerevole i target raccomandati per il colesterolo LDL. La Tabella 1 mette a confronto i target del 2011 (6) e quelli del 2023 (7) della ESC, mentre la Tabella 2 confronta i target 2011 (8) e 2024 (1) della ADA, che hanno avuto un'evoluzione simile. La proporzionalità tra colesterolo LDL e rischio cardiovascolare e la possibilità di ridurre la mortalità e morbilità cardiovascolari con l'intervento terapeutico, senza fenomeni di soglia, erano già note nel 2011 (4). La disponibilità di nuovi farmaci, combinabili con le statine ed utilizzabili anche nei pazienti intolleranti alle statine (9-11), ed in alcuni casi più efficaci anche delle statine più potenti ad alte dosi (10-11), consente oggi di raggiungere in sicurezza livelli di colesterolo LDL che, in altre epoche, sarebbero stati impensabili. È questo che, probabilmente, ha condotto gli estensori delle varie linee guida a proporre target sempre più ambiziosi. Occorre però verificare in modo critico quanto questa corsa a target sempre più bassi può essere realmente perseguita.

**Tabella 1** ◆ Target di colesterolo LDL (in mg/dl) raccomandati dalla *European Society of Cardiology*

2011 (5)			2023 (6)		
Rischio		Target	Rischio		Target
Molto alto	DM2 DM1 complicato	<70	Molto alto	Malattia CV/danno d'organo Rischio >20%	<55
Alto	DM1 + altri fattori rischio	<100	Alto	Rischio 10-20%	<70
Moderato	DM1	<115	Moderato	Rischio 5-10%	<100

DM2: diabete di tipo 2; DM1: diabete di tipo 1; CV: cardiovascolare

**Tabella 2** ◆ Target di colesterolo LDL (in mg/dl) raccomandati dalla *American Diabetes Association*

2011 (7)			2024 (1)		
Categoria di rischio		Target	Categoria di rischio		Target
			Molto alto	Malattia CV	<55
Alto	Malattia CV Fattori di rischio multipli	<70	Alto*	Uno o più fattori di rischio	<70
Moderato		<100	Moderato**		---

CV: cardiovascolare

\* Usare statina ad alta intensità

\*\* Iniziare statina a bassa intensità indipendentemente dal livello di colesterolo LDL



## LA RIFLESSIONE SUI TARGET: BENEFICI E RISCHI

Tutti i farmaci sono gravati da effetti collaterali e presentano, talora, reazioni avverse gravi. La prescrizione di un farmaco è pienamente legittima quando il rapporto benefici/rischi è favorevole, cioè quando i vantaggi superano decisamente gli svantaggi.

Prendendo l'insieme dei risultati dei trial di outcome cardiovascolare con i trattamenti che riducono il colesterolo LDL, l'entità del beneficio del trattamento risulta tanto maggiore quanto più alto è il rischio cardiovascolare di base; siccome il rischio correla con i livelli di colesterolo LDL, i pazienti con colesterolo LDL più elevato ricevono maggior beneficio dal trattamento (in termini di riduzione assoluta della mortalità e morbilità cardiovascolare) rispetto a quelli con colesterolo LDL più basso. D'altro canto, gli effetti collaterali del trattamento sono indipendenti dal livello iniziale di colesterolo LDL. Di conseguenza, quando trattiamo pazienti con colesterolo LDL molto elevato avremo sicuramente un rapporto benefici/rischi molto favorevole, ma i vantaggi si riducono con la diminuzione dei livelli iniziali di colesterolo LDL; quando si inizia un trattamento in un paziente con un colesterolo LDL relativamente basso, quindi, può accadere che il Number Needed to Harm (numero di pazienti da trattare per osservare un evento avverso clinicamente rilevante) superi il Number Needed to Treat (numero di pazienti da trattare per prevenire un evento), rendendo il rapporto beneficio/rischio sfavorevole (12).

Le linee guida tengono conto di questo fatto. L'ultima edizione delle linee guida ESC, ad esempio, prevede target di colesterolo LDL progressivamente più stringenti all'aumentare del rischio cardiovascolare: 100 mg/dl nei pazienti a rischio moderato, 70% nei pazienti a rischio elevato, 55% in quelli a rischio molto elevato (7). Analogamente, la ADA raccomanda di mantenere il colesterolo LDL entro 55 nei pazienti con malattia cardiovascolare nota e di restare entro 70 mg/dl in quelli a rischio elevato in prevenzione primaria (1). Per i pazienti a rischio meno elevato, se di età compresa tra 40 e 75 anni, viene comunque consigliata una statina a bassa intensità, indipendentemente dai livelli di colesterolo LDL, ma non si forniscono target terapeutici specifici (1). Questo approccio sembra, a prima vista, assolutamente razionale; restano però alcuni problemi nella definizione del rischio e del beneficio della terapia, particolarmente in alcune popolazioni specifiche.

## COME SI DEFINISCE IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE?

Assumendo che i rischi di eventi avversi siano sempre gli stessi in tutta la popolazione trattata, mentre il beneficio è tanto più grande quanto più alto è il rischio cardiovascolare di base, le persone che hanno maggiori vantaggi dal trattamento sono quelle con il rischio cardiovascolare più elevato. Pur essendo correlato ai livelli di colesterolo LDL, il rischio cardiovascolare risente anche di molti altri fattori (ad esempio, età, fumo, pressione arteriosa, ecc.), che devono essere considerati nella decisione di prescrivere una terapia ipolipemizzante.

La American Diabetes Association (1) considera come categoria a rischio massimo (meritevole di un approccio più aggressivo) quella con malattia cardiovascolare nota, per la quale si raccomanda un target di colesterolo LDL di 55 mg/dl. In prevenzione primaria, nella fascia di età fra 40 e 75 anni, la ADA distingue tra pazienti a rischio più elevato, in cui somministrare una statina ad alta potenza e mantenere il colesterolo LDL entro 70 mg/dl, e quelli a rischio più basso, nei quali invece usare una statina a bassa intensità senza target specifici prefissati. È interessante notare che, in ossequio al principio "the lower the better", la ADA raccomanda una statina a tutte le persone con diabete tra 40 e 75 anni, pur effettuando una distinzione, in prevenzione primaria, tra soggetti a rischio più o meno elevato, che si riflette nella scelta della statina e nella definizione del target. Per stabilire il livello di rischio, la ADA suggerisce di considerare i fattori di rischio associati: sono soggetti a rischio elevato quelli con altri fattori di rischio oltre al diabete (ipertensione, fumo, ecc.). Questo modo di definire il rischio, attraverso il conteggio del numero di fattori di rischio, è effettivamente molto semplice, ma anche molto impreciso: fattori di rischio diverso hanno un impatto differente sul rischio cardiovascolare. Inoltre, molti fattori di rischio (ad esempio, la pressione arteriosa) sono in realtà parametri continui, che determinano un effetto continuo e non discreto sul rischio cardiovascolare – come, del resto, lo stesso colesterolo LDL.

La European Society of Cardiology (7) prevede anch'essa target di colesterolo LDL differenziati per pazienti con livelli di rischio diversi: 55 mg/dl per il rischio molto elevato, 70 mg/dl per il rischio elevato, 100 mg/dl per il rischio moderato. Il modo in cui si identificano le varie fasce di rischio, nelle ultime linee guida ESC, è però differente da quello proposto dalla ADA. La categoria a rischio elevato, oltre ai pazienti con malattia cardiovascolare nota, comprende anche quelli con danno d'organo (cioè, ad esempio, quelli con nefropatia diabetica rilevante o con complicanze microvascolari multiple), ed inoltre tutti quelli con rischio di eventi cardiovascolari maggiori calcolato a 10 anni superiore al 20%. Il rischio elevato invece corrisponde ad un rischio a 10 anni compreso tra il 10 e il 20%, ed il rischio moderato al 5-10%. Contrariamente a precedenti edizioni delle proprie linee guida sui pazienti diabetici (13), la ESC quindi – a meno che il paziente non abbia già malattia cardiovascolare nota o danno d'organo – raccomanda l'uso, per la definizione del rischio cardiovascolare, di apposite tabelle o equazioni di rischio. A questo riguardo, l'equazione consigliata per il diabete è la SCORE-2 Diabetes (14), appositamente sviluppata per le persone con diabete e validata su popolazioni europee, disponibile anche sotto forma di semplice App. I parametri necessari per determinare il rischio, con questa equazione, sono sesso, età, abitudine al fumo, data di diagnosi del diabete, pressione sistolica, colesterolo totale, colesterolo HDL, emoglobina glicata e filtrato glomerulare stimato, oltre alla regione di provenienza.

L'uso di equazioni di rischio, come proposto da ESC, comporta comunque una semplificazione della realtà: non tiene conto di tutti i possibili fattori di rischio (ad esempio, la familiarità per malattie cardiovascolari in età precoci), non quantifica alcuni fattori importanti (ad esempio, il fumo, per il quale è prevista solo una categoria si/no), non tiene conto della storia pregressa di esposizione ai fattori di rischio (anni di fumo attivo, data di diagnosi dell'ipertensione, ecc.). Inoltre, molti parametri (emoglobina glicata, pressione arteriosa, quadro lipidico, ecc.) vengono considerati al momento della valutazione, in maniera statica, mentre il rischio cardiovascolare reale risente anche dei livelli cui storicamente è stato esposto il paziente negli anni precedenti. Nonostante queste limitazioni, l'impiego delle equazioni come lo SCORE-2 consente di stimare il rischio cardiovascolare con una approssimazione molto migliore rispetto alla semplice assegnazione grossolana a categorie di rischio (basso, moderato, alto o molto alto) sulla base di pochi parametri per categorie. D'altro canto, l'uso delle equazioni, come attualmente proposto da ESC (6), è più complicato rispetto all'approccio semplificato della ADA (1) e potrebbe essere di più difficile applicazione nella normale pratica clinica diabetologica. Un'altra limitazione importante è rappresentata dall'età: lo SCORE-2 non è applicabile oltre i 70 anni di età. Considerando che l'età media dei pazienti con diabete di tipo 2 visitati nelle strutture diabetologiche italiane è, appunto, di 70 anni (15), circa la metà delle persone visitate dagli specialisti non può essere valutata con lo SCORE-2 per la stima del rischio cardiovascolare.

## L'IPERCOLESTEROLEMIA NEL PAZIENTE ANZIANO

Le persone anziane, particolarmente quelle oltre i 75 anni, pur rappresentando una frazione consistente dei pazienti con il diabete visitati dagli specialisti (14), sono generalmente poco rappresentate nei trial clinici, sia per le terapie del diabete propriamente dette che per quelle dei fattori di rischio associati, inclusa l'ipercolesterolemia. I dati relativi all'effetto dell'età quale eventuale fattore modulante l'efficacia dei trattamenti, quindi, vengono generalmente desunti da analisi per sottogruppi di età condotte in fasce relativamente più giovani. Nel caso delle statine, le analisi congiunte dei trial indicano che, almeno in prevenzione primaria, l'effetto protettivo nei confronti degli eventi cardiovascolari maggiori potrebbe ridursi progressivamente all'aumentare dell'età (15). Questa osservazione non sorprende: è possibile che, nell'età più avanzata, la possibilità di prevenire la comparsa di malattia cardiovascolare tenda di per sé a ridursi. Inoltre, l'efficacia della terapia ipocolesterolemizzante nella riduzione della morbilità cardiovascolare aumenta progressivamente all'aumentare della durata della terapia (16); quando si inizia un trattamento in un paziente molto anziano, con una aspettativa di vita e quindi con durata della terapia ridotta, i benefici ne risultano inevitabilmente limitati. A fronte di benefici verosimilmente meno ampi derivanti dal trattamento, è possibile che i pazienti anziani possano avere maggiori svantaggi dalla terapia. I dati derivanti dai trial clinici, seppur limitati per la scarsa rappresentazione delle fasce di età più avanzata, non mostrano un aumento significativo degli effetti collaterali nei pazienti più anziani

(17). Con l'aumento dell'età e delle comorbidità, e quindi delle terapie concomitanti, aumenta comunque il rischio di interazioni tra farmaci e la probabilità di ridotta aderenza al trattamento.

Tutte queste considerazioni giustificano un atteggiamento più cauto relativamente al trattamento dell'ipercolesterolemia nei pazienti più anziani. La American Diabetes Association, nelle sue raccomandazioni, suggerisce di proseguire comunque la terapia anche oltre i 75 anni nei pazienti che erano già in trattamento; nei pazienti non trattati, invece, le raccomandazioni ADA considerano "ragionevole" (*reasonable*) iniziare il trattamento, ma solo dopo una attenta valutazione di rischi e benefici - senza, cioè, le indicazioni stringenti e perentorie fornite per le fasce di età meno avanzata (1). Ragionevolmente, una analoga valutazione dei rischi e dei benefici è doverosa anche nei pazienti diabetici con comorbidità tali da condizionare l'aspettativa di vita, nei quali i benefici derivanti dalla riduzione del rischio cardiovascolare a lungo termine sarebbero comunque limitati. Al di là delle raccomandazioni delle linee guida, il buon senso del clinico è sempre un elemento importante per una corretta impostazione terapeutica.

## LINEE GUIDA E PRATICA CLINICA

È fisiologico che, in qualche singolo caso, un medico decida di deviare dalle indicazioni delle linee guida, per motivi specifici ben ponderati e documentati. Se però le deviazioni diventano frequenti e sistematiche, questo deve costituire un elemento di riflessione. Secondo i dati disponibili, per uno su cinque tra i pazienti diabetici visitati in strutture specialistiche non ci sono dati recenti sul quadro lipidico riportati in cartella; tra quelli di cui si conosce il colesterolo LDL, solo il 40% ha un valore inferiore a 70 mg/dl - ben al di sotto di quanto ci si dovrebbe attendere sulla base delle raccomandazioni delle linee guida (18). Dati provenienti dalla popolazione generale indicano che il problema del sottotrattamento dell'ipercolesterolemia non riguarda soltanto i pazienti diabetici: al contrario, è ancora più marcato tra i non diabetici, compresi persino quelli con malattia cardiovascolare nota (19). Le ragioni di questo scarso trattamento dell'ipercolesterolemia sono molteplici e non tutte imputabili ai medici: è verosimile, ad esempio, che abbiano un ruolo rilevante i pregiudizi ingiustificati del pubblico nei confronti della sicurezza dei farmaci ipocolesterolemizzanti, così come le limitazioni all'accesso e alla rimborsabilità di alcuni dei farmaci più recenti (16). Una maggior attenzione a questo fattore di rischio da parte dei medici, però, è doverosa.

La presenza di documenti societari che pongono obiettivi di colesterolo sempre più stringenti può essere un utile fattore di sensibilizzazione della classe medica sull'importanza di considerare attentamente e gestire in maniera adeguata il quadro lipidico, che ha un impatto notevole sulla prognosi a lungo termine delle persone con diabete. Spetta poi al medico applicare il proprio giudizio clinico, valutando caso per caso in maniera ragionata, per verificare in quale misura i target raccomandati sono applicabili nel singolo paziente.

## BIBLIOGRAFIA

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024; 47(Suppl 1):S179-S218.
2. Yebo HG, Aschmann HE, Kaufmann M, Puhan MA. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. *Am Heart J*. 2019; 210:18-28.
3. Ma W, Pan Q, Pan D, Xu T, Zhu H, Li D. Efficacy and Safety of Lipid-Lowering Drugs of Different Intensity on Clinical Outcomes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2021; 12:713007.
4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376:1670-1681.
5. Soroush N, Nekouei Shahraki M, Mohammadi Jouabadi S, et al. Statin therapy and cardiovascular protection in type 2 diabetes: The role of baseline LDL-Cholesterol levels. A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2024; 34:2021-2033.

5. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011; 32:1769-1818.
6. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023; 44:4043-4140.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care*. 2011; 34(Suppl 1): S11-S61.
8. Lin Y, Parco C, Karathanos A, et al. Clinical efficacy and safety outcomes of bempedoic acid for LDL-C lowering therapy in patients at high cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2022; 12:e048893.
9. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, et al. Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 77:1182-1193.
10. Shin KH, Choi HD. Primary and secondary prevention of stroke and cardiovascular events using evolocumab and alirocumab: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2024; 62:250-258.
11. Wang HF, Mao YC, Qi SF, et al. Benefits and Risks of Antihyperlipidemic Medication in Adults with Different Low-Density Lipoprotein Cholesterol Based on the Number Needed to Treat. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2024; 24:557-568.
12. 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.
13. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J*. 2023; 44:2544-2556.
14. Associazione Medici Diabetologi. Annali AMD 2023. Valutazione degli indicatori AMD della qualità dell'assistenza al diabete in Italia. [https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2024/06/Annali\\_2023-protetto.pdf](https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2024/06/Annali_2023-protetto.pdf).
15. Burger PM, Dorresteyn JAN, Koudstaal S, et al. Course of the effects of LDL-cholesterol reduction on cardiovascular risk over time: A meta-analysis of 60 randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2024; 396:118540.
16. Hsu HY, Lin CJ, Lee YS, Wu TH, Chien KL. Efficacy of more intensive lipid-lowering therapy on cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020; 20:334.
17. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials. *Lancet*. 2022; 400:832-845.
18. Berteotti M, Profili F, Nreu B, et al. LDL-cholesterol target levels achievement in high-risk patients: An (un)expected gender bias. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2024; 34:145-152.
19. Underberg J, Toth PP, Rodriguez F. LDL-C target attainment in secondary prevention of ASCVD in the United States: barriers, consequences of nonachievement, and strategies to reach goals. *Postgrad Med*. 2022; 134:752e62.

a cura di Lucia Frittitta

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania

## L'Associazione Europea per lo Studio dell'Obesità (EASO) propone un nuovo schema per la diagnosi, la stadiazione ed il trattamento dell'obesità nell'adulto

### *European Association for the Study of Obesity (EASO): a new framework for the diagnosis, staging and management of obesity in adults*

Luca Busetto<sup>1</sup>, Paolo Sbraccia<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina, Università di Padova; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata, Roma

DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia2403d>

#### ABSTRACT

*Obesity is defined as chronic disease process. However, current guidelines for obesity are not aligned sufficiently with those adopted for other chronic diseases. The diagnosis of obesity is based solely on BMI values, not reflecting the role of adipose tissue distribution and function in the severity of the disease. Indications for using the different therapeutic approaches now available for obesity management remain mostly based on anthropometric measurements, rather than on a complete clinical evaluation. This contrast with other chronic diseases, for which therapeutic targets are set, and the choice of the treatment is based on the probability of reaching the target, with adequate and prompt treatment intensification if needed. To stimulate the development of clinical guidelines for obesity more aligned with those already in place for other chronic diseases, the European Association for the Study of Obesity (EASO) conducted a consensus process to propose a new framework for the diagnosis, staging and management of obesity in adults.*

#### KEYWORDS

*Obesity, fat distribution, clinical guidelines.*

#### INTRODUZIONE

L'obesità è una malattia cronica a genesi multifattoriale caratterizzata da un eccessivo e/o anormale accumulo di grasso corporeo che pone a rischio la salute del paziente. L'obesità rappresenta inoltre un fattore causale per lo sviluppo di molte altre malattie (1-2).

Nonostante l'ampio consenso sul fatto che l'obesità sia una malattia cronica, le raccomandazioni che guidano la diagnosi ed il trattamento dell'obesità non sono ancora sufficientemente allineate agli standard che caratterizzano le linee



guida adottate per altre malattie croniche. In molti ambiti, la diagnosi di obesità è ancora basata esclusivamente sui livelli di Indice di Massa Corporea (BMI), senza considerare il ruolo della distribuzione del tessuto adiposo e la sua funzione nel determinare la severità della malattia (1-3). Una diagnosi di obesità basata solo su misure antropometriche non descrive l'impatto che l'eccessivo e/o anormale accumulo di grasso corporeo può avere sullo stato clinico, mentale e funzionale dell'individuo affetto da obesità (1). La stadiazione del livello di progressione della malattia, che può avere importanti ripercussioni sulle modalità di trattamento, non è frequentemente inclusa nella valutazione clinica (4). Conseguentemente, le raccomandazioni relative alla utilizzazione dei diversi strumenti terapeutici oggi disponibili per il trattamento dell'obesità rimangono sostanzialmente basate solo sulle misure antropometriche, piuttosto che su una più completa valutazione dello stato clinico del paziente (4). Questo atteggiamento è in netto contrasto con quanto avviene per altre malattie croniche, che prevedono l'individuazione di obiettivi terapeutici ben definiti e adattano la scelta delle modalità terapeutiche alla probabilità che esse offrono di raggiungere tali obiettivi, con un rapido processo di intensificazione dalla terapia se questi obiettivi non sono raggiunti. Le linee guida oggi disponibili per il trattamento dell'obesità descrivono sostanzialmente quali trattamenti possano essere usati delle diverse classi di BMI, ma non supportano i professionisti nella scelta del trattamento che può essere necessario in base alla severità clinica della malattia, che non dipende solo dal BMI (4). Lo schema corrente di trattamento dell'obesità può quindi promuovere una forma di inerzia terapeutica, favorendo la scelta del trattamento più conservativo, anche se meno efficace. L'inerzia terapeutica favorisce ovviamente la progressione della malattia e la conseguente insorgenza di complicanze (5). Una rivalutazione delle linee guida attuale di trattamento dell'obesità risulta particolarmente importunate all'inizio di una nuova era caratterizzata dalla crescente disponibilità di modalità di trattamento più efficaci.

## L'INIZIATIVA EASO

Con l'obiettivo di stimolare lo sviluppo e l'implementazione di linee guida per il trattamento dell'obesità più aderenti a quanto già in essere per altre malattie croniche, l'Associazione Europea per lo Studio dell'Obesità (EASO) ha avviato e condotto una iniziativa di consenso per la formulazione di un nuovo schema per la diagnosi, la stadiazione ed il trattamento dell'obesità nell'adulto (6).

La formulazione di nuove linee guida basate sull'evidenza, ma più aderenti al concetto di obesità come malattia cronica, è ostacolata dal fatto che una parte sostanziale dell'evidenza clinica prodotta negli ultimi anni deriva da trials clinici i cui criteri di inclusione sono sostanzialmente ancorati ad una definizione di obesità basata sostanzialmente solo su criteri antropometrici (BMI). In assenza quindi, almeno in parte, di evidenze tali da consentire l'uso delle metodologie tipiche per la formulazione delle linee guida (Grade), il gruppo direttivo formato da EASO per lo sviluppo di questo processo ha deciso di utilizzare il metodo Delphi modificato. Il metodo Delphi è una metodologia particolarmente efficace per raggiungere un consenso su un particolare problema nel caso non vi siano dati oggettivi sufficienti e il peso delle opinioni di esperti sia quindi rilevante (7). Il metodo Delphi modificato prevede che un gruppo di esperti si esprima votando in maniera ripetuta una lista predefinita di quesiti (8). Il gruppo direttivo identificato da EASO, e rappresentato dagli autori del commento recentemente pubblicato su *Nature Medicine* (6), ha quindi preparato una lista iniziale di affermazioni ed ha individuato un gruppo di esperti che ha espresso il proprio livello di consenso sulle suddette affermazioni. Gli esperti coinvolti sono stati selezionati sulla base della loro reputazione internazionale e sulla loro nota esperienza scientifica e/o clinica sul tema obesità. La maggioranza degli esperti apparteneva al campo della endocrinologia/nutrizione/medicina interna, ma il gruppo includeva anche chirurghi bariatrici, medici di medicina generale e un esperto in diritti dei pazienti. I dettagli della metodologia e dei risultati ottenuti durante i tre giri di votazione eseguiti sono riportati nel lavoro originale (6). Come esito del processo, gli autori del lavoro hanno deciso di approvare una lista finale di 28 affermazioni che riguardano la diagnosi, la stadiazione, le modalità di trattamento, gli obiettivi di trattamento e la scelta del livello iniziale di trattamento nel paziente adulto affetto da obesità (6). La lista delle affermazioni con il livello di consenso raggiunto è riportata in Tabella 1. Un diagramma del percorso diagnostico e terapeutico risultante da queste affermazioni è rappresentato nella Figura 1.

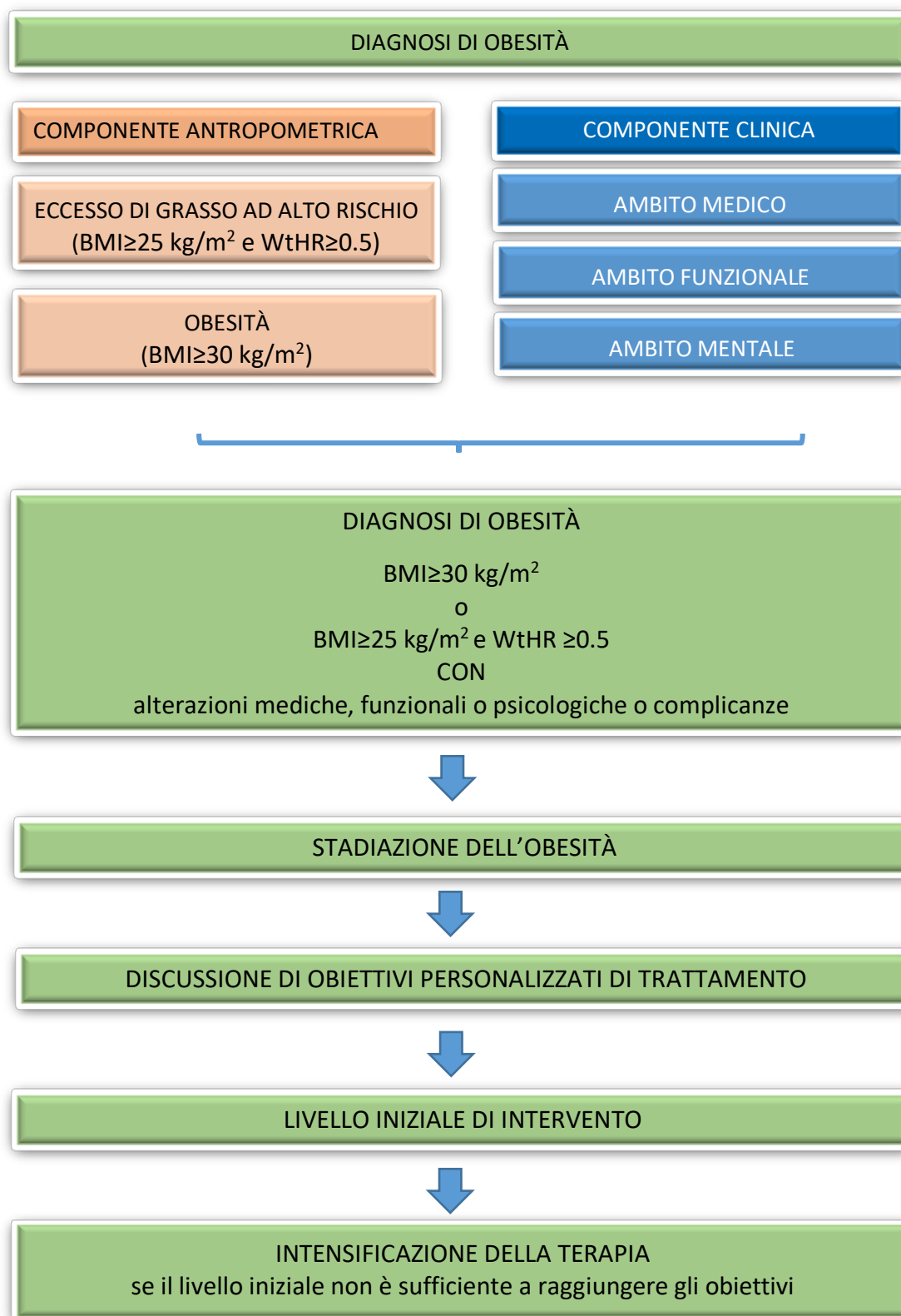
**Tabella 1** ♦ **Affermazioni per guidare la diagnosi, la stadiazione ed il trattamento dell'obesità. Mod. da (6)**

TEMATICA	N.	AFFERMAZIONE	% CONSENSUS
Diagnosi e stadiazione	1.	Basa la diagnosi di obesità sul riconoscimento di un eccessivo e/o anormale accumulo di grasso corporeo (componente antropometrica) e sull'analisi dei suoi effetti presenti o potenziali sullo stato di salute (componente clinica)	96%
	2.	Misura la circonferenza della vita in tutte le persone con BMI < 35 kg/m <sup>2</sup> , come marcatore di accumulo di grasso viscerale e di aumentato rischio cardio-metabolico	96%
	3.	Basa il riconoscimento nei pazienti adulti di etnia caucasica di un eccesso di grasso corporeo che conferisce un aumentato rischio di insorgenza di alterazioni mediche, mentali o funzionali o di complicanze sulla presenza di un BMI ≥ 25 kg/m <sup>2</sup> e di un rapporto vita/altezza ≥ 0.5	65%
	4.	Basa il riconoscimento di obesità nei pazienti adulti di etnia caucasica sulla presenza di un BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> e sia in assenza che in presenza di alterazioni mediche, mentali o funzionali o di complicanze	70%
	5.	Includi i pazienti adulti di etnia caucasica con BMI ≥ 25 kg/m <sup>2</sup> e rapporto vita/altezza ≥ 0.5 che presentino alterazioni mediche, mentali o funzionali o complicanze nella diagnosi di obesità	66%
	6.	Utilizza cut-offs di BMI specifici per il gruppo etnico	100%
	7.	Considera una determinazione della composizione corporea e dell'adiposità (% di grasso corporeo) con densitometria o, in alternativa, con analisi di impedenza bioelettrica quando il valore di BMI e l'esame obiettivo siano poco chiari dal punto di vista diagnostico	75%
	8.	Esegui una valutazione sistematica della condizione medica, funzionale e psicologica (salute mentale e disturbi del comportamento alimentare) in tutte le persone con obesità (componente clinica della diagnosi)	92%
	9.	Valuta sistematicamente la presenza di complicanze mediche e lo stato dei fattori di rischio metabolici mediante test diagnostici appropriati	96%
	10.	Misura lo stato funzionale della persona con l'intervista clinica, con questionari per la disabilità correlata all'obesità o con un test di esercizio	92%
	11.	Esegui una valutazione diagnostica per obesità sarcopenica (forza muscolare, performance, composizione corporea) in caso di sospetto clinico in presenza di fattori di rischio	87%
	12.	Assicurati che ogni persona con obesità abbia eseguito regolarmente le procedure di screening per le neoplasie associate all'obesità	91%
	13.	Valuta il paziente per la presenza di sintomi depressivi o disordini del comportamento alimentare. Considera l'uso di test psicometrici per lo screening dei disturbi del comportamento alimentare	87%
	14.	Stadia l'obesità come malattia cronica e recidivante, secondo la gravità delle sue complicanze mediche, mentali e funzionali.	96%
Pilastrini del trattamento	15.	Organizza un percorso di trattamento multi-disciplinare a lungo termine, considerando l'obesità come una patologia multi-fattoriale, cronica e recidivante	92%
	16.	Ricordati che i pilastri del trattamento dell'obesità nel paziente adulto sono le modificazioni comportamentali (comprendenti terapia nutrizionale, attività fisica, riduzione dello stress, miglioramento del sonno), la terapia psicologica, i farmaci per l'obesità e le procedure metaboliche/bariatriche (chirurgiche ed endoscopiche)	96%

(segue)

TEMATICA	N.	AFFERMAZIONE	% CONSENSUS
	17.	Raccomanda le modificazioni comportamentali appropriate in tutte le persone con obesità	83%
	18.	Prescrivi, in accordo con le indicazioni ufficiali, i farmaci per l'obesità, in aggiunta alle modificazioni comportamentali, in pazienti con BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> o con BMI $\geq$ 27 kg/m <sup>2</sup> e complicanze legate all'obesità. Considera l'uso dei farmaci per l'obesità nei pazienti adulti di etnia caucasica con BMI $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup> e rapporto vita/altezza $\geq$ 0.5 che presentino alterazioni mediche, mentali o funzionali o complicanze	83%
	19.	Considera le procedure metaboliche/bariatriche in pazienti con BMI $\geq$ 40 kg/m <sup>2</sup> , o con BMI $\geq$ 35 kg/m <sup>2</sup> e complicanze legate all'obesità, o con BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> e diabete di tipo 2 non controllato dalla terapia medica massimale	79%
	20.	Fornisci un percorso di follow-up multidisciplinare a lungo termine in tutti i pazienti trattati con chirurgia bariatrica	96%
	21.	Includi il trattamento delle complicanze legate all'obesità all'interno del piano di trattamento della persona con obesità. Considera la presenza dell'obesità e gli effetti che i trattamenti possono avere sul peso, la composizione corporea o lo stato metabolico nella scelta dei farmaci usati per il trattamento delle complicanze legate all'obesità o delle malattie non legate all'obesità concomitanti della persona con obesità. Prescrivi preferibilmente, quando possibile, farmaci non associati ad aumento di peso	100%
Obiettivi terapeutici	22.	Considera che il trattamento dell'obesità ha obiettivi che vanno molto al di là della sola perdita di peso e che includono la prevenzione, la risoluzione e il miglioramento delle complicanze legate all'obesità, una migliore qualità di vita, il benessere psichico ed il miglioramento del funzionamento fisico e sociale	100%
	23.	Definisci obiettivi personalizzati di trattamento per la persona adulta con obesità tenendo in conto: a. La prevenzione di un ulteriore aumento di peso e dell'insorgenza di complicanze dell'obesità. b. Il raggiungimento ed il mantenimento di una perdita di peso sufficiente a prevenire, risolvere o migliorare le complicanze dell'obesità e/o a migliorare la qualità di vita e/o il benessere psichico e/o il funzionamento fisico e sociale	96%
	24.	Definisci gli obiettivi di trattamento all'inizio del trattamento stesso, secondo la severità e lo stadio della malattia, tenendo presenti le possibili opzioni terapeutiche, i loro possibili effetti collaterali e rischi, le preferenze del paziente. Discuti con il paziente i fattori promotori dell'obesità e le possibili barriere al trattamento (psicologiche e mentali, meccaniche e funzionali, metaboliche, socio-economiche)	96%
	25.	Enfatizza l'importanza del calo di peso a lungo-termine, realistico e mantenuto, per ottenere una riduzione dei rischi per la salute. Includi la promozione del mantenimento del peso e la prevenzione del recupero di peso nel piano di trattamento. Essendo l'obesità una malattia cronica, aiuta la persona con obesità a comprendere che è necessario uno sforzo prolungato per mantenere un peso corporeo più sano nel lungo periodo	96%
Livello iniziale di intervento	26.	Proponi un livello iniziale di intervento appropriato (sole modificazioni comportamentali, terapia psicologica, farmaci per l'obesità, procedure metaboliche/bariatriche) basandoti sugli obiettivi individuali di trattamento, sulla severità della malattia e sui precedenti tentativi di trattamento, piuttosto che soltanto sui parametri antropometrici	96%
	27.	Discuti e concorda con il paziente il livello iniziale di intervento appropriato, tenendo in conto i tentativi precedenti di trattamento e dopo una attenta considerazione di tutte le opzioni terapeutiche disponibili	100%
	28.	Considera una intensificazione della terapia o aggiungi ulteriori modalità di terapia se il livello iniziale di intervento non è sufficiente a raggiungere gli obiettivi terapeutici individuali	96%

**Figura 1** ♦ Un nuovo schema per la diagnosi, la stadiazione ed il trattamento dell'obesità nell'adulto. Il diagramma di percorso diagnostico e terapeutico è basato sulle affermazioni riportate in Tabella 1. Mod da (6). WtHR: rapporto vita/altezza



## IL PROBLEMA DELLA DIAGNOSI ANTROPOMETRICA

La base di partenza del nuovo schema per la diagnosi, la stadiazione ed il trattamento dell'obesità nell'adulto proposto da EASO (6) è che la diagnosi di obesità non dovrebbe mai essere basata solo sulla presenza di un accumulo eccessivo o anormale di tessuto adiposo (componente antropometrica), ma dovrebbe sempre viceversa includere un'attenta valutazione delle conseguenze presenti e/o potenziali che questo accumulo può avere sullo stato di salute dell'individuo (componente clinica) (affermazione #1) (6). Questa affermazione di partenza ha ottenuto un livello di consenso molto alto (96%) ed è in linea con quanto suggerito da altre linee guida recenti sul trattamento dell'obesità (9-10). Inoltre, questa affermazione è perfettamente in linea con il concetto di obesità come malattia cronica progressiva, che può evolvere da uno stadio iniziale relativamente asintomatico fino a una condizione estremamente severa e disabilitante (11).

Molto più difficile è stato raggiungere l'accordo ed il consenso tra gli esperti nella fase di formulazione dei criteri per la definizione delle componenti antropometriche necessarie per la diagnosi di obesità (affermazioni #2-6). I punti di partenza per la formulazione di queste affermazioni sono stati il riconoscimento del fatto che il BMI da solo non rappresenta un criterio diagnostico sufficiente e che la distribuzione del tessuto adiposo ha un impatto sostanziale sullo stato di salute. Più specificamente, l'accumulo di tessuto adiposo in sede addominale è associato ad un aumento del rischio di sviluppare complicanze cardio-metaboliche ed è un forte determinante dello sviluppo di patologia più forte del BMI stesso, in particolare in quei pazienti che presentano livelli di BMI inferiori ai cut-offs standard per la diagnosi di obesità ( $30 \text{ kg/m}^2$ ) (3). Sebbene gli esperti abbiano sostanzialmente concordato sulla importanza di includere nel processo diagnostico una misura di adiposità addominale (viscerale), come la circonferenza della vita, nella valutazione antropometrica, è stato difficile raggiungere il consenso su quali cut-offs utilizzare e su come integrare le differenti misure tra loro. Le tre affermazioni direttamente collegate a questo problema (affermazioni #3-5) sono state infatti le affermazioni in cui, anche dopo ripetuti tentativi, non è stato possibile raggiungere un livello di consenso elevato (6). Il gruppo EASO promotore del processo ha deciso tuttavia di includere comunque queste tre affermazioni nella lista finale per due ragioni fondamentali. La prima, per rendere esplicito il concetto che l'adiposità addominale (viscerale) è un importante fattore di rischio per la perdita dello stato di salute, anche in individui con basso BMI e ancora liberi da manifestazioni cliniche (affermazione #3). La seconda, per includere i pazienti con BMI basso ( $\geq 25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$ ), ma aumentato accumulo di tessuto adiposo addominale e presenza di manifestazioni cliniche (disturbi medici, funzionali o mentali e/o complicazioni) nella definizione di obesità, così riducendo il rischio di sotto-trattamento che questo particolare gruppo di pazienti continua a rischiare utilizzando una definizione di obesità basata solamente sui cut-offs di BMI (affermazione #4). La scelta di introdurre nel processo diagnostico il rapporto vita-altezza, al posto della semplice circonferenza della vita, è legata alla sua apparente superiorità come marker di rischio cardio-metabolico (12) e alla sua minor dipendenza dal gruppo etnico di appartenenza (13). Ovviamente, criteri specifici per etnia devono essere usati per quanto riguarda il BMI (statement #6) (6).

## COMPOSIZIONE CORPOREA

Un punto molto discusso nello sviluppo del nuovo schema per la diagnosi, la stadiazione ed il trattamento dell'obesità nell'adulto è stata l'opportunità di inserire una determinazione della composizione corporea (mediante densitometria, analisi di impedenza bioelettrica o altre tecniche di imaging) nella valutazione standard dell'accumulo e della distribuzione del tessuto adiposo.

Va tuttavia ricordato che il BMI, benché da molto tempo criticato per la sua incapacità di discriminare tra massa magra e massa grassa, conserva un elevato livello di correlazione con il valore di massa magra (misurato con densitometria e aggiustato per altezza) ed un elevato livello di correlazione con altri fattori di rischio cardio-vascolare, per i quali la massa grassa non presenta valori di correlazione migliori. Infine anche le metodiche strumentali per la determinazione o la stima della massa grassa non sono scevre da errore e restano comunque più costose e meno



universalmente disponibili, soprattutto al di fuori dell'ambiente specialistico o in paesi/comunità con maggior grado di privazione socio-economica (14).

In conclusione, il documento EASO suggerisce una determinazione strumentale della composizione corporea solo quando il valore del BMI e l'esame obiettivo siano poco chiari dal punto di vista diagnostico, come per esempio nel paziente con sarcopenia (BMI basso con adiposità alta) o nel paziente molto muscolato o edematoso (BMI elevato con adiposità bassa o normale) (affermazione #7) (6).

## VALUTAZIONE CLINICA E STADIAZIONE

Un livello di consenso molto elevato tra gli esperti coinvolti (92%) ha ottenuto l'affermazione #8, che indica la necessità di eseguire in ogni persona con obesità una valutazione sistematica della condizione medica, funzionale e mentale (componente clinica della diagnosi) (6). Tale indicazione è peraltro in linea con quanto indicato dalle più recenti linee guida sul trattamento dell'obesità (9-10) e con una concezione dell'obesità come malattia cronica complessa che va ben al di là del semplice aspetto antropometrico. Una descrizione dettagliata delle metodologie applicabili a questa fase di valutazione clinica non è inclusa nel documento EASO, ma è comunque in parte delineata. Per la valutazione medica (affermazione #9) si fa riferimento ad altri documenti di indirizzo (4, 9, 15). Per la valutazione funzionale e psicologica possono essere usate una varietà di metodologie che spaziano da semplici test di screening, applicabili in un setting di cure primarie, fino a strumenti di valutazione più sofisticati, tipici di un livello di cura specialistico (affermazioni #10 e 13). Considerando l'emergente, ma poco considerato, problema dell'obesità nell'anziano, è stata inclusa una affermazione (affermazione #11) che ha enfatizzato l'importanza di eseguire nei pazienti a rischio una valutazione diagnostica specifica per la diagnosi di obesità sarcopenica (forza muscolare, performance fisica, composizione corporea), utilizzando l'algoritmo diagnostico per lo screening, la diagnosi e la stadiazione di questa particolare forma di obesità recentemente congiuntamente pubblicato da EASO ed European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) (16). Infine, considerando la stretta relazione tra obesità e molti tipi di neoplasia, si è deciso di inserire una affermazione (affermazione #12) che ricordi ai clinici la necessità di assicurarsi che ogni persona con obesità abbia eseguito regolarmente le procedure di screening per le neoplasie associate.

Metodi e schemi di stadiazione sono frequentemente utilizzati nel valutare e descrivere lo stato di salute ed il livello di progressione di malattia nel paziente affetto da malattie croniche, come per esempio in atto nell'insufficienza renale cronica, nello scompenso cardiaco, nella bronchite cronica ostruttiva o nel cancro. La stadiazione è utile nell'esprimere la severità della malattia in maniera semplice e rapida, ma standardizzata ed affidabile. Lo stadio di evoluzione della malattia ha importanti ripercussioni sulla prognosi e guida le modalità di intervento terapeutico. Nel documento EASO si sottolinea l'importanza di stadiare l'obesità come malattia cronica, secondo la severità delle sue manifestazioni cliniche (affermazione #14). Numerosi sistemi di stadiazione sono stati proposti per l'obesità. L'Edmonton Obesity Staging System (EOSS) (17) include gli ambiti medici, funzionali e mentali e, per esempio, è stato dimostrato avere una migliore correlazione con la mortalità rispetto al valore di BMI, dal quale è indipendente (18).

## METODICHE DI TRATTAMENTO ED INDICAZIONI

Esaminando le metodiche di trattamento utilizzabili nel management dell'obesità (affermazioni #15-21), il documento EASO rimane sostanzialmente in linea con quanto prescritto dalle linee guida più recenti (9-10). Le metodiche di modificazione comportamentale, che comprendo la terapia nutrizionale, l'attività fisica, la riduzione dello stress ed il miglioramento del sonno, rimangono la base fondamentale del trattamento, a cui è possibile aggiungere la terapia psicologica, i farmaci per il trattamento dell'obesità e le procedure metaboliche/bariatriche (chirurgiche ed endoscopiche). Per queste due ultime opzioni, il gruppo EASO promotore del processo ha discusso il fatto che le

linee guida attuali sono basate su prove cliniche che derivano da trials i cui criteri di inclusione sono principalmente basati su cut-offs antropometrici (BMI), piuttosto che su una valutazione più complessiva dello stato clinico del paziente. La chirurgia metabolica/bariatrica è suggerita in pazienti con  $BMI \geq 40$   $kg/m^2$ , o con  $BMI \geq 35$   $kg/m^2$  ed una complicazione associate all'obesità, o con  $BMI \geq 30$   $kg/m^2$  e diabete di tipo 2 mal controllato nonostante terapia medica ottimale (affermazione #19) (19-20). I farmaci per il trattamento dell'obesità possono essere prescritti, in aggiunta alle modificazioni comportamentali, in pazienti con  $BMI \geq 30$   $kg/m^2$  o con  $BMI \geq 27$   $kg/m^2$  ed una complicanza associata all'obesità (4, 9-10), come diretta conseguenza dei criteri di inclusione applicati in tutti i trials clinici randomizzati di fase 3. In pratica, una stretta applicazione di questi criteri basati sull'evidenza clinica preclude l'uso di farmaci per il trattamento dell'obesità in quei pazienti che hanno un quadro clinico avanzato della malattia obesità, ma valore di BMI basso. Per tale ragione, il gruppo EASO promotore del processo ha proposto (livello di consenso 79%) di poter considerare l'uso di farmaci per il trattamento dell'obesità anche in pazienti con  $BMI \geq 25$   $kg/m^2$  e rapporto vita/altezza  $>0.5$  se in presenza di disturbi medici, funzionali o mentali o complicazioni dell'obesità (affermazione #18). Questa affermazione può essere vista anche come un invito rivolto all'industria farmaceutica e alle autorità regolatorie per l'introduzione nei futuri i trials farmacologici di criteri di inclusione che siano più aderenti alla stadiazione dell'obesità come malattia cronica e meno basati esclusivamente sui cut-offs antropometrici (BMI).

## OBIETTIVI E LIVELLI DI TRATTAMENTO

È stato ottenuto un livello unanime di consenso tra gli esperti per l'affermazione che dichiara come il trattamento dell'obesità non possa essere solo limitato al calo di peso, ma debba comprendere con obiettivi iniziali il suo mantenimento nel lungo termine, la prevenzione/miglioramento/risoluzione delle complicanze legate all'obesità, una miglior qualità di vita e benessere psicologico ed un miglioramento della fitness e del funzionamento fisico e sociale dell'individuo (affermazione #22) (6). Questa affermazione avvicina il trattamento dell'obesità al trattamento delle altre malattie croniche, in cui l'obiettivo finale non è rappresentato dal raggiungimento di obiettivi intermedi di breve periodo, ma da benefici a lungo termine sullo stato di salute. Sulla definizione personalizzata di questi obiettivi dovrebbe concentrarsi fin dall'inizio del trattamento la discussione con il paziente, tenendo in considerazione lo stadio e la severità della malattia obesità, le opzioni terapeutiche disponibili ed i loro possibili effetti collaterali e rischi, le preferenze del paziente ed i precedenti trattamenti eseguiti, i promotori dell'obesità a livello individuale, le possibili barriere al trattamento (affermazione #23 e 24). Vi è estrema necessità e consenso sul fatto che l'enfasi e l'attenzione vanno spostate dal calo di peso a breve termine e concentrate sulla formulazione di un piano di trattamento con obiettivi più articolati e a lungo termine, probabilmente per tutta la vita (affermazione #25).

Il concetto di obesità come malattia cronica e la discussione degli obiettivi individualizzati di trattamento dovrebbe anche influire sulla scelta del livello iniziale di trattamento, che va commisurato su questi obiettivi, e l'eventuale intensificazione rapida della terapia in caso di mancato raggiungimento degli obiettivi stesi (affermazioni #26-28), evitando la ripetizione futile di cicli di trattamento non sufficientemente efficaci e prevenendo l'inerzia terapeutica (5).

## CONCLUSIONI

In conclusione, il documento qui riassunto rappresenta la visione attuale di EASO sulle modalità di diagnosi, stadiazione e trattamento nel paziente adulto dell'obesità come malattia cronica, complessa e recidivante. L'ambizione è che le raccomandazioni contenute in questo documento possano contribuire, insieme ad altre iniziative internazionali tuttora in corso (21), a migliorare il trattamento dell'obesità avvicinandolo agli algoritmi di diagnosi e cura che sono già applicati ad altre malattie croniche non trasmissibili. Speriamo che lo schema qui proposto possa aiutare a migliorare la ricerca clinica e a sviluppare nuove linee guida per una sempre migliore pratica clinica.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Frühbeck G, Busetto L, Dicker D, Yumuk V, Goossens GH, Hebebrand J, Halford JGC, Farpour-Lambert NJ, Blaak EE, Woodward E, Toplak H. The ABCD of obesity: An EASO position statement on a diagnostic term with clinical and scientific implications. *Obes Facts*. 2019; 12:131-136.
2. Burki T. European Commission classifies obesity as a chronic disease. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021; 9:418.
3. Goossens GH. The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function. *Obes Facts*. 2017; 10:207-215.
4. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, Toplak H; Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European guidelines for obesity management in adults. *Obes Facts*. 2015; 8:402-424.
5. Busetto L, Sbraccia P, Vettor R. Obesity management: at the forefront against disease stigma and therapeutic inertia. *Eat Weight Disord*. 2022; 27:761-768.
6. Busetto L, Dicker D, Frühbeck G, Halford JGC, Sbraccia P, Yumuk V, Goossens GH. A new framework for the diagnosis, staging and management of obesity in adults. *Nat Med*. 2024 Jul 5.
7. Clayton MJ. Delphi: a technique to harness expert opinion for critical decision-making tasks in education. *Educ Psychol*. 1997; 17:373-386.
8. Hasson F, Keeney S, McKenna H. Research guidelines for the Delphi survey technique. *J Adv Nurs*. 2000; 32:1008-1015.
9. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, Nadolsky K, Pessah-Pollack R, Plodkowski R; Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. Comprehensive clinical practice guidelines for the medical care of patients with obesity. *Endocr Pract*. 2016; 22(Suppl 3):1-203.
10. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, Adamo K, Alberga A, Bell R, Boulé N, Boyling E, Brown J, Calam B, Clarke C, Crowshoe L, Divalentino D, Forhan M, Freedhoff Y, Gagner M, Glazer S, Grand C, Green M, Hahn M, Hawa R, Henderson R, Hong D, Hung P, Janssen I, Jacklin K, Johnson-Stoklossa C, Kemp A, Kirk S, Kuk J, Langlois MF, Lear S, McInnes A, Macklin D, Naji L, Manjoo P, Morin MP, Nerenberg K, Patton I, Pedersen S, Pereira L, Piccinini-Vallis H, Poddar M, Poirier P, Prud'homme D, Salas XR, Rueda-Clausen C, Russell-Mayhew S, Shiao J, Sherifali D, Sievenpiper J, Sockalingam S, Taylor V, Toth E, Twells L, Tytus R, Walji S, Walker L, Wicklum S. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ*. 2020; 192:E875-891.
11. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH; World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Review Obes Rev*. 2017; 18:715-723.
12. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2012; 13:275-286.
13. Ashwell M, Gibson S. A proposal for a primary screening tool: 'Keep your waist circumference to less than half your height'. *BMC Med*. 2014; 12:207.
14. Cuevas AG, Willett WC. Weighing In on the Body Mass Index: Addressing Criticisms and Embracing Purpose. *Ann Intern Med*. 2024; 177:1125-1126.
15. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, Widmerg D, Yumuk V, Schutz Y. European practical and patient-centred guidelines for adult obesity management in primary care. *Obes Facts*. 2019; 12:40-66.
16. Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, Cederholm T, Ballesteros-Pomar MD, Batsis JA, Bauer JM, Boirie Y, Cruz-Jentoft AJ, Dicker D, Frara S, Frühbeck G, Genton L, Gepner Y, Giustina A, Gonzalez MC, Han H-S, Heymsfield SB, Higashiguchi T, Laviano A, Lenzi A, Nyulasi I, Parrinello E, Poggiogalle E, Prado CM, Salvador J, Rolland Y, Santini F, Serlie MJ, Shi H, Sieber CC, Siervo M, Vettor R, Villareal DT, Volkert D, Yu J, Zamboni M, Barazzoni R. Definition and diagnostic criteria for sarcopenic obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement. *Obes Facts*. 2022; 15:321-335.
17. Sharma AM, Kushner RF. A proposed clinical staging system for obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2019; 33:289-295.
18. Padwal RS, Pajewski NM, Allison DB, Sharma AM. Using the Edmonton obesity staging system to predict mortality in a population-representative cohort of people with overweight and obesity. *CMAJ*. 2011; 183:E1059-1066.

19. Fried M, Yumuk V, Oppert J-M, Scopinaro N, Torres AJ, Weiner R, Yashkov Y, Frühbeck G. Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Facts*. 2013; 6:449-468.
20. Di Lorenzo N, Antoniou SA, Batterham RL, Busetto L, Godoroja D, Iossa A, Carrano FM, Agresta F, Alarçon I, Azran C, Bouvy N, Balaguè Ponz C, Buza M, Copaescu C, De Luca M, Dicker D, Di Vincenzo A, Felsenreich DM, Francis NK, Fried M, Gonzalo Prats B, Goitein D, Halford JCG, Herlesova J, Kalogridaki M, Ket H, Morales-Conde S, Piatto G, Prager G, Pruijssers S, Pucci A, Rayman S, Romano E, Sanchez-Cordero S, Vilallonga R, Silecchia G. Clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) on bariatric surgery: update 2020 endorsed by IFSO-EC, EASO and ESPCOP. *Surg Endosc*. 2020; 34:2332-2358.

a cura di Marta Letizia Hribal

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia di Catanzaro

ARTICOLI SELEZIONATI E COMMENTATI

Il Diabete n. 3/2024

DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia2403e>

Importanza dell’aderenza terapeutica nel raggiungimento del target di LDL-C: dati dal registro JET-LDL ♦ *Low-Density Lipoprotein Cholesterol Goal Achievement and Self-Reported Medication Adherence: Insights from the JET-LDL Registry*

Munafò AR et al. Am J of Cardiology. 2024; S0002-9149(24)00701-X.

L’editoriale presente in questo numero, a firma del prof. Mannucci, sottolinea l’importanza del controllo dei livelli di colesterolo LDL nella prevenzione delle malattie cardiovascolari ed evidenzia come sia importante definire le soglie di intervento in relazione alle categorie di rischio cardiovascolare.

Questo recente studio, basato sui dati di un registro italiano, affronta il problema del raggiungimento del target di LDL-C in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, mettendo in luce l’importanza dell’aderenza terapeutica nel determinare l’efficacia del trattamento.

Per lo studio sono stati analizzati i dati di 963 pazienti, pari al 88% della popolazione inclusa nel registro JET-LDL comprendente 35 ospedali siti in 4 regioni dell’Italia settentrionale (Lombardia, Liguria, Piemonte e Valle d’Aosta). L’aderenza terapeutica è stata valutata per un periodo di 3 mesi immediatamente successivi ad un ricovero per sindrome coronarica acuta, utilizzando la scala di Morosky, riportata in tabella.

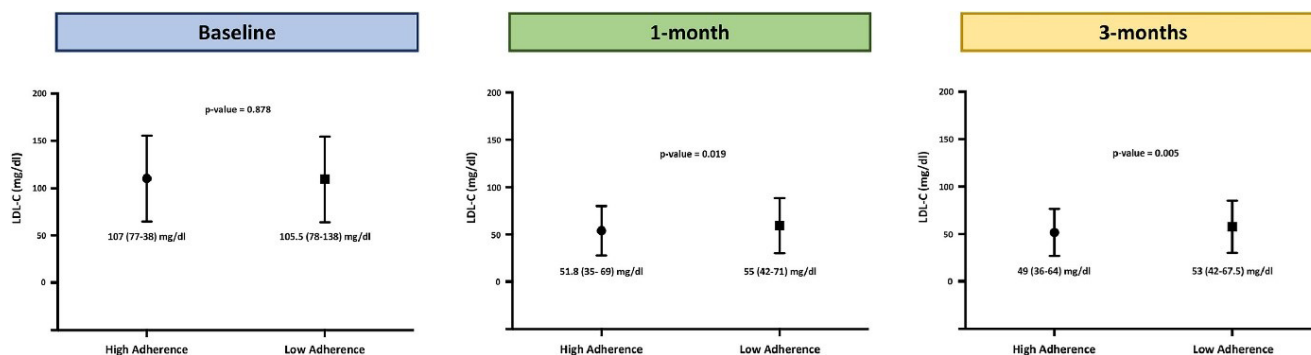
	SI	NO
A volte dimentichi di prendere le pillole per la pressione?		
Nelle ultime due settimane, ci sono stati giorni in cui non hai preso le pillole per la pressione?		
Hai mai interrotto la terapia, senza concordarlo prima con il medico, perché “ti sentivi peggio” assumendola?		
Quando viaggi o quando rimani a lungo fuori casa a volte dimentichi di portare con te le tue pillole?		
Ieri, hai assunto le pillole per la pressione?		
Quando pensi che la tua pressione sia ben controllata, a volte smetti di prendere le pillole?		
È un peso per te dover assumere la terapia per la pressione tutti i giorni?		
Quanto spesso hai difficoltà a ricordare che devi assumere la terapia per la pressione: Mai Ogni tanto Qualche volta Spesso Sempre		



Per ogni risposta negativa (NO) viene assegnato un punteggio pari a 1.

Il 62,5% dei pazienti raggiungeva il target di LDL-C ad 1 mese dall'inizio dello studio, ma si osservava, sia ad 1 che a 3 mesi, una differenza significativa tra i pazienti con buona aderenza terapeutica (valori superiori a 6 sulla scala di Morosky) e quelli con una bassa aderenza.

**Figura 1** ♦ Livelli di colesterolo LDL all'inizio dello studio (baseline, corrispondente al momento delle dimissioni dall'ospedale) ad 1 mese e a 3 mesi nel gruppo ad alta (high adherence) e bassa (low adherence) aderenza terapeutica in base alla scala di Morosky



L'analisi multivariata confermava che l'aderenza terapeutica è un fattore indipendente nel determinare il raggiungimento del target prefissato.

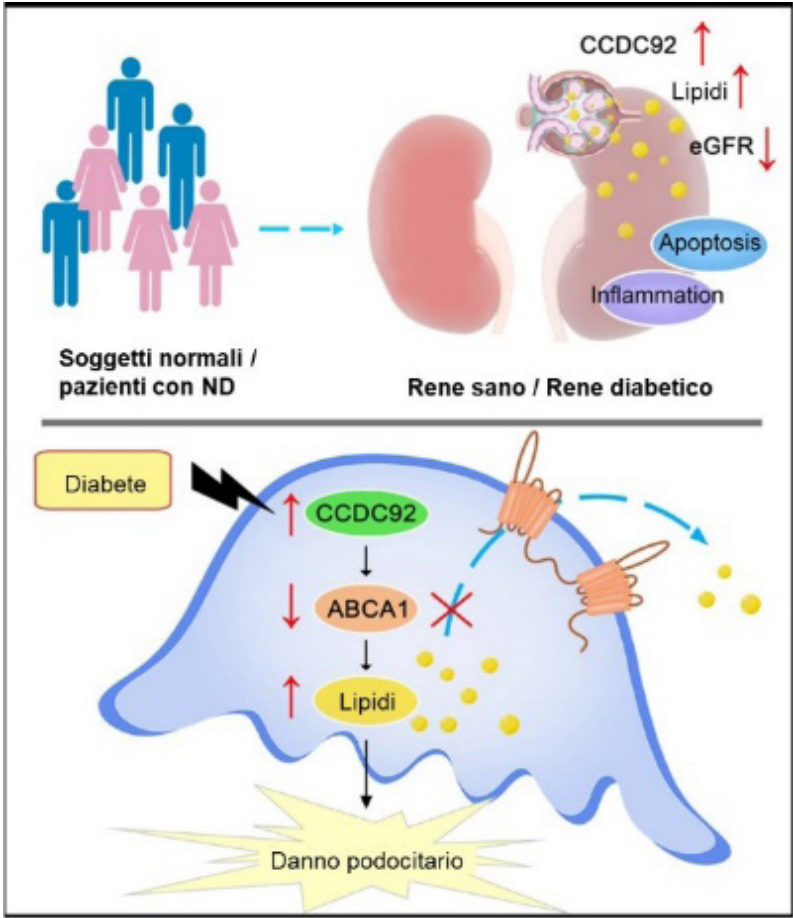
I dati di questo studio "real-world" mostrano come una bassa aderenza terapeutica sia abbastanza comune (28,7% dei pazienti analizzati), anche in una popolazione ad alto rischio e in un periodo immediatamente successivo all'ospedalizzazione per un evento cardiovascolare; ciò suggerisce che essa possa essere ancora inferiore in pazienti che non si trovino in questa condizione particolare ed evidenzia come sia importante tenere conto anche di questo fattore nel definire degli appropriati target terapeutici per LDL-C.

Ricordiamo ai Lettori che possono trovare i commenti della rubrica Journal Club sui canali social della SID: Facebook ([www.facebook.com/SocietaItalianadiDiabetologia](http://www.facebook.com/SocietaItalianadiDiabetologia)), Twitter (SID Italia (@Sid\_Italia) / Twitter) e LinkedIn ((25) SID - Società Italiana di Diabetologia: Panoramica / LinkedIn), oltre che sul sito della società; li invitiamo a condividerli con i loro followers ed amici.  
Quella che segue è una selezione dei commenti pubblicati nel terzo trimestre del 2024, accompagnati dai graphical abstracts più interessanti e accattivanti.

**Nefropatia**

**Ancora lipotossicità e nefropatia diabetica: il ruolo di CCDC92 - A cura di Stefano Menini**

**Link al commento:** [CCDC92 deficiency ameliorates podocyte lipotoxicity in diabetic kidney disease \(siditalia.it\)](https://www.siditalia.it)

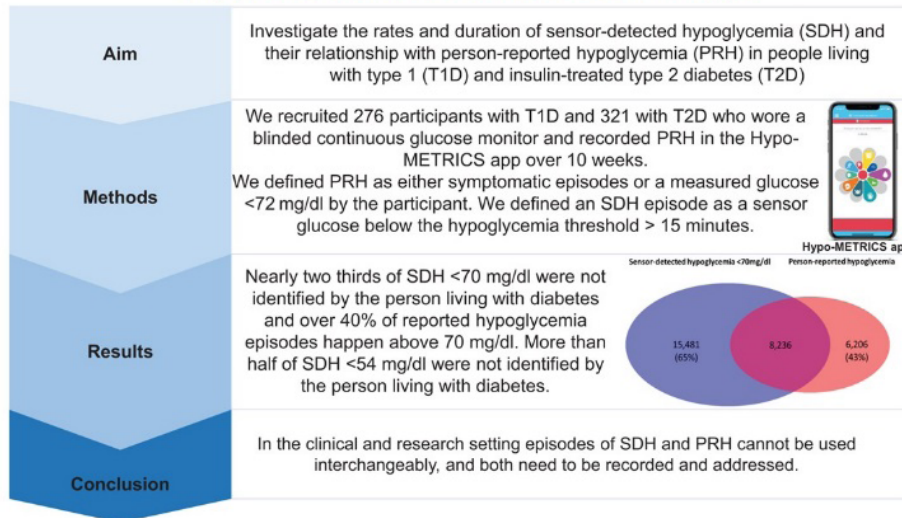


Complicanze acute e ipoglicemia

**Hypo: 3 METRICS... sotto il range!** - A cura di Ludovico Di Gioia, Mauro Rigato, Antonio Rossi

**Link al commento:** Relationship Between Sensor-Detected Hypoglycemia and Patient-Reported Hypoglycemia in People With Type 1 and Insulin-Treated Type 2 Diabetes: The Hypo-METRICS Study (siditalia.it)

**Hypo: 3 METRICS... sotto il range!**



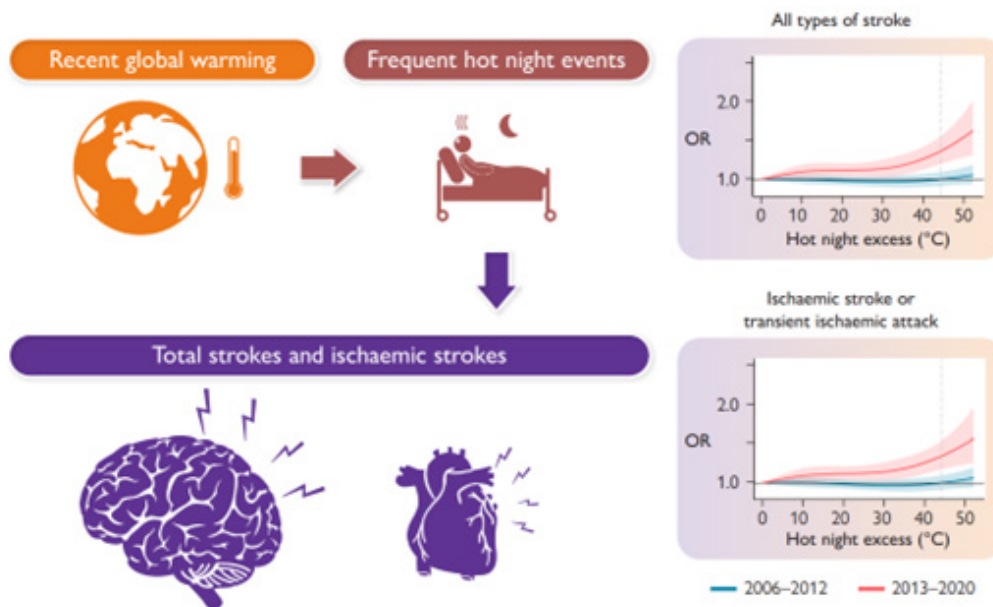
Autori del contributo: Ludovico Di Gioia, Mauro Rigato, Antonio Rossi.

Divilly P et al. *Diabetes Care*. 2024 Aug 29;dc232332.

Coagulazione, infiammazione e CVD

**Ondate di calore notturno, allarme ictus** - A cura di Mariella Baldassarre e Gloria Formoso

**Link al commento:** Nocturnal heat exposure and stroke risk (siditalia.it)

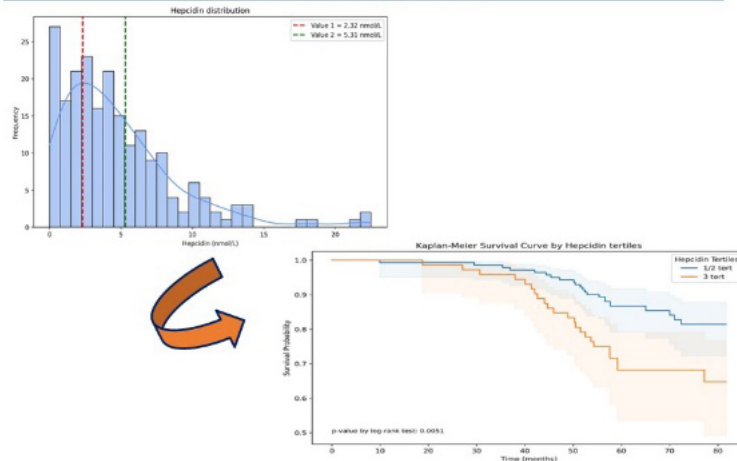


**CVD nel diabete**

**Epcidina e depositi di ferro: fattori di rischio cardiovascolare?- A cura di Raffaele Galiero**

**Link al commento:** Elevated plasma hepcidin concentrations are associated with an increased risk of mortality and nonfatal cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: a prospective study (siditalia.it)

**Elevated plasma hepcidin concentrations are associated with an increased risk of mortality and nonfatal cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: a prospective study**

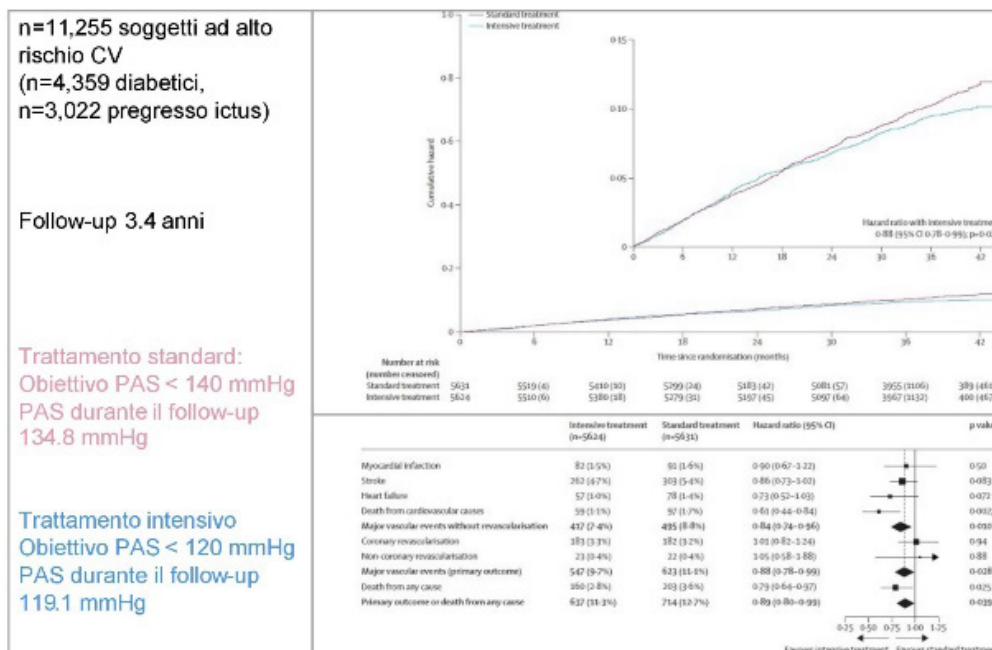


Muhovcova A, Dostl F, Borella N, Secchia E, Pecoraro B, Sani E, Morazzini P, Czemielny A, Piazentin D, Orseppan E, Castagna A, Bikon J, Dyrzse CD, Valenti L, Cirelli D, Tangler O. Elevated plasma hepcidin concentrations are associated with an increased risk of mortality and nonfatal cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: a prospective study. *Cardiovasc Diabetol.* 2024 Aug 17;23(1):305. doi: 10.1186/s12933-024-02277-z.

**Iperensione e diabete**

**Com'è bella la pressione da 120 in giù! - A cura di Alessandro Mengozzi**

**Link al commento:** Lowering systolic blood pressure to less than 120 mm Hg versus less than 140 mm Hg in patients with high cardiovascular risk with and without diabetes or previous stroke: an open-label, blinded-outcome, randomised trial (siditalia.it)



Neuropatia

**Marcia più veloce e stabile con plantari smart - A cura di Carla Greco, Marika Menduni, Maria Elena Lunati**

**Link al commento:** Acute Effects of Vibrating Insoles on Dynamic Balance and Gait Quality in Individuals With Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized Crossover Study (siditalia.it)

**MARCIA PIÙ VELOCE E STABILE CON PLANTARI SMART**

*Acute Effects of Vibrating Insoles on Dynamic Balance and Gait Quality in Individuals With Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized Crossover Study*

**OBIETTIVO.** Valutare gli effetti di **plantari vibranti** sull'equilibrio dinamico e sulla qualità dell'andatura in individui con **polineuropatia diabetica (PND)**.

**METODI.**

**Participants:**

- 22 male adults
- type 2 diabetes
- diabetic peripheral neuropathy



Repeated measures test conditions:  
7 vibratory conditions vs No vibration.

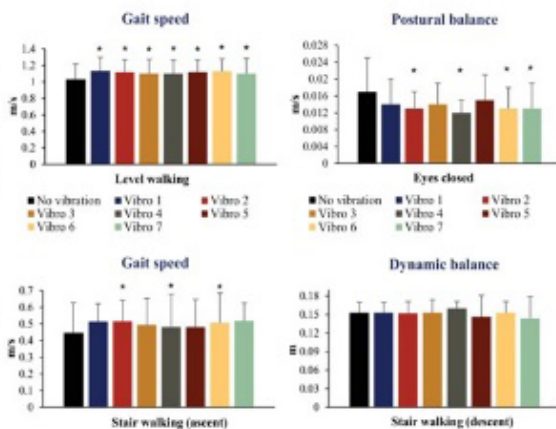
**Gait and balance assessment:**



**RISULTATI.**

La velocità dell'andatura è migliorata in tutte le modalità di vibrazione V vs CTRL ( $p < 0,005$ ), con V2, V4 e V6 identificati come i più efficaci.

La velocità della marcia è aumentata in fase di salita e discesa dalle scale quando confrontato con il CTRL.



**CONCLUSIONI.** I plantari vibranti rappresentano un'efficace strategia per migliorare l'equilibrio posturale e la qualità dell'andatura durante la camminata in piano e la discesa delle scale in individui con PND.

Orlando G et al. Diabetes Care, 2024. doi:10.2337/dc23-1858



a cura di Carla Greco<sup>1</sup> e Luca D'Onofrio<sup>2</sup> per il gruppo YoSID

<sup>1</sup>Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia; <sup>2</sup>Unità di Diabetologia, AOU Policlinico Umberto I di Roma e Sapienza Università di Roma

## Una finestra aperta sulla disfunzione endoteliale: il modello HUVEC. ♦ An open window into endothelial dysfunction: the HUVEC model

Federica Carrieri<sup>1,2</sup>, Caterina Pipino<sup>2,3</sup>, Nadia Di Pietrantonio<sup>2,3</sup>, Giorgia Centorame<sup>1,2</sup>, Maria Pompea Antonia Baldassarre<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara; <sup>2</sup>Center for Advanced Studies and Technology (CAST), Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara; <sup>3</sup>Dipartimento di Scienze Mediche, Orali e Biotecnologiche, Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara

DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia24o3f>

### ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus is a prevalent chronic disease globally, with complications such as retinopathy, nephropathy, neuropathy, and cardiovascular disease being major causes of morbidity and mortality. Endothelial dysfunction is a central factor in these complications. Human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) serve as a valuable in vitro model within translational research, enabling detailed investigation of endothelial dysfunction and evaluation of therapeutic interventions. HUVEC-based studies bridge basic science and clinical applications, offering a reproducible and accessible model that closely mimics human vascular biology, making them instrumental in developing targeted therapies for cardiovascular complications in diabetes.

### KEYWORDS

HUVEC, endothelial dysfunction, diabetes mellitus, gestational diabetes, translational research.

### DISFUNZIONE ENDOTELIALE NEL DIABETE MELLITO: IL PRIMUM MOVENS DELLE COMPLICANZE VASCOLARI

Il diabete mellito di tipo 2 (DMT2) rappresenta una delle patologie croniche più diffuse a livello globale. Le sue complicanze, tra cui la retinopatia, la nefropatia, la neuropatia e la malattia cardiovascolare, rappresentano le principali cause di morbilità e mortalità tra le persone con diabete (1).

Alla base di queste complicanze vi è un comune denominatore fisiopatologico: la disfunzione endoteliale, una condizione in cui le cellule endoteliali che rivestono la superficie interna dei vasi sanguigni non funzionano correttamente (2). Le cellule endoteliali svolgono un ruolo cruciale nel mantenimento dell'omeostasi vascolare, regolando il tono vascolare, la permeabilità, la coagulazione e l'infiammazione (3). Quando queste funzioni sono compromesse, si verifica un'aumentata adesione di cellule infiammatorie all'endotelio, insieme alla proliferazione di cellule muscolari lisce vascolari e alla formazione di placche aterosclerotiche. Questi processi costituiscono il substrato di eventi cardiovascolari come l'infarto del miocardio, l'ictus cerebrale e la vasculopatia cerebrale e periferica (4).

Nel diabete, diversi fattori contribuiscono alla disfunzione endoteliale, tra cui lo stress ossidativo, l'infiammazione cronica, la resistenza all'insulina, le alterazioni del metabolismo dei lipidi e la disregolazione del sistema dell'ossido nitrico

(5-6). In aggiunta, recenti studi suggeriscono che anche meccanismi epigenetici, come la metilazione del DNA e le modificazioni degli istoni, possano svolgere un ruolo chiave nella patogenesi della disfunzione endoteliale nel diabete (7). Lo studio dell'endotelio e della disfunzione endoteliale è diventato un tema centrale nella ricerca dedicata alla malattia cardiovascolare (6). Infatti, indagare a fondo la disfunzione endoteliale non solo potrebbe contribuire a prevenire la progressione della malattia diabetica e delle sue complicanze vascolari, ma accelererebbe anche lo sviluppo di terapie più efficaci per la gestione delle complicanze cardiovascolari.

Per comprendere i meccanismi molecolari sottostanti la disfunzione endoteliale nel diabete e testare l'efficacia di potenziali approcci terapeutici, è fondamentale disporre di un modello in vitro affidabile dal punto di vista clinico. In questo contesto, le cellule endoteliali della vena ombelicale umana (HUVEC) rappresentano un modello promettente per lo studio della disfunzione endoteliale nel diabete (8-9).

Le HUVEC sono cellule endoteliali primarie isolate dal cordone ombelicale umano, un annesso fetale che si sviluppa durante la quinta settimana di gestazione e che fisiologicamente contiene al suo interno due arterie e una vena ombelicale circondate da tessuto stromale privo di capillari e vasi linfatici (10-11).

Sebbene le cellule endoteliali umane ad uso sperimentale possano avere diverse origini (ad esempio: Human Aortic Endothelial Cells - HAEC, Cardiac microvascular endothelial cells - CMECs), le HUVEC sono un eccellente modello per lo studio delle proprietà dell'endotelio vascolare e dei principali pathway coinvolti nella funzione endoteliale (12). Infatti, le HUVEC sono ampiamente utilizzate nella ricerca cardiovascolare poiché riproducono fedelmente le risposte delle cellule endoteliali in vivo a vari stimoli, come lo stress ossidativo, l'infiammazione e le alterazioni metaboliche (11-12). Inoltre, questo modello in vitro offre numerosi vantaggi rispetto agli studi clinici in vivo o agli esperimenti su animali. In primo luogo, permette di studiare direttamente le cellule endoteliali umane, evitando potenziali differenze di specie. Inoltre, consente di controllare rigorosamente le condizioni sperimentali e di manipolare specifici fattori di rischio o vie metaboliche, facilitando l'identificazione dei meccanismi causali (13).

L'importanza scientifica dell'utilizzo di questo modello risiede, quindi, nell'esigenza di comprendere i meccanismi molecolari sottostanti la disfunzione endoteliale nel diabete e identificare biomarcatori predittivi e potenziali approcci nutrizionali e terapeutici. Il modello HUVEC è stato infatti ampiamente utilizzato per studiare questi meccanismi e valutare l'efficacia di potenziali interventi terapeutici, inclusi i nutraceutici. I nutraceutici sono composti bioattivi derivati da fonti naturali, come piante, alghe e microrganismi, che possiedono proprietà benefiche per la salute e possono essere impiegati come integratori alimentari o come componenti di alimenti funzionali (14).

Numerosi studi hanno evidenziato che alcuni nutraceutici come i polifenoli, i carotenoidi, i fitosteroli e gli acidi grassi omega-3, possono esercitare effetti protettivi sull'endotelio vascolare, contrastando lo stress ossidativo, l'infiammazione e le alterazioni metaboliche associate alla disfunzione endoteliale (15). In questo contesto, le HUVEC rappresentano un modello cellulare ideale per valutare gli effetti di tali composti a livello molecolare e funzionale.

Ad esempio, diversi polifenoli, come il resveratrolo, la quercetina e l'epigallocatechina gallato (EGCG), hanno dimostrato di migliorare la funzione endoteliale nelle HUVEC attraverso molteplici meccanismi; in particolare, aumentano la biodisponibilità dell'ossido nitrico (NO), un potente vasodilatatore prodotto dalle cellule endoteliali, stimolando l'attività dell'enzima ossido nitrico sintasi endoteliale (eNOS) e riducendo lo stress ossidativo (16). Inoltre, modulano l'espressione di geni coinvolti nell'infiammazione, nell'adesione cellulare e nell'angiogenesi, contribuendo a migliorare la funzione endoteliale (17-18).

Gli studi sulle HUVEC hanno anche evidenziato il potenziale dei carotenoidi, come il licopene e la luteina, nel contrastare la disfunzione endoteliale riducendo lo stress ossidativo e l'espressione di molecole di adesione e citochine pro-infiammatorie (19). Inoltre, i carotenoidi sono stati identificati come potenziali modulatori delle vie di segnale coinvolte nella regolazione della proliferazione, migrazione e angiogenesi delle cellule endoteliali (20-21).

Anche gli acidi grassi omega-3, come l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesaenoico (DHA), hanno dimostrato effetti benefici sulle HUVEC: migliorano la funzione endoteliale attraverso diversi meccanismi, tra cui la riduzione dell'infiammazione, l'aumento della biodisponibilità dell'NO e la modulazione dell'espressione di geni coinvolti nel metabolismo lipidico (22-23).

Un altro gruppo di nutraceutici che ha suscitato interesse nello studio della disfunzione endoteliale sono i fitosteroli. I fitosteroli, strutturalmente simili al colesterolo, sembrano ridurre l'assorbimento del colesterolo a livello intestinale e migliorare il profilo lipidico. Studi sulle HUVEC hanno dimostrato che i fitosteroli esercitano anche effetti diretti sulle cellule endoteliali, riducendo l'infiammazione, lo stress ossidativo e l'adesione delle cellule infiammatorie (24-26).

Inoltre, le HUVEC sono state utilizzate per valutare gli effetti di nutraceutici derivati da fonti meno convenzionali, come alghe e microrganismi. Ad esempio, le fucoxantine, carotenoidi presenti nelle alghe brune, hanno dimostrato di migliorare la funzione endoteliale riducendo lo stress ossidativo e l'infiammazione (27-28).

Uno dei vantaggi dell'utilizzo delle HUVEC nello studio dei nutraceutici è la possibilità di valutarne l'effetto su specifici processi cellulari e molecolari coinvolti nella disfunzione endoteliale. Ad esempio, attraverso esperimenti con HUVEC, è possibile analizzare l'espressione genica e l'attività di enzimi chiave, come eNOS e la NADPH ossidasi, coinvolti nella produzione di NO e specie reattive dell'ossigeno (ROS) (29). Inoltre, le HUVEC consentono di valutare l'effetto dei nutraceutici sulla proliferazione, migrazione, adesione e formazione di strutture simil-vascolari, processi cruciali nella regolazione della funzione endoteliale e dell'angiogenesi (11, 30).

Oltre ad essere utilizzate per lo studio degli effetti dei nutraceutici sull'endotelio vascolare, le HUVEC sono un modello sperimentale ideale per indagare i meccanismi fisiopatologici alla base degli effetti cardioprotettivi delle nuove terapie farmacologiche utilizzate nella cura del DMT2. La pubblicazione dell'EMPA-REG OUTCOME (31) nel 2015 è stata la prima pubblicazione a fornire evidenze scientifiche a favore dell'utilizzo di nuove molecole, come gli inibitori del cotrasportatore sodio-gliucosio di tipo 2 (SGLT2i) e gli agonisti del recettore del glucagon-like peptide-1 (GLP1-RAs), nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti con DMT2. Tali evidenze sono talmente rilevanti nella gestione della persona con diabete, che le attuali linee guida SID-AMD raccomandano l'utilizzo di queste terapie come trattamento di prima linea per pazienti con eventi cardiovascolari pregressi (32) o elevato rischio cardiovascolare (Consensus ADA-EASD 2022) (33).

Gli outcome benefici cardioprotettivi degli SGLT2i e dei GLP1-RAs potrebbero essere spiegati non solo dal miglioramento del compenso glicemico, ma anche dall'effetto diretto che queste molecole hanno sull'endotelio (11). Studi in vitro effettuati su HUVEC ottenute da donne sane e esposte a diversi stimoli pro-infiammatori e/o pro-ossidanti suggeriscono che gli SGLT2i condividono un effetto di classe nel ridurre i ROS, nell'aumentare la biodisponibilità di NO e nel ripristinare la disfunzione endoteliale attenuando l'infiammazione (34). In particolare, empagliflozin ha dimostrato di ridurre la produzione di ROS sopprimendo l'attività di NHE nelle cellule endoteliali umane attivate dal fattore di necrosi tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (35); studi condotti su dapagliflozin ne hanno evidenziato le proprietà antiossidanti sia in HUVEC non pre-trattate (36) che esposte a H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (37): dapagliflozin ha ripristinato la fosforilazione della serina di eNOS e l'espressione della sirtuina 1 (SIRT1), portando a una riduzione dei marcatori associati alla senescenza endoteliale, come la  $\beta$ -galattosidasi (SA- $\beta$ -gal), p21 e p53 (37). Il modello HUVEC è stato, inoltre, utile a studiare gli effetti antinfiammatori degli SGLT2i in colture cellulari pretrattate con LPS o TNF- $\alpha$ . Uno dei primi studi in vitro condotto da Gaspari et al (38), ha dimostrato che il trattamento con basse dosi di dapagliflozin (1,0-5,0 nM) ha attenuato l'espressione di molecole di adesione quali ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule 1) e VCAM-1 (Vascular cell adhesion protein 1) in HUVEC esposte a iperglicemia o TNF- $\alpha$  per 24 ore. Abdollahi et al, invece, hanno riscontrato con la stessa molecola una ridotta secrezione di IL-6 e IL-8 in HUVEC trattate con LPS (20 ng/mL per 24 ore) mediata dalla soppressione di NF- $\kappa$ B e del recettore toll-like 4 (39).

Studi simili sono stati condotti anche utilizzando i GLP1-RAs. È stato osservato che le HUVEC esposte in vitro ad iperglicemia e pretrattate con liraglutide mostrano un minor tasso di apoptosi, minore produzione di ROS e disfunzione mitocondriale (40-42).

In conclusione, le HUVEC rappresentano un modello ex vivo prezioso per lo studio della disfunzione endoteliale e per la valutazione dell'efficacia di nutraceutici e farmaci nel migliorare la funzione endoteliale. Tuttavia, è fondamentale integrare questi risultati con approcci in vitro più complessi (come le colture tridimensionali o le co-culture di cellule endoteliali con altri tipi cellulari) e studi clinici effettuati in vivo, per ottenere una completa comprensione dei meccanismi coinvolti e garantire la rilevanza traslazionale dei risultati ottenuti. Inoltre, nonostante i numerosi vantaggi dell'utilizzo delle HUVEC, esse rappresentano un sistema semplificato rispetto alla complessità dell'endotelio

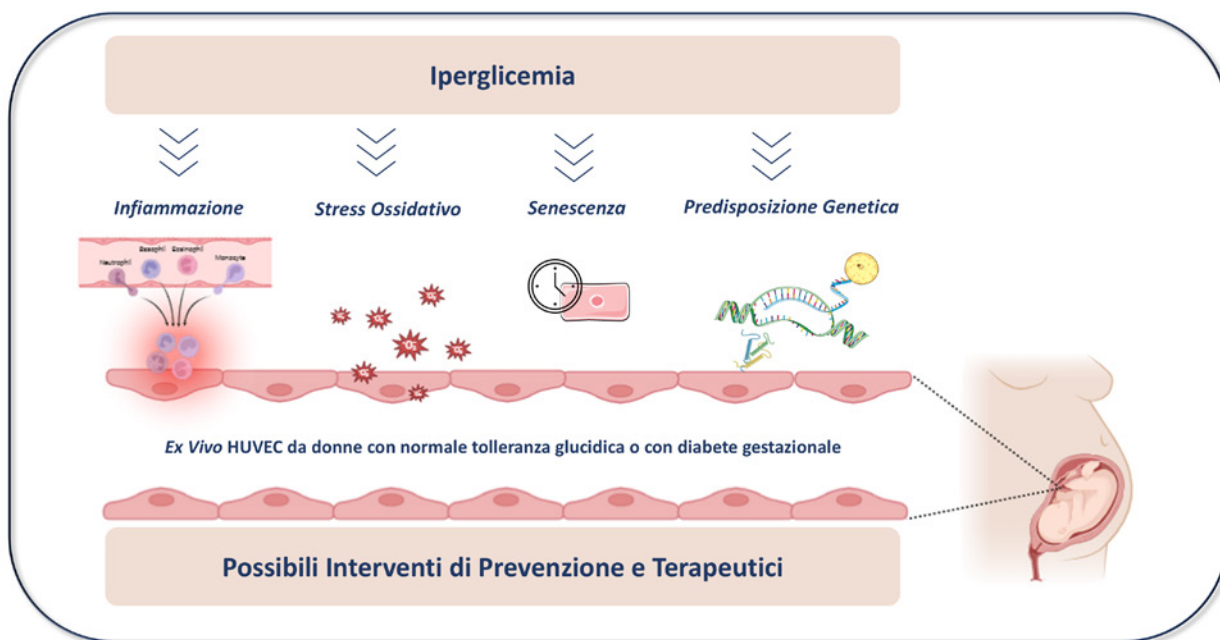
vascolare in vivo, dove le cellule endoteliali interagiscono con diversi tipi cellulari e sono esposte a molteplici stimoli metabolici e meccanici.

Oltre a ciò, nella maggior parte degli studi, le HUVEC derivano da cordoni ombelicali di donne sane; quindi, potrebbero non riflettere pienamente le caratteristiche delle cellule endoteliali di individui con patologie come il diabete o l'aterosclerosi. In questo contesto, confrontare le caratteristiche in vitro delle HUVEC ottenute da donne affette da diabete gestazionale (GD-HUVEC) e di controllo (C-HUVEC) rappresenta una strategia promettente per individuare manifestazioni fenotipiche diverse espresse nelle due linee cellulari (9). Identificate le differenze, è possibile procedere quindi ad indagare ipotesi patogenetiche alla base della disfunzione endoteliale, studiando possibili interventi nutrizionali e/o terapeutici atti a prevenire e trattare la malattia diabetica e le sue complicanze (19, 43).

### HUVEC DERIVANTI DA DONNE CON DIABETE GESTAZIONALE: UN MODELLO SPERIMENTALE PROMETTENTE

Un innovativo modello sperimentale sta emergendo come strumento prezioso per comprendere meglio l'impatto del diabete gestazionale sulla salute vascolare (Fig. 1). Questo approccio si basa sul confronto diretto tra GD-HUVEC e quelle ottenute da donne con normale tolleranza glucidica (C-HUVEC). A differenza degli studi tradizionali che utilizzano principalmente HUVEC da cordoni ombelicali di donne sane, questo modello offre una rappresentazione più accurata delle alterazioni cellulari associate alla patologia. Confrontando GD-HUVEC e C-HUVEC, i ricercatori possono esaminare in dettaglio come l'esposizione temporanea all'iperglicemia cronica durante la gravidanza influenzi vari aspetti della funzione endoteliale, tra cui la risposta all'ipossia, l'infiammazione, lo stress ossidativo, la sensibilità all'insulina, la reazione alle infezioni e l'angiogenesi. Questo approccio comparativo promette di rivelare preziose informazioni sulle caratteristiche patologiche specifiche delle cellule endoteliali esposte a condizioni legate all'iperglicemia, aprendo nuove strade per la comprensione e il potenziale trattamento della disfunzione endoteliale.

**Figura 1** ♦ Rappresentazione schematica dell'utilizzo delle cellule endoteliali della vena ombelicale umana (HUVEC) isolate da donne con normale tolleranza glucidica (C-HUVEC) e da donne con diabete gestazionale (GD-HUVEC) come modello *ex vivo* per lo studio della disfunzione endoteliale. La figura illustra i principali processi patologici osservati nelle GD-HUVEC, tra cui infiammazione, stress ossidativo, senescenza e predisposizione genetica. Il modello cellulare fornisce una base per lo sviluppo di interventi mirati alla prevenzione e al trattamento delle malattie cardiovascolari associate al diabete



### **Infiammazione**

Studi hanno dimostrato che le GD-HUVEC sviluppano un fenotipo pro-infiammatorio e pro-ossidante che persiste anche quando coltivate in condizioni di glucosio normali (9, 19, 44). Questo le rende particolarmente adatte per lo studio della regolazione della subunità p65 del fattore di trascrizione nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-κB), un attivatore chiave della pathway infiammatoria (7). NF-κB p65 è noto per l'attivazione di geni codificanti per molecole di adesione vascolare, come ICAM-1 e VCAM-1, che appartengono alla famiglia delle immunoglobuline e giocano un ruolo cruciale nell'adesione dei leucociti alle cellule endoteliali durante gli stati infiammatori acuti (7). Nelle GD-HUVEC si osserva una maggiore traslocazione nucleare di NF-κB p65, che a sua volta porta ad un aumento dell'espressione delle molecole di adesione (19, 42). Un saggio funzionale ha inoltre mostrato un aumento dell'adesione dei monociti alle cellule endoteliali esposte a condizioni di diabete gestazionale, suggerendo un meccanismo predisponente alla disfunzione endoteliale e alla formazione di placche aterosclerotiche (19, 42).

### **Stress ossidativo**

L'infiammazione è strettamente interconnessa con lo stress ossidativo, soprattutto in condizioni di iperglicemia cronica, che porta a un aumento dei ROS. I ROS interagiscono con il monossido di azoto (NO), formando perossinitrito, una molecola dannosa che può ossidare l'enzima Ossido Nitrico Sintasi (NOS) e il cofattore tetraidrobiopterina (BH<sub>4</sub>), compromettendo la produzione di NO a favore dell'anione superossido. Studi in vitro su GD-HUVEC hanno mostrato livelli elevati di nitrotirosina, un indicatore di perossinitrito e danno ossidativo, associati a una ridotta biodisponibilità di NO, correlata a una compromissione della vasodilatazione endoteliale nei soggetti con diabete. Inoltre, si riscontra una ridotta attività degli enzimi antiossidanti, come catalasi e superossido dismutasi, e una diminuzione della localizzazione nucleare di Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), un fattore trascrizionale cruciale per la difesa antiossidante (45).

### **Memoria glicemica**

È stato dimostrato che l'esposizione a elevati livelli di glucosio provoca un aumento persistente dei marcatori di stress ossidativo e infiammazione nelle HUVEC, anche dopo la normalizzazione della glicemia. Questo fenomeno, noto come "memoria iperglicemica endoteliale", suggerisce che le cellule conservano un ricordo dell'esposizione a condizioni iperglicemiche, il che potrebbe spiegare perché il controllo rigoroso della glicemia non riesce a prevenire completamente le complicanze del diabete. In questo contesto, le GD-HUVEC rappresentano un modello efficace per lo studio della memoria iperglicemica endoteliale e delle sue implicazioni nella senescenza precoce dell'endotelio e nelle complicanze cardiovascolari associate al diabete (45).

### **Senescenza**

Il diabete accelera la senescenza vascolare, un processo associato a infiammazione cronica e stress ossidativo, che sono fattori chiave nella disfunzione endoteliale. Recentemente, è stato ipotizzato che l'acetiltransferasi p300 giochi un ruolo nella promozione di un fenotipo vascolare senescente precoce, contribuendo a infiammazione e stress ossidativo correlati al diabete (46).

Studi in vitro hanno confermato che le GD-HUVEC mostrano una difesa antiossidante compromessa e livelli elevati di ROS, associati a una diminuzione della localizzazione nucleare di Nrf2 e a una ridotta attività della deacetilasi SIRT1. Inoltre, le GD-HUVEC presentano un aumento dell'acetilazione della proteina p53 mediata da p300 rispetto ai controlli. L'inibizione di p300 ha ridotto sia i livelli di p300 e p53 acetilato indotti da alte concentrazioni di glucosio sia i loro livelli basali nelle cellule GD, suggerendo il coinvolgimento della via SIRT1/P300/P53 nel fenotipo senescente precoce di queste cellule (45).

### **Pathway insulinica**

Tra i meccanismi che contribuiscono alle complicanze cardiovascolari nel diabete, un ruolo significativo è giocato dall'insulino-resistenza. In condizioni normali, l'insulina si lega ai recettori presenti sulle cellule, facilitando l'in-



gresso del glucosio all'interno delle cellule stesse, dove viene utilizzato come fonte di energia o immagazzinato sotto forma di glicogeno. Tuttavia, in caso di insulino-resistenza, le cellule diventano meno sensibili all'azione dell'insulina, riducendo l'assorbimento del glucosio e aumentando i livelli di glucosio nel sangue. Per compensare, il pancreas produce più insulina, portando a iperinsulinemia. L'aumento dei livelli di glucosio e insulina contribuisce a un'infiammazione cronica di basso grado che può danneggiare i vasi sanguigni e accelerare il processo di aterosclerosi.

L'insulino-resistenza può compromettere la funzione delle cellule endoteliali, che rivestono l'interno dei vasi sanguigni. Questo deterioramento riduce la capacità dei vasi di dilatarsi e contrarsi in risposta alle esigenze del corpo, aumentando così il rischio di ipertensione e malattie cardiovascolari.

Le HUVEC sono un modello ideale per lo studio dei meccanismi alla base della compromissione del segnale insulinico. L'insulina stimola la produzione di NO nelle cellule endoteliali attraverso l'attivazione di eNOS. Tuttavia, in condizioni di insulino-resistenza, questo processo è compromesso, portando a una riduzione della biodisponibilità di NO. L'insulina normalmente attiva la via di segnale PI3K/Akt, che è cruciale per la produzione di NO nelle cellule endoteliali. Quando si verifica l'insulino-resistenza, questa via di segnale è interrotta, riducendo così l'attività di eNOS e, di conseguenza, la produzione di NO. Questo compromette la capacità di vasodilatazione dell'endotelio.

Alcuni studi in vitro hanno utilizzato le HUVEC come modello per studiare la compromissione della cascata di segnale insulinica Insulin Receptor Substrate-1 (IRS-1)/PI3K/Phosphoinositide-dependent kinase-1(PDK-1)/Akt, in particolare associata alla variante genetica G972R del gene IRS-1. La variante G972R compromette la regolazione dell'ossido nitrico da parte dell'insulina nelle cellule endoteliali umane coltivate (47). L'insulino-resistenza provoca anche un aumento dell'attivazione della via mitogen-activated protein kinase (MAPK), che promuove la proliferazione cellulare e l'infiammazione. Questo fenomeno è stato osservato in modelli di HUVEC nel contesto dell'obesità. Infatti, in vitro, HUVEC esposte a plasma proveniente da individui obesi mostrano un significativo aumento dei livelli di ROS, una maggiore esposizione di molecole di adesione vascolare e intercellulare, e aumentata interazione tra monociti e cellule endoteliali. Questo è stato associato a uno squilibrio tra le vie di segnale insulinica pro- e anti-aterogene endoteliali, evidenziato da un aumento della via MAPK e una diminuzione della fosforilazione delle proteine IRS-1/Akt/eNOS, insieme a una maggiore attivazione della proteina S6K1. In maniera interessante, l'inibizione della via mTORC1-S6K1 mediante rapamicina ha significativamente ripristinato l'attivazione della via IRS-1/Akt/eNOS, insieme a una maggiore attivazione della proteina S6K1. Inoltre, l'inibizione della via mTORC1-S6K1 mediante rapamicina ha significativamente ripristinato l'attivazione della via IRS-1/Akt/eNOS, suggerendo un meccanismo di regolazione a feedback del segnale IRS-1/Akt attraverso S6K1 (48).

### Varianti genetiche

È noto che le persone con DMT2 sono maggiormente a rischio di complicanze cardiovascolari; tuttavia, la suscettibilità agli effetti aterogeni del diabete varia da paziente a paziente, in parte a causa del background genetico (49). Negli ultimi anni si è prestata particolare attenzione all'identificazione delle varianti genetiche che modulano tale suscettibilità. La conoscenza di queste varianti genetiche potrebbe fornire importanti informazioni sui meccanismi attraverso i quali l'iperglicemia favorisce la formazione e la progressione della placca ateromatosa. Oltre a identificare i sottogruppi di soggetti che rispondono meglio alle terapie cardiovascolari già note, gli studi genetici possono rivelarsi utili anche per individuare nuovi bersagli e trattamenti per le malattie cardiovascolari (CVD). Inoltre, queste varianti potrebbero essere utili per identificare precocemente individui a rischio cardiovascolare elevato in modo da sottoporli a trattamenti specifici, nell'ambito di un approccio di medicina di precisione (50).

In tale contesto, il modello delle cellule endoteliali è uno strumento prezioso per studiare varianti genetiche associate ad aumentato rischio cardiovascolare nei pazienti con DMT2. Queste cellule rivestono l'interno dei vasi sanguigni e svolgono un ruolo cruciale nella regolazione della funzione vascolare e nella risposta infiammatoria. Un esempio di notevole importanza è rappresentato dall'analisi delle cellule endoteliali portatrici del polimorfismo rs10911021, associato ad aumentato rischio di CVD, specifico nelle persone con DMT2 (51). Il polimorfismo rs10911021 è situato nel locus 1q25, in prossimità del gene della glutammato-ammonio ligasi (GLUL), che codifica per l'enzima responsabile



della sintesi della glutammina a partire dall'acido glutammico e dall'ammoniaca. I pazienti portatori dell'allele a rischio in questo locus presentano un'espressione significativamente ridotta del gene *GLUL* nelle cellule endoteliali. Inoltre, essi mostrano un rapporto plasmatico più basso tra acido piroglutammico e acido glutammico, suggerendo una compromissione del ciclo  $\gamma$ -glutammile, coinvolto nella produzione dell'antiossidante naturale glutatione (GSH). Questo potrebbe rappresentare il meccanismo attraverso cui il polimorfismo conferisce un aumentato rischio CVD. Pertanto, lo studio sulle cellule endoteliali è stato cruciale per esplorare questa ipotesi e comprendere i meccanismi sottostanti. In dettaglio, a sostegno di tale ipotesi, è stato riscontrato che l'allele a rischio rs10911021 era associato, nelle cellule endoteliali, a segnali biochimici di disfunzione del ciclo  $\gamma$ -glutammile e a una ridotta detossificazione del composto aterogeno metilgliosale (MG) – due caratteristiche che possono accelerare l'aterogenesi intensificando lo stress ossidativo tipico del DMT2 (52). Questo approccio su cellule endoteliali permette di identificare meccanismi molecolari alla base dell'aumento del rischio di CVD nel DMT2 e di valutare potenziali interventi terapeutici, come l'integrazione di glutammina, per mitigare tali rischi. Questo modello cellulare è stato fondamentale per dimostrare che gli effetti negativi della down-regolazione di *GLUL*, ottenuta tramite shRNA, possono essere completamente prevenuti esponendo le cellule alla glutammina (il prodotto della reazione enzimatica catalizzata dall'enzima codificato da *GLUL*) (52). In particolare, una minore attività di *GLUL* associata all'allele a rischio 1q25, che potrebbe determinare una detossificazione compromessa del metilgliosale e un aumento dello stress ossidativo nei pazienti con T2D, potrebbe essere prevenuta dall'aumento del rapporto redox fornito dall'integrazione di glutammina. Pertanto, l'integrazione di glutammina potrebbe essere un intervento semplice per ridurre il rischio di CVD nei pazienti con T2D che portano il genotipo a rischio 1q25.

Un modello genetico di insulino-resistenza associato ad alterazione della sensibilità insulinica e disfunzione endoteliale è costituito dal polimorfismo *TRIB3* Q84R, un inibitore di Akt. Questa variante determina un aumento della funzione inibitoria di *TRIB3* con riduzione del segnale a valle di Akt. Gli effetti vascolari di questo polimorfismo sono stati studiati in HUVEC ottenute da portatrici della variante. In tali studi è stato dimostrato che la presenza della variante altera la trasduzione del segnale dell'insulina mediato da Akt, con conseguente riduzione della attivazione di eNOS e della produzione di NO. I portatori della variante mostravano una riduzione della funzione endoteliale valutata mediante pletismografia.

In sintesi, il confronto tra le C e le GD HUVEC rappresenta un modello valido per lo studio delle complicanze vascolari associate al diabete, offrendo una visione dettagliata dei processi infiammatori e ossidativi coinvolti nella disfunzione endoteliale. È necessario, inoltre, ricordare che le GD-HUVEC derivano da un annesso del feto che è esposto solo per poche settimane a un ambiente materno caratterizzato da iperglicemia. Lo sviluppo della disfunzione endoteliale nelle gravidanze complicate da diabete gestazionale è influenzato da uno squilibrio tra molecole pro- e anti-infiammatorie, non limitato alla sola iperglicemia che può causare, come precedentemente descritto, una senescenza vascolare precoce e disfunzione endoteliale. Inoltre, il diabete gestazionale sembrerebbe associarsi a modifiche epigenetiche che potrebbero trasmettere il fenotipo “diabetico” materno alla prole. Infatti, le GD-HUVEC esposte in vivo a un ambiente metabolico alterato tipico del diabete, sembrano mantenere un “fenotipo cardiovascolare diabetico” anche dopo una lunga esposizione *in vitro* a livelli normali di glucosio, configurando una sorta di controllo epigenetico dell'espressione genica (9, 53). Pertanto, questo modello consentirebbe di esplorare meccanismi cellulari e molecolari critici, fornendo spunti per lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche per la prevenzione e il trattamento delle complicanze diabetiche.

#### **ESEMPI DI APPLICAZIONE DEL MODELLO SPERIMENTALE GD-HUVEC SULLA DISFUNZIONE ENDOTELIALE: UN NUTRACEUTICO...**

Gli integratori a base di inositolo e antiossidanti potrebbero rappresentare un valido approccio terapeutico nella gravidanza complicata da diabete e resistenza all'insulina, al fine di migliorare il metabolismo del glucosio e ritardare o evitare la terapia insulinica quando necessario (54). Esistono pochi ma interessanti dati preclinici riguardanti il ruolo degli inositoli nella prevenzione e nel trattamento delle alterazioni endoteliali. Sembrerebbe che una variante

isomerica del mioinositolo riduca la progressione del danno vascolare modulando l'attivazione della proteina chinasi C (PKC), l'attività della via dell'esosamina e la formazione di prodotti finali della glicazione avanzata (55). Secondo questi risultati, l'inositolo potrebbe svolgere un ruolo cruciale non solo nella trasmissione del segnale insulinico ma anche nella disfunzione endoteliale.

Il modello descritto nel paragrafo precedente ha permesso di indagare le potenziali azioni antinfiammatorie/antiossidanti del mioinositolo in uno studio traslazionale (44). Sono state valutate HUVEC di donne con diabete gestazionale trattate con dieta associata all'integrazione di mioinositolo durante la gravidanza, rispetto alle HUVEC con diabete gestazionale trattate solo con dieta. Nel dettaglio, sono stati valutati: l'adesione delle cellule monocitarie alle HUVEC, l'esposizione delle molecole di adesione sulla membrana e i livelli di stress ossidativo. Per studiare ulteriormente gli effetti vascolari del mioinositolo, le stesse valutazioni sono state eseguite su C-HUVEC e GD-HUVEC dopo una stimolazione in vitro di 48 ore con mioinositolo. In sintesi, è stato osservato che le GD-HUVEC ottenute da donne che avevano assunto un'integrazione di mioinositolo durante la gravidanza mostravano una minor adesione dei monociti all'endotelio, una minore esposizione di molecole di adesione e livelli inferiori di ROS intracellulari rispetto alle GD-HUVEC ottenute da donne trattate solo con la dieta. L'effetto anti-infiammatorio/antiossidante del mioinositolo è stato confermato nell'esperimento in vitro; il mioinositolo ha ridotto significativamente l'adesione monociti all'endotelio indotta dal TNF- $\alpha$  sia nelle C-HUVEC che nelle GD-HUVEC. Inoltre, il mioinositolo è stato in grado di ridurre significativamente l'esposizione di membrana di VCAM-1 e ICAM-1 indotta dal TNF- $\alpha$  in entrambi i modelli cellulari (C e GD). Infine, il mioinositolo ha ridotto la produzione di ROS nelle cellule GD, mentre nelle cellule di controllo non si è osservata una variazione significativa. Nel complesso, la possibilità di usare questo modello sperimentale ha permesso di dimostrare un chiaro effetto antinfiammatorio e antiossidante del mioinositolo nelle cellule umane ed ipotizzare una azione protettiva contro l'infiammazione cronica indotta dalla disfunzione endoteliale nel diabete.

### ...UN FARMACO

I GLP1-RAs sono raccomandati dalle principali società scientifiche per migliorare il controllo glicemico e ridurre il rischio di eventi cardiovascolari nelle persone con DMT2. Sebbene l'efficacia cardioprotettiva dei GLP-1RAs ed il loro effetto sui fattori di rischio modificabili tradizionali siano ben documentati, gli esatti meccanismi attraverso cui i GLP-1RAs agiscono sull'aterosclerosi non sono del tutto noti. Studi meccanicistici hanno mostrato una azione diretta sul sistema vascolare con meccanismi legati o meno alla presenza del recettore del GLP1 sulle cellule endoteliali. Uno di questi, già qualche anno fa, ha valutato l'effetto di uno dei farmaci della classe dei GLP-1RAs (liraglutide) sulle HUVEC derivate da donne con diabete gestazionale e di controllo (42). Nelle GD-HUVEC, liraglutide è stata in grado di ridurre in modo significativo l'adesione dei monociti all'endotelio indotta da TNF- $\alpha$ , così come l'espressione e l'esposizione di VCAM-1 e ICAM-1 sulla membrana plasmatica. Inoltre, nelle stesse cellule, liraglutide ha ridotto l'attivazione delle vie MAPK/NF-kB, i livelli di perossinitrito e il rilascio di vescicole extracellulari rilasciate nel mezzo di coltura, un marcatore di attivazione/stress cellulare. Anche in questo ulteriore esempio, le HUVEC sono state un eccellente modello cellulare, fondamentale per studiare i meccanismi molecolari alla base della disfunzione endoteliale e la loro modulazione ad opera di un farmaco.

### CONCLUSIONI

In conclusione, le HUVEC rappresentano un modello ex vivo di grande valore per lo studio della funzionalità del sistema vascolare e delle complicanze cardiovascolari, in particolare quelle legate al DMT2. La facilità di accesso e le caratteristiche peculiari di queste cellule le rendono ideali per indagare i meccanismi molecolari alla base della disfunzione endoteliale e per valutare l'efficacia di nuovi approcci terapeutici, inclusi farmaci e nutraceutici. Un aspetto innovativo e rilevante è l'utilizzo delle GD-HUVEC, che offrono un'opportunità unica per studiare come l'esposizione all'iperglicemia materna durante la gravidanza influenzi la salute vascolare e contribuisca alla disfunzione endo-

teliale di un annesso appartenente al feto (Fig. 1). Le GD-HUVEC hanno permesso di esplorare in dettaglio i processi patologici, come l'infiammazione e lo stress ossidativo, e di identificare potenziali target terapeutici per prevenire e trattare le complicanze vascolari nel diabete. Tuttavia, è cruciale ricordare che i risultati ottenuti con le HUVEC, devono essere convalidati e integrati con studi in vivo e clinici per assicurare la rilevanza traslazionale e l'applicabilità dei risultati alla pratica clinica. L'isolamento e la caratterizzazione delle HUVEC hanno rappresentato un progresso significativo nella biologia vascolare, facilitando lo studio delle malattie cardiovascolari e contribuendo allo sviluppo di nuove terapie e metodi diagnostici. Sebbene gli studi condotti su HUVEC non sostituiscano completamente i modelli in vivo, essi offrono vantaggi significativi nella ricerca di base e rappresentano un tassello fondamentale nella ricerca traslazionale, potendo contribuire in modo decisivo allo sviluppo di strategie terapeutiche mirate alla prevenzione e al trattamento delle malattie cardiovascolari associate al diabete.

## BIBLIOGRAFIA

1. Committee ADAPP, ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, et al. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes 2024. *Diabetes Care* (Internet). 2024 Jan 1 (cited 2024 Jul 19); 47(Suppl1):S20-42. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/dc24-S002>.
2. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* (Internet]. 2003 Oct 1 (cited 2024 Jul 19); 42(7):1149-1160. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14522472/>.
3. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci*. 2013; 9(10):1057-1069. Doi: 10.7150/ijbs.7502. eCollection 2013.
4. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004; 109(23 Suppl 1):III27-32.
5. Avogaro A, Albiero M, Menegazzo L, De Kreutzenberg S, Fadini GP. Endothelial dysfunction in diabetes: The role of reparatory mechanisms. *Diabetes Care*. 2011; 34(Suppl 2):S285-290.
6. Yang DR, Wang MY, Zhang CL, Wang Y. Endothelial dysfunction in vascular complications of diabetes: a comprehensive review of mechanisms and implications. *Front Endocrinol*. 2024; 5(15): 1359255. Doi: 10.3389/fendo.2024.1359255. eCollection 2024.
7. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: *European Heart Journal*. 2013; 34(31):2436-2443.
8. Sena CM, Pereira AM, Seica R. Endothelial dysfunction - A major mediator of diabetic vascular disease. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Dec; 1832(12):2216-2231.
9. Di Fulvio P, Pandolfi A, Formoso G, Di Silvestre S, Di Tomo P, Giardinelli A, et al. Features of endothelial dysfunction in umbilical cord vessels of women with gestational diabetes. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2014; 24(12):1337-1345.
10. Carlson BM. *Human Embryology and Developmental Biology: Fifth Edition*. Human Embryology and Developmental Biology: Fifth Edition. 2013.
11. Medina-Leyte DJ, Domínguez-Pérez M, Mercado I, Villarreal-Molina MT, Jacobo-Albavera L. Use of human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) as a model to study cardiovascular disease: A review. *Applied Sciences* (Switzerland). 2020; 10(3).
12. Baudin B, Bruneel A, Bosselut N, Vaubourdolle M. A protocol for isolation and culture of human umbilical vein endothelial cells. *Nat Protoc*. 2007; 2(3):481-485.
13. Siemerink MJ, Klaassen I, Vogels IMC, Griffioen AW, Van Noorden CJF, Schlingemann RO. CD34 marks angiogenic tip cells in human vascular endothelial cell cultures. *Angiogenesis*. 2012; 15(1):151-163.
14. Santini A, Cammarata SM, Capone G, Ianaro A, Tenore GC, Pani L, et al. Nutraceuticals: opening the debate for a regulatory framework. *Br J Clin Pharmacol* (Internet). 2018 Apr 1 (cited 2024 Jul 22); 84(4):659-672. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29433155/>.
15. Caminiti R, Carresi C, Mollace R, Macrì R, Scarano F, Oppedisano F, et al. The potential effect of natural antioxidants on endothelial dysfunction associated with arterial hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 2024 Feb 2; 11:1345218.

16. Chareghomi S, Rahban M, Moosavi-Movahedi Z, Habibi-Rezaei M, Saso L, Moosavi-Movahedi AA. The Potential Role of Curcumin in Modulating the Master Antioxidant Pathway in Diabetic Hypoxia-Induced Complications. *Molecules* (Internet). 2021 Dec 1 (cited 2024 Jul 22); 26(24). Available from: [/pmc/articles/PMC8706440/](#).
17. Xiong F, Zhang Y, Li T, Tang Y, Song SY, Zhou Q, et al. A detailed overview of quercetin: implications for cell death and liver fibrosis mechanisms. *Front Pharmacol* (Internet). 2024 (cited 2024 Jul 22); 15. Available from: [/pmc/articles/PMC11157233/](#).
18. Karpurapu M, Kakarala KK, Chung S, Nie Y, Koley A, Dougherty P, et al. Epigallocatechin gallate regulates the myeloid-specific transcription factor PU.1 in macrophages. *PLoS One* (Internet). 2024 Apr 1 (cited 2024 Jul 22); 19(4):e0301904. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0301904>.
19. Ucci M, Di Tomo P, Tritschler F, Cordone VGP, Lanuti P, Bologna G, et al. Anti-inflammatory role of carotenoids in endothelial cells derived from umbilical cord of women affected by gestational diabetes mellitus. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 2019: 8184656.
20. Sowmya PRR, Ambedkar R, Lakshminarayana R. Role of Carotenoids on Oxidative Stress-Mediated Signaling in Cancer Cells. *Handbook of Oxidative Stress in Cancer: Mechanistic Aspects* (Internet). 2021 (cited 2024 Jul 22); 1-20. Available from: <https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-981-15-4501-691-1>.
21. Chen X, Zheng L, Zhang B, Deng Z, Li H. Synergistic protection of quercetin and lycopene against oxidative stress via SIRT1-Nox4-ROS axis in HUVEC cells. *Curr Res Food Sci* (Internet). 2022 Jan 1 (cited 2024 Jul 22); 5:1985. Available from: [/pmc/articles/PMC9593281/](#).
22. Drenjančević I, Pitha J. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids-Vascular and Cardiac Effects on the Cellular and Molecular Level (Narrative Review). *Int J Mol Sci* (Internet). 2022 Feb 1 (cited 2024 Jul 22); 23(4). Available from: [/pmc/articles/PMC8879741/](#).
23. Sherratt SCR, Dawoud H, Bhatt DL, Malinski T, Mason RP. Omega-3 and omega-6 fatty acids have distinct effects on endothelial fatty acid content and nitric oxide bioavailability. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* (Internet). 2021 Oct 1 (cited 2024 Jul 22); 173. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34464785/>.
24. Liu D, Wu M, Lu Y, Xian T, Wang Y, Huang B, et al. Protective effects of 6-Gingerol on vascular endothelial cell injury induced by high glucose via activation of PI3K-AKT-eNOS pathway in human umbilical vein endothelial cells. *Biomed Pharmacother* (Internet). 2017 Sep 1 (cited 2024 Jul 22); 93:788-795. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28709132/>.
25. Lee JH, Parveen A, Do MH, Lim Y, Shim SH, Kim SY. Lespedeza cuneata protects the endothelial dysfunction via eNOS phosphorylation of PI3K/Akt signaling pathway in HUVECs. *Phytomedicine* (Internet). 2018 Sep 15 (cited 2024 Jul 22); 48:1-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30195866/>.
26. Barkas F, Bathrellou E, Nomikos T, Panagiotakos D, Liberopoulos E, Kontogianni MD. Plant Sterols and Plant Stanols in Cholesterol Management and Cardiovascular Prevention. *Nutrients* (Internet). 2023 Jul 1 (cited 2024 Jul 22); 15(13). Available from: [/pmc/articles/PMC10343346/](#).
27. Sugawara T, Matsubara K, Akagi R, Mori M, Hirata T. Antiangiogenic activity of brown algae fucoxanthin and its deacetylated product, fucoxanthinol. *J Agric Food Chem* (Internet). 2006 Dec 27 (cited 2024 Jul 22); 54(26): 9805-9810. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17177505/>.
28. Mumu M, Das A, Emran T Bin, Mitra S, Islam F, Roy A, et al. Fucoxanthin: A Promising Phytochemical on Diverse Pharmacological Targets. *Front Pharmacol* (Internet). 2022 Aug 2 (cited 2024 Jul 22); 13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35983376/>.
29. Kim MJ, Kang HH, Seo YJ, Kim KM, Kim YJ, Jung SK. Paeonia lactiflora root extract and its components reduce biomarkers of early atherosclerosis via anti-inflammatory and antioxidant effects in vitro and in vivo. *Antioxidants*. 2021; 10(10).
30. Cheng HW, Chen YE, Wong JM, Weng CW, Chen HY, Yu SL, et al. Cancer cells increase endothelial cell tube formation and survival by activating the PI3K/Akt signalling pathway. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 2017; 36(1).
31. Steiner S. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. Vol. 13, *Zeitschrift fur Gefassmedizin*. Krause und Pachernegg GmbH; 2016. pp. 17-18.

32. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD). La terapia del diabete mellito di tipo 2. 2021.
33. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022 Nov 1; 45(11):2753-2786.
34. Mylonas N, Nikolaou PE, Karakasis P, Stachteas P, Fragakis N, Andreadou I. Endothelial Protection by Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: A Literature Review of In Vitro and In Vivo Studies. *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024; 25.
35. Uthman L, Li X, Baartscheer A, Schumacher CA, Baumgart P, Hermanides J, et al. Empagliflozin reduces oxidative stress through inhibition of the novel inflammation/NHE/[Na<sup>+</sup>]<sub>c</sub>/ROS-pathway in human endothelial cells. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2022 Feb 1; 146:112515.
36. Cappetta D, De Angelis A, Ciuffreda LP, Coppini R, Cozzolino A, Micciché A, et al. Amelioration of diastolic dysfunction by dapagliflozin in a non-diabetic model involves coronary endothelium. *Pharmacol Res*. 2020; 157:104781.
37. Zhou Y, Tai S, Zhang N, Fu L, Wang Y. Dapagliflozin prevents oxidative stress-induced endothelial dysfunction via sirtuin 1 activation. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2023; 165:115213.
38. Gaspari T, Spizzo I, Liu H Bin, Hu Y, Simpson RW, Widdop RE, et al. Dapagliflozin attenuates human vascular endothelial cell activation and induces vasorelaxation: A potential mechanism for inhibition of atherogenesis. *Diab Vasc Dis Res*. 2018; 15(1):64-73.
39. Abdollahi E, Keyhanfar F, Delbandi AA, Falak R, Hajimiresmaiel SJ, Shafiei M. Dapagliflozin exerts anti-inflammatory effects via inhibition of LPS-induced TLR-4 overexpression and NF-κB activation in human endothelial cells and differentiated macrophages. *Eur J Pharmacol*. 2022; 918:174715.
40. Zhang Y, Wang S, Chen X, Wang Z, Wang X, Zhou Q, et al. Liraglutide prevents high glucose induced HUVECs dysfunction via inhibition of PINK1/Parkin-dependent mitophagy. *Mol Cell Endocrinol*. 2022; 545:111560.
41. Li Q, Lin Y, Wang S, Zhang L, Guo L. GLP-1 Inhibits High-Glucose-Induced Oxidative Injury of Vascular Endothelial Cells. *Sci Rep*. 2017; 7(1).
42. Tomo P Di, Lanuti P, Pietro N Di, Pompea M, Baldassarre A, Marchisio M, et al. Liraglutide mitigates TNF-α induced pro-atherogenic changes and microvesicle release in HUVEC from diabetic women. 2017 Nov; 33(8).
43. Amiot MJ, Riva C, Vinet A. Effects of dietary polyphenols on metabolic syndrome features in humans: A systematic review. *Obesity Reviews*. 2016; 17(7):573-586.
44. Baldassarre MPA, Di Tomo P, Centorame G, Pandolfi A, Di Pietro N, Consoli A, et al. Myoinositol Reduces Inflammation and Oxidative Stress in Human Endothelial Cells Exposed In Vivo to Chronic Hyperglycemia. *Nutrients (Internet)*. 2021 Jul 1 (cited 2024 Aug 2); 13(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34199095/>.
45. Di Tomo P, Alessio N, Falone S, Pietrangelo L, Lanuti P, Cordone V, et al. Endothelial cells from umbilical cord of women affected by gestational diabetes: A suitable in vitro model to study mechanisms of early vascular senescence in diabetes. *FASEB Journal*. 2021; 35(6):e21662.
46. Di Pietrantonio N, Di Tomo P, Mandatori D, Formoso G, Pandolfi A. Diabetes and Its Cardiovascular Complications: Potential Role of the Acetyltransferase p300. *Cells*. 2023; 12(3):431.
47. Federici M, Pandolfi A, De Filippis EA, Pellegrini G, Menghini R, Lauro D, et al. G972R IRS-1 Variant Impairs Insulin Regulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase in Cultured Human Endothelial Cells. *Circulation*. 2004; 109(3).
48. Di Pietrantonio N, Palmerini C, Pipino C, Baldassarre MPA, Bologna G, Mohn A, et al. Plasma from obese children increases monocyte-endothelial adhesion and affects intracellular insulin signaling in cultured endothelial cells: Potential role of mTORC1-S6K1. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021; 1867(4):166076.
49. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, D'Agostino RB, Pencina MJ, Vasan RS, et al. Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007;115(12):1544-1550.
50. Doria A. Leveraging genetics to improve cardiovascular health in diabetes: The 2018 Edwin Bierman Award Lecture. *Diabetes*. 2019; 68(3):479-489.

51. Qi L, Qi Q, Prudente S, Mendonca C, Andreozzi F, Di Pietro N, et al. Association between a genetic variant related to glutamic acid metabolism and coronary heart disease in individuals with type 2 diabetes. *JAMA*. 2013; 310(8):821-828.
52. Pipino C, Shah H, Prudente S, Di Pietro N, Zeng L, Park K, et al. Association of the 1q25 diabetes-specific coronary heart disease locus with alterations of the  $\gamma$ -glutamyl cycle and increased methylglyoxal levels in endothelial cells. *Diabetes*. 2020; 69(10):2206-2216.
53. P. Di Tomo, N. Alessio, S. Falone, L. Pietrangelo, P. Lanuti, V. Cordone, S. Junior Santini, N. Di Pietrantonio, M. Marchisio, F. Protasi, N. Di Pietro, G. Formoso, F. Amicarelli UG and AP. Endothelial cells from umbilical cord of women affected by gestational diabetes: a suitable in vitro model to study mechanisms of early vascular senescence in diabetes. *The FASEB Journal*. in press.
54. Formoso G, Baldassarre MPA, Ginestra F, Carlucci MA, Bucci I, Consoli A. Inositol and antioxidant supplementation: Safety and efficacy in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019; 35(5):e3154.
55. Nascimento NRF, Lessa LMA, Kerntopf MR, Sousa CM, Alves RS, Queiroz MGR, et al. Inositols prevent and reverse endothelial dysfunction in diabetic rat and rabbit vasculature metabolically and by scavenging superoxide. *Proc Natl Acad Sci U S A* (Internet). 2006 Jan 3 (cited 2018 Apr 3); 103(1):218-223. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0509779103>.



a cura di Carla Greco<sup>1</sup> e Luca D'Onofrio<sup>2</sup> per il gruppo YoSID

<sup>1</sup>Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia; <sup>2</sup>Unità di Diabetologia, AOU Policlinico Umberto I di Roma e Sapienza Università di Roma

## Un insolito tipo di diabete “non 1” e “non 2” ♦ *An unusual type of diabetes “not 1” and “not 2”*

Ilaria Milani, Marianna Chinucci, Frida Leonetti, Danila Capoccia

Dipartimento di Scienze e Biotecnologie Medico-Chirurgiche, Sapienza-Polo Pontino, UOC Diabetologia Universitaria - Ospedale Santa Maria Goretti, Latina

DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia2403g>

### ABSTRACT

*Type 3c diabetes mellitus (T3cDM) is a secondary form of diabetes caused by pancreatic disease, such as chronic pancreatitis, that impairs insulin and glucagon secretion and results in poor glycemic control. Often misdiagnosed as type 2 diabetes, this pancreatic diabetes requires specific management due to elevated hemoglobin A1c levels, early insulin requirements, and increased risk of hypoglycemia. This case report discusses a 24-year-old man with hereditary chronic pancreatitis associated with the PRSS1 mutation, without typical symptoms of exocrine pancreatic insufficiency, who presented with early insulin therapy and increased glycemic variability. The complexity of diagnosing this type of diabetes highlights the importance of diabetes screening in patients with chronic pancreatitis and the risk of inappropriate diagnosis and medical treatment.*

### KEYWORDS

*Type 3c diabetes mellitus, pancreatitis, glucose variability.*

### INTRODUZIONE

L'American Diabetes Association (ADA) ha identificato diverse categorie di diabete mellito, tutte caratterizzate da iperglicemia persistente dovuta a difetti nella produzione e/o nella funzione dell'insulina (1). Oltre alle forme di diabete più comuni, come il tipo 1 (DMT1) e il tipo 2 (DMT2), caratterizzate rispettivamente dalla distruzione autoimmune delle  $\beta$ -cellule pancreatiche e da un'inadeguata

risposta insulinica secondaria ad un'alterata sensibilità all'insulina, l'ADA e l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) hanno classificato anche una forma di diabete secondario definito diabete mellito di tipo 3c (T3cDM) (2). Noto anche come “pancreatogenico o pancreatoprivo”, il T3cDM presenta caratteristiche ormonali e metaboliche uniche, ed è causato da malattie del pancreas esocrino (3). La pancreatite cronica è riconosciuta come la causa principale (79%) del T3cDM, seguita dall'adenocarcinoma duttale pancreatico (8%), dall'emocromatosi (7%), dalla fibrosi cistica (4%), e dalla chirurgia pancreatica (2%) (4). Anche i disordini genetici sono stati identificati come determinanti di rischio, sviluppo e progressione della maggior parte delle malattie pancreatiche, e mutazioni patologiche nel gene che codifica per il tripsinogeno cationico (PRSS1) sono state identificate nella maggior parte dei casi di pancreatite cronica ereditaria (HCP) (5-6). L'HCP associata a PRSS1, è una malattia familiare caratterizzata da episodi di pancreatite acuta ricorrente (PAR) che progressivamente evolvono fino alla pancreatite cronica (CP), la cui diagnosi si basa sull'identificazione di una variante eterozigote nel gene PRSS1 attraverso test genetici molecolari (7). Questa forma di pancreatite rientra tra le cause eziologiche della pancreatite cronica (2), predisponendo allo sviluppo delle sue comuni complicanze, incluso il diabete mellito di tipo 3c. È stato stimato che fino al 48% degli individui con HCP correlata a PRSS1 sviluppano

diabete, una percentuale simile a quella riscontrata in altri tipi di pancreatite cronica (7).

Proprio a causa della difficoltà di classificare accuratamente questa forma di diabete secondario nella pratica clinica, la prevalenza del T3cDM è spesso sottostimata (2). In effetti, nonostante le stime suggeriscano che la sua prevalenza varia dal 5%-10% tra le popolazioni occidentali con diabete, molti pazienti vengono erroneamente diagnosticati come affetti DMT1 o DMT2 (8), contribuendo alla sottodiagnosi di questa condizione (9). Inoltre, questo inadeguato riconoscimento è aggravato anche dalla limitata ricerca in questo campo (2).

Nonostante le somiglianze con le forme più comuni di diabete, come il DMT1 e il DMT2, il T3cDM si distingue da esse per caratteristiche cliniche, fisiopatologiche e metaboliche uniche, richiedendo una corretta diagnosi differenziale e un'attenta gestione clinica (10). In effetti, i meccanismi patogenetici che sottendono all'infiammazione, fibrosi e sclerosi del tessuto endocrino pancreatico portano alla perdita di tutte le cellule pancreatiche secretorie, incluse le  $\beta$ -cellule (che producono insulina),  $\alpha$ -cellule (che producono glucagone),  $\delta$ -cellule (che producono somatostatina), e cellule PP (che producono polipeptide pancreatico) (11, 3). Al fine di migliorare il riconoscimento e la diagnosi del diabete pancreatogenico, Ewald e Bretzel hanno proposto specifici criteri diagnostici, che tuttavia non sono ancora standardizzati. Inoltre, questi criteri sono di difficile applicazione in diversi contesti clinici (3), come nei pazienti con DMT1 o DMT2 di lunga data, nei quali la carenza di insulina può associarsi ad atrofia e ad insufficienza esocrina. Tuttavia, la loro affidabilità risulta maggiore al momento della manifestazione del diabete, permettendo di classificare le malattie esocrine ed endocrine coesistenti, ed impostare un trattamento efficace (2).

Il riconoscimento di criteri per differenziare la diagnosi di diabete pancreatogenico è particolarmente importante soprattutto, come nel presente caso clinico, nei pazienti che al momento della manifestazione clinica del diabete non mostrano i sintomi classici di malattia pancreatica nonostante una storia ereditaria di pancreatite cronica, ma che necessitano di un trattamento insulinico precoce.

## CASO CLINICO

Un ragazzo di 24 anni è giunto per la prima volta nella nostra Unità di Diabetologia nel marzo 2023, su richiesta

del Medico di Medicina Generale (MMG) per riscontro, agli esami ematici di routine di iperglicemia a digiuno (189 mg/dl) e di elevati valori (9,3%) di emoglobina glicata (HbA1c). Il paziente si presentava in sovrappeso (peso 89 kg, BMI=27,8 kg/m<sup>2</sup>) e con normali valori pressori (130/80 mmHg). Non mostrava segni o sintomi di squilibrio glicemico acuto.

- Anamnesi fisiologica: dieta equilibrata, nessuna abitudine al fumo o al consumo di alcol, nato a termine da un parto normale, sviluppo psico-fisico normale, regolari peristalsi intestinale e minzione.

- Anamnesi familiare: nessuna storia familiare di malattie cardiovascolari; madre, fratello minore e cugini con diagnosi di pancreatite cronica; madre affetta da diabete mellito.

- Anamnesi patologica remota: dal 2014 al 2019, diversi accessi in pronto soccorso per dolore addominale associato ad elevati livelli di amilasi e lipasi, diagnosticati come episodi di "pancreatite acuta in un paziente con pancreas gastrico ectopico". La frequenza degli episodi, insieme alla storia familiare di pancreatite, hanno spinto alla prescrizione nel 2019, di un test genetico che confermava la diagnosi di "pancreatite cronica ereditaria associata a una mutazione eterozigote della variante c.311T>C (p.L104P) nella sequenza del gene PRSS1". Test genetici per le varianti di sequenza in altri geni a rischio di pancreatite SPINK1, PRSS2, CTRC, CASR, CTSB, KRT8, e CPA1 risultavano negativi. Una approfondita anamnesi rivelava inoltre la presenza della stessa mutazione in diversi membri della sua famiglia, tra cui la madre, il fratello e i cugini.

Nel maggio 2020, una risonanza magnetica dell'addome superiore e una tomografia computerizzata, eseguite durante un ulteriore ricovero per episodio di pancreatite acuta, evidenziavano l'imaging di "pancreas in involuzione atrofica, soprattutto in riferimento al corpo e in minima parte alla coda, con un dotto di Wirsung tortuoso, con un processo infiammatorio cronico". Dal 2020, il paziente riferisce nessun altro episodio di pancreatite acuta.

Farmaci: nessuna terapia.

### Decorso clinico

Prima visita: *sebbene il paziente rispettasse i criteri diagnostici standard dell'ADA per la diagnosi di diabete mellito di tipo 2, la sua storia clinica e familiare, la giovane età ed il forte sospetto di diabete mellito associato a malattia del pancreas (T3cDM) su base ereditaria, hanno spinto alla prescrizione di ulteriori accertamenti. In accordo con i criteri di Ewald e Bretzel si richiedevano diversi esami di appro-*

fondimento necessari per differenziare la diagnosi (autoanticorpi per il T1DM, livelli di elastasi 1 fecale e imaging pancreatico). Inoltre, secondo i criteri minori di diagnosi, si richiedeva la valutazione della riserva di secrezione beta-cellulare attraverso il dosaggio dei livelli plasmatici di C-peptide. Nel frattempo, considerato lo scompenso glicemico, si impostava la terapia ipoglicemizzante con insulina Glargine U 300 10 UI in associazione a metformina 500 mg, una compressa due volte al giorno. Follow-up dopo 3 mesi: il paziente tornava a controllo. I risultati degli esami richiesti escludevano la natura autoimmune del diabete (anti-GAD, anti-ICA e anti-Znt8 negativi), tuttavia la secrezione delle beta-cellule risultava ridotta (C-peptide 0,8, range normale 1,1-5 ng/ml) (Tab. 1). La diagnostica per immagini del pancreas (ecografia endoscopica e risonanza magnetica) confermava inoltre “un parenchima pancreatico eterogeneo e atrofico con “plugs” iperecoici nel lume, un dotto pancreatico principale dilatato di 9 mm e un’alterazione dei dotti pancreatici secondari. Non si riscontravano lesioni sospette per cancro”. Sulla base del quadro clinico, veniva posta diagnosi differenziale di T3cDM associato a pancreatite ereditaria. Il controllo glicemico non risultava ancora a target (HbA1c 8,9%), pertanto si aumentava la terapia ipoglicemizzante con insulina Glargine U 300 a 16 UI e metformina

a 1000 mg, una compressa due volte al giorno. Il paziente negava effetti collaterali gastrointestinali legati all’utilizzo della metformina o eventi ipoglicemici.

Follow-up a 6 mesi: il paziente mostrava un miglioramento del controllo glicemico (HbA1c 7,6% e glicemia a digiuno di 100 mg/dl). Si richiedeva follow-up dopo 3 mesi, con dosaggio degli enzimi pancreatici e monitoraggio glicemico domiciliare.

Follow-up a 9 mesi: gli esami di laboratorio evidenziavano una bassa attività enzimatica pancreatica, con valori di lipasi di 7 U/l (range normale 13-60 U/l) e di amilasi di 6 U/l (range normale 8-51 U/l). Tuttavia, risultavano nella norma sia la funzione epatica (AST 18 U/l (5-34), ALT 37 U/l (0-55)), che l’esame emocromocitometrico (Tab. 1).

Nonostante il precedente miglioramento del controllo glicemico, il valore di HbA1c di 8,1% evidenziava un peggioramento dello stesso. Questo dato, tuttavia, non correlava con il valore di glicemia a digiuno (119 mg/dl), e con il monitoraggio glicemico domiciliare, che evidenziava una tendenza verso valori glicemici più bassi (Tab. 2). In visita veniva eseguita una misurazione della glicemia capillare con riscontro di un valore di 107 mg/dl a 3 ore dopo il pasto, che confermava la discordanza con il valore di HbA1c.

**Tabella 1** ♦ Test antropometrici, metabolici e specifici di laboratorio

	BASALE	3 MESI	6 MESI	9 MESI
<b>Peso (Kg)</b>	89	93	92	92
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	27.8	29	28.7	28.7
<b>Glicemia (mg/dl)</b>	189	170	110	119
<b>Emoglobina glicata (%)</b>	9.3	8.9	7.6	8.1
<b>C-peptide (ng/ml)</b>	0.8	-	-	-
<b>Colesterolo totale (mg/dl)</b>	208	218	168	206
<b>Colesterolo LDL (mg/dl)</b>	146	156	109	148.4
<b>Colesterolo HDL (mg/dl)</b>	42	42	44	46
<b>Trigliceridi (mg/dl)</b>	98	100	72	58
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	0.83	0.89	1.02	1.17
<b>eGFR MDRD (ml/min)</b>	118	108	93	74
<b>GOT (UI/L)</b>	64	-	-	18
<b>GPT (UI/L)</b>	38	-	-	37
<b>Amilasi (UI/L)</b>	36	-	-	6
<b>Lipasi (UI/L)</b>	11	-	-	7
<b>Fecale Elastasi (mcg/g)</b>	200 (v.n.>200)	-	-	-

IMC=Indice di massa corporea; eGFR=velocità di filtrazione glomerulare stimata; MDRD=Modification of Diet in Renal Disease; GOT=Transaminasi glutammico-ossalacetica; GPT=Transaminasi glutammico-piruvica

**Tabella 2** ◆ Diario del monitoraggio glicemico domiciliare

GLICEMIA A DIGIUNO (MG/DL)	2 ORE DOPO LA COLAZIONE (MG/DL)	PRIMA DEL PRANZO (MG/DL)	2 ORE DOPO IL PRANZO (MG/DL)	PRIMA DI CENA (MG/DL)	2 ORE DOPO CENA (MG/DL)
		124	117		
		125	96		
139	127				
121	101				
		117		90	
				91	108
132	114				
		130	98		
				100	115
		87		90	
		107	79		
121	103				
		89	88		
				102	119
127	108				
		123	99		
		104	97		
				105	89
95	103				
		87	68		
		105	77		
				105	98

### Discussione

Il diabete di tipo 3c è una forma di diabete che dovrebbe essere sospettata soprattutto nei pazienti con una diagnosi di pancreatite cronica ereditaria o con una storia di pancreatite cronica (12). In effetti, seppur la pancreatite cronica è riconosciuta come la principale causa di T3cDM, spesso essa si sviluppa sulla base di una predisposizione genetica, ed il gene PRSS1 rappresenta uno dei geni di suscettibilità in ordine di scoperta (13). È stato dimostrato che la variante eterozigote c.311T>C (p.L104P) di PRSS1 induce il misfolding e lo stress del reticolo endoplasmatico (ER), contribuendo così al suo ruolo patogenetico nella pancreatite cronica ereditaria (14). In letteratura

è stato riportato che l'esame istopatologico dei pazienti con mutazioni PRSS1 mostra specifiche caratteristiche di imaging, note come la triade di imaging PRSS1. Questa triade include atrofia pancreatica, calcificazione e dilatazione del dotto pancreatico principale (15), coerentemente con gli esami di imaging riportati in questo caso clinico.

A riprova di ciò, uno studio condotto su 10 campioni pancreatici di pazienti con mutazione PRSS1, ha osservato l'esistenza di atrofia pancreatica diffusa in 8 pazienti (80%), e dilatazione del dotto pancreatico principale in 6 pazienti (60%), con un diametro variabile tra 6 e 22 mm. Inoltre, è stato notato un processo di sostituzione esten-

siva del tessuto pancreatico con tessuto adiposo maturo, indicativo di atrofia lipomatosa progressiva del pancreas (6). Nel diabete pancreatogenico, questa progressiva infiltrazione di grasso intrapancreatico è stata associata ad un aumento del rischio di sviluppare un tumore del pancreas (16). Pertanto, lo screening per il cancro dovrebbe essere considerato come parte integrante del follow-up di questi pazienti (4).

Clinicamente, nei pazienti con diabete secondario associato a pancreatite cronica ereditaria, è comune osservare episodi di ipoglicemie ed una variabilità glicemica significativa. Questa labilità glucidica è correlata non solo alla progressiva perdita delle cellule pancreatiche secernenti insulina, ma anche delle cellule che secernono il glucagone, ormone responsabile della contro-regolazione glucidica (11, 2). Per questo motivo il T3cDM è definito come “diabete fragile”, un termine che identifica pazienti con fluttuazioni significative della glicemia, che includono episodi di iperglicemia e di ipoglicemia, che sono attribuibili sia all’insulino-resistenza, sia alla carenza di insulina che determina un aumentato fabbisogno (11, 3, 17).

Nel caso clinico discusso, la discordanza osservata tra il livello più alto di HbA<sub>1c</sub> rilevata dagli ultimi esami di laboratorio ed i valori di glicemia riportati dal monitoraggio domiciliare, che hanno mostrato un trend verso valori glicemici più bassi, pur senza episodi di ipoglicemia, potrebbero trovare spiegazione da studi condotti in pazienti con T3cDM. Uno studio ha suggerito che i pazienti con T3cDM spesso mostrano livelli di HbA<sub>1c</sub> più elevati rispetto a quelli affetti da DMT2 (18). Tuttavia, uno studio che ha valutato la variabilità glicemica (VG) attraverso il monitoraggio in continuo del glucosio (CGM), ha osservato una VG inferiore nei pazienti con T3cDM rispetto ai pazienti con DMT1 e DMT2, nonostante livelli di HbA<sub>1c</sub> stimata più elevati (19). Ciò potrebbe indicare una minore fluttuazione dei livelli glicemici in questa forma di diabete, nonostante possano presentarsi episodi con un trend verso valori di glicemia più alti e/o più bassi. Inoltre, questo stesso studio ha osservato una tendenza a livelli più bassi di C-peptide nel T3cDM rispetto al DMT2, ma più elevati rispetto al T1DM, il quale mostra una maggiore frequenza di episodi ipoglicemici (19). In effetti è noto che bassi livelli di C-peptide sono associati a un aumento del rischio di ipoglicemia grave, nonostante livelli più elevati di HbA<sub>1c</sub> (20). In questo caso

clinico, la presenza di una minima funzione residua delle cellule beta, come indicato dai livelli di C-peptide, ha permesso di ipotizzare perché il paziente non abbia raggiunto livelli glicemici estremamente elevati, nonostante la terapia non preveda boli prandiali. D’altra parte, la tendenza verso valori glicemici più bassi sembrerebbe attribuita alla compromessa risposta controregolatoria causata dall’atrofia diffusa del pancreas. Di conseguenza, è stato previsto un prudente incremento della terapia insulinica, associato ad un attento monitoraggio delle glicemie capillari a domicilio. È importante sottolineare che l’accesso a sistemi più sofisticati di monitoraggio del glucosio, come il monitoraggio continuo (CGM) o il monitoraggio flash (FGCM), era limitato in Italia ai pazienti con DMT1 e DMT2 in terapia insulinica basal-bolus fino alla data della raccolta dei dati, il che ha precluso l’utilizzo di tali sistemi per una migliore valutazione della variabilità glicemica.

Comprendere queste differenze nella gestione del T3cDM è cruciale al fine di assicurare un trattamento appropriato e mirato a migliorare il controllo glicemico e la qualità della vita dei pazienti.

Questa tipologia di diabete presenta delle sfide significative nella diagnosi clinica, spesso portando ad errori di identificazione con altre forme più comuni, come il DMT1 o DMT2 (1). Per migliorare la precisione della diagnosi, sono stati proposti criteri specifici per il T3cDM da Ewald e Bretzel, che vanno oltre ai criteri standard definiti dell’ADA per la diagnosi di diabete mellito (21). Questi criteri includono la presenza di insufficienza pancreatica esocrina (test dell’elastasi-1 monoclonale fecale o test funzionali diretti), immagini pancreatiche patologiche (ecografia endoscopica, risonanza magnetica e tomografia computerizzata), ed assenza di marcatori autoimmuni (anticorpi contro la decarbossilasi dell’acido glutamico, l’antigene delle isole o l’insulina) tipicamente presenti nel DMT1 (21). Tra i criteri minori, rientrano l’alterata funzione delle  $\beta$ -cellule misurata dal modello omeostatico HOMA-IR o dal C-peptide, oppure basse concentrazioni sieriche di vitamine liposolubili (A, D, E e K) (23). Nonostante l’utilità di questi criteri aggiuntivi per il diabete pancreatogenico, essi non sono ancora standardizzati, e possono essere difficili da applicare in alcuni contesti clinici. Questo è particolarmente vero nei casi in cui esiste un sovrapporsi di sintomi e caratteristiche cliniche tra il T3cDM e altre forme di diabete, come nei

pazienti con DMT1 o DMT2 di lunga data che mostrano anche insufficienza pancreatica esocrina e atrofia pancreatica (3). Questi criteri risultano tuttavia più affidabili quando applicati al momento della manifestazione clinica del T3cDM (21), fornendo un approccio più specifico per la diagnosi differenziale, e facilitando un adeguato follow-up e trattamento (17).

Per la gestione del diabete pancreatogenico, sebbene non esistano linee guida standardizzate universalmente accettate, le raccomandazioni di consenso di esperti endocrinologi, gastroenterologi e chirurghi (24), suggeriscono il mantenimento di un controllo glicemico rigoroso ( $HbA_{1c} < 7\%$ ) per minimizzare il rischio di complicanze micro- e macrovascolari (2).

La metformina o l'insulina sono considerate come terapie di prima linea (23), anche nel caso specifico di diabete associato alla pancreatite cronica ereditaria (25), ed il loro utilizzo deve essere adattato alle specifiche necessità del paziente. La metformina può essere considerata all'inizio della diagnosi per migliorare il controllo glicemico nei pazienti con lieve iperglicemia ( $HbA_{1c} < 8\%$ ) e sospetta insulino-resistenza (26). Alcuni studi hanno evidenziato che la metformina potrebbe offrire un beneficio protettivo contro l'adenocarcinoma duttale pancreatico (23), complicanza comune di questa forma di diabete. Tuttavia è importante considerare che alcuni pazienti non potrebbero tollerare gli effetti collaterali della metformina come nausea, diarrea e disturbi addominali (26).

L'insulina è la terapia raccomandata per i pazienti con T3cDM che manifestano carenza insulinica come principale difetto endocrino e, inoltre, considerando che la maggior parte non risponde in modo soddisfacente agli agenti orali (1, 25-26), la natura progressiva del diabete secondario a malattia del pancreas esocrino spesso richiede l'intensificazione del trattamento. Di conseguenza, molti pazienti che iniziano con metformina possono necessitare dell'aggiunta di insulina (25).

Tuttavia, anche quando si introduce la terapia insulinica, gli esperti consigliano di continuare la metformina ed altri ipoglicemizzanti orali, al fine di ridurre la quantità necessaria di insulina (10, 25). Per quanto riguarda il contesto specifico di pazienti con pancreatite cronica su base ereditaria che sviluppano diabete, la terapia insulinica è spesso prescritta, ma la scelta può dipendere anche in base al tipo di mutazione genetica specifica (25). In

uno studio su una famiglia con diabete secondario a HP associato ad una mutazione nel gene PRSS1 (N29T), tutti i pazienti hanno richiesto insulina, sebbene con una variabilità di progressione della disfunzione endocrina pancreatica. Alcuni casi hanno iniziato la terapia insulinica all'esordio del diabete, mentre altri hanno potuto gestire il diabete per anni con terapia orale senza insulina (11, 25).

Il trattamento insulinico nel T3cDM richiede particolare attenzione a causa del rischio di ipoglicemia, dovuto alla mancanza di controregolazione glucidica, e pertanto è previsto un attento monitoraggio dei pazienti (1), secondo le linee guida stabilite per il trattamento del DMT1 (2, 26).

Per quanto concerne l'utilizzo di altri trattamenti farmacologici ipoglicemizzanti, solo pochi altri agenti sono stati studiati oltre alla metformina e all'insulina (25), e proprio a causa della frequente errata diagnosi come DMT2, ad un'ampia percentuale di pazienti con diabete pancreatogenico è stata prescritta una terapia inadeguata o addirittura non sicura (23).

Ad esempio, i tiazolidinedioni possono aumentare la sensibilità all'insulina ma sono associati a rischi come fratture ossee e ritenzione di liquidi, mentre le sulfoniluree aumentano il rischio di eventi ipoglicemici gravi, già presenti in questi pazienti. Le terapie basate sulle incretine, come gli analoghi del GLP-1 e gli inibitori orali del DPP-4, sono generalmente evitate per il loro potenziale rischio di pancreatite e adenocarcinoma pancreatico, come da alert della Food and Drug Administration (FDA) (23, 26). Gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio-2 (SGLT-2i), associati all'induzione di chetoacidosi diabetica euglicemica in pazienti con deficit di insulina come nel DMT1, non sono raccomandati fino a quando non sarà dimostrata la loro sicurezza nel T3cDM, anch'esso caratterizzato da uno stato di insulino-deficienza (23, 26).

Pertanto, diagnosi ed anamnesi accurate dei pazienti con T3cDM sono fondamentali per garantire una gestione terapeutica ottimale e migliorare gli esiti a lungo termine.

## CONCLUSIONI

La pancreatite cronica ereditaria con mutazione di PRSS1 rientra tra le cause eziologiche della pancreatite cronica, contribuendo allo sviluppo di diabete mellito di tipo 3c (6).



Spesso erroneamente diagnosticato come DMT1 o DMT2 a causa della variabilità clinica nei pazienti con storia di pancreatite. Il T3cDM si distingue per caratteristiche specifiche: i pazienti presentano livelli di HbA1c più elevati, necessitano di un trattamento insulinico precoce e sono più soggetti a episodi di ipoglicemia rispetto ad altri tipi di diabete, come il DMT2 (26). Questo caso clinico conferma il T3cDM una sfida unica in termini di diagnosi e gestione, che necessita di una maggiore attenzione da parte dei diabetologi. Inoltre, l'assenza dei classici sintomi di insufficienza pancreatica esocrina alla diagnosi di diabete, ma con necessità di trattamento insulinico precoce, sottolinea l'importanza dello screening del diabete nei pazienti con storia di pancreatite cronica o ereditaria. Essendo il diabete comune nei pazienti con malattia pancreatica, la valutazione iniziale dovrebbe includere non solo gli esami endocrinologici di routine per il diabete mellito, ma anche l'uso dei criteri diagnostici specifici per differenziare il T3cDM, e stabilire strategie terapeutiche efficaci. In effetti, a differenza del DMT2, il diabete pancreatogenico può necessitare di cure più intensive a causa della disfunzione pancreatica di base (2). Ulteriori studi per migliorare i criteri diagnostici, in aggiunta ad un'anamnesi accurata, possono aiutare i medici ad identificare correttamente i pazienti affetti da questa forma di diabete secondario e a fornire un'assistenza terapeutica adeguata.

## BIBLIOGRAFIA

- Vonderau JS, Desai CS. Type 3c: Understanding pancreatogenic diabetes. *JAAPA*. 2022; 35(11):20-24.
- Gudipaty L, Rickels M. Pancreatogenic (Type 3c) Diabetes. 2015.
- Wayne CD, Benbetka C, Besner GE, et al. Challenges of Managing Type 3c Diabetes in the Context of Pancreatic Resection, Cancer and Trauma. *J Clin Med*. 2024; 13(10):2993.
- Valente R, Waldthaler A, Scandavini CM, et al. Conservative Treatment of Chronic Pancreatitis: A Practical Approach. *Scand J Surg*. 2020; 109(1):59-68.
- Shelton CA, Whitcomb DC. Genetics and treatment options for recurrent acute and chronic pancreatitis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2014; 12(3):359-371.
- Singhi AD, Pai RK, Kant JA, et al. The histopathology of PRSS1 hereditary pancreatitis. *Am J Surg Pathol*. 2014; 38(3):346-353.
- Shelton C, Solomon S, LaRusch J, et al. PRSS1-Related Hereditary Pancreatitis. 2012 [updated 2019 Apr 25].
- Makuc J. Management of pancreatogenic diabetes: challenges and solutions. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2016; 9:311-315.
- Richardson A, Park WG. Acute pancreatitis and diabetes mellitus: a review. *Korean J Intern Med*. 2021; 36(1):15-24.
- Duggan, S.N. and Conlon, K.C. Pancreatogenic Type 3c Diabetes: Underestimated, Underappreciated and Poorly Managed. *Practical Gastroenterology*. 2017; 14-23.
- Dytz MG, Marcelino PA, de Castro Santos O, et al. Clinical aspects of pancreatogenic diabetes secondary to hereditary pancreatitis. *Diabetol Metab Syndr*. 2017; 9:4.
- Śliwińska-Mossoń M, Milnerowicz S, Milnerowicz H. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c): The effect of smoking on the exocrine-endocrine interactions of the pancreas. *Diab Vasc Dis Res*. 2018; 15(3):243-259.
- Balázs A, Hegyi P, Sahin-Tóth M. Pathogenic cellular role of the p.L104P human cationic trypsinogen variant in chronic pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016; 310(7):G477-86.
- Németh BC, Patai ÁV, Sahin-Tóth M, et al. Misfolding cationic trypsinogen variant p.L104P causes hereditary pancreatitis. *Gut*. 2017; 66(9):1727-1728.
- Ge QC, Dietrich CF, Bhutani MS, et al. Comprehensive review of diagnostic modalities for early chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2021; 27(27):4342-4357.
- Desai V, Patel K, Sheth R, Barlass U, Chan YM, Sclamborg J, Bishehsari F. Pancreatic Fat Infiltration Is Associated with a Higher Risk of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Visc Med*. 2020; 36(3):220-226.
- Richardson A, Park WG. Acute pancreatitis and diabetes mellitus: a review. *Korean J Intern Med*. 2021; 36(1):15-24.
- Śliwińska-Mossoń M, Bil-Lula I, Marek G. The Cause and Effect Relationship of Diabetes after Acute Pancreatitis. *Biomedicines*. 2023; 11(3):667.
- Lee VTY, Poynten A, Depczynski B. Continuous glucose monitoring to assess glucose variability in type 3c diabetes. *Diabet Med*. 2022; 39(8):e14882.
- Grönberg A, Espes D, Carlsson P, et al. Higher risk of severe hypoglycemia in children and adolescents with a rapid loss of C-peptide during the first 6 years after type 1 diabetes diagnosis, *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2022; 10:e002991.

21. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024; 47(Suppl 1):S20-S42.
22. Makuc J. Management of pancreatogenic diabetes: challenges and solutions. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2016; 9:311-315.
23. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, Bradley D, et al. Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer(CPDPC). Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016; 1(3):226-237.
24. Rickels MR, Bellin M, Toledo FG, et al. PancreasFest Recommendation Conference Participants. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatology*. 2013; 13(4):336-342.
25. Goodarzi MO, Petrov MS. Diabetes of the Exocrine Pancreas: Implications for Pharmacological Management. *Drugs*. 2023; 83(12):1077-1090.
26. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017; 5(2):153-199.
27. Goodarzi MO, Nagpal T, Greer P, et al. Genetic Risk Score in Diabetes Associated With Chronic Pancreatitis Versus Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019; 10(7):e00057.