

Beyond Glycemia

www.beyondglycemia.com

TRIMESTRALE A CARATTERE SCIENTIFICO

Anno XI - N. 3, Settembre 2021
ISSN 2279-9729

03

Editoriale
a cura del Board Scientifico

04

Le tecnologie avanzate per il monitoraggio glicemico
nelle persone con diabete mellito di tipo 2
Paolo Di Bartolo

09

Pensare prima al cuore e rene
Diego Carleo

12

Uso dell'associazione Linagliptin/Empaglifozin
in un paziente a rischio cardiovascolare
Baldassare Grassa

15

Empagliflozin: quali ipotesi a sostegno degli effetti renali?
Roberto Pontremoli

20

Scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata:
da EMPEROR-Preserved una prima efficace arma per
il trattamento di una sindrome multiforme
Pasquale Perrone Filardi, Paola Gargiulo

Editore MEDIABOUT S.r.l.
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano
Tel. 02 83547230
E-mail: info@mediabout.it
www.mediabout.it

Direttore Responsabile Mauro Rissa

Board Scientifico Agostino Consoli
Andrea Giaccari
Marta Letizia Hribal
Pasquale Perrone Filardi
Roberto Pontremoli

Redazione MEDIABOUT S.r.l.

Impaginazione MEDIABOUT S.r.l.

Stampa Galli Thierry Stampa S.r.l.
Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

EDITORIALE

Cari Lettori,
introduciamo in questo terzo numero dell'anno, un'ulteriore tipologia di contributo che speriamo susciti il vostro interesse. Oltre ai contributi di approfondimento sempre presenti nella nostra rivista, troverete infatti due contributi impostati come "casi clinici". Nel primo di essi, il dr. Carleo, diabetologo in servizio presso il polo diabetologico di Casoria, descrive la sua esperienza con un paziente, affetto da diabete di tipo 2, con BMI di 31,2, trattato in modo non sufficientemente efficace con metformina, evidenziando come l'introduzione "precoce" di empagliflozin abbia portato benefici immediati in termini cardiorenale. Il dr. Grassa, diabetologo del Presidio Ospedaliero di Mariano Comense, riporta invece il caso di un paziente che si presentava alla prima visita con una terapia poco aggiornata (sulfanilurea), che risultava fortunatamente negativo allo screening per la presenza di complicanze. Per questo paziente si è scelto di introdurre da subito una terapia con empagliflozin/linagliptin, agendo contestualmente sul compenso glicemico e sul peso corporeo ed ottenendo

ottimi effetti da un punto di vista di protezione cardiorenale. Ad approfondire i meccanismi alla base degli effetti renali dei farmaci della classe degli SGLT-2 inibitori, come empagliflozin, è dedicato il contributo del prof. Roberto Pontremoli.

Il contributo del prof. Perrone Filardi e della dr.ssa Gargiullo è invece focalizzato sui risultati del trial clinico EMPEROR-PRESERVED, recentemente conclusosi. Lo studio, del quale i nostri lettori potranno trovare un riassunto anche nell'ultima newsletter, mostra come empagliflozin sia una terapia efficace e sicura anche nei pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione conservata. Perrone Filardi e Gargiullo approfondiscono le implicazioni cliniche di questi dati, inquadrandoli nel contesto clinico epidemiologicamente emergente e sfidante dello scompenso con frazione di eiezione conservata.

Aprire invece un'ampia rassegna del dr. Paolo Di Bartolo sui vantaggi e i limiti delle nuove tecnologie per il monitoraggio della glicemia nelle persone con diabete mellito di tipo 2.

Vi auguriamo, come sempre, una Buona Lettura

Il Board Scientifico

Le tecnologie avanzate per il monitoraggio glicemico nelle persone con diabete mellito di tipo 2

Paolo Di Bartolo

UO di Diabetologia, Rete Clinica di Diabetologia Aziendale, Dipartimento Internistico di Ravenna, AUSL della Romagna

Una persona con diabete di tipo 2 (T2D) affronta quotidianamente, per la gestione della propria malattia, giornate scandite da molteplici "compiti". Il nostro paziente con T2D deve prestare attenzione al cibo da consumare e deve valutare l'impatto dell'introduzione degli alimenti o dell'esercizio sul dato glicemico. Se poi questo paziente è stato da noi avviato a una terapia insulinica, dovrà provvedere alla somministrazione dell'insulina, alla misura della glicemia pre e post pasto e dovrà prendere la decisione sul quantitativo di insulina e di carboidrati da introdurre. Tutto questo per molti pazienti si traduce in fatica e in una compromissione della qualità della vita. Oggi molte tecnologie sono disponibili per sostenere il paziente nella gestione del proprio diabete, tecnologie che possono alleggerire il "peso" della gestione della terapia, migliorando, a volte drammaticamente, non solo la qualità del controllo glicemico ma anche la qualità della vita stessa (1).

Il monitoraggio del glucosio

L'importanza del controllo glicemico capillare SMBG (Self-monitoring of blood glucose), soprattutto quando integrato in un percorso di educazione terapeutica strutturata, è da tempo documentato. Gli standard di cura del diabete AMD-SID raccomandano chiaramente l'SMBG con alto livello di evidenza e forza della raccomandazione (2) (Figura 1).

Le evidenze sono tali che la gestione del diabete di tipo 2, soprattutto se insulino trattato, senza il monitoraggio della glicemia, potrebbe essere paragonato alla guida di un automezzo con il parabrezza oscurato, oppure come intraprendere un lungo viaggio senza una mappa (3).

Nonostante i glucometri siano diventati sempre più piccoli, più veloci, accurati e precisi, e richiedano un volume di sangue sempre più esiguo, l'adesione ai piani di monitoraggio della glicemia

Raccomandazioni AMD SID - Autocontrollo glicemico - Automonitoraggio della glicemia capillare

L'autocontrollo glicemico domiciliare è indispensabile per i pazienti con diabete tipo 1, nei quali è parte integrante della terapia.

I A

L'autocontrollo glicemico è indispensabile nei pazienti con diabete di tipo 2 qualora il trattamento farmacologico comprenda l'insulina.

I B

L'autocontrollo glicemico domiciliare, nel diabete di tipo non insulino-trattato, è in grado di determinare un miglioramento del controllo glicemico a breve termine.

I A

Nei pazienti con diabete di tipo 2 non trattato con insulina, l'automonitoraggio glicemico, inserito in un programma di cura e associato a un'azione educativa strutturata, determina un miglioramento del controllo glicemico a lungo termine.

II B

Per raggiungere gli obiettivi glicemici postprandiali, e quindi ottenere un buon controllo glicemico globale, è utile anche la misurazione della glicemia postprandiale.

VIB

Fig. 1

con l'SMBG, soprattutto se intensivi, risulta essere assolutamente complessa. Oltre a ciò, con l'SMBG, la mancanza di frecce di tendenza, ovvero non conoscere l'andamento della glicemia e la relativa velocità, rende un atteggiamento proattivo nella gestione del proprio diabete particolarmente difficile se non addirittura non realizzabile (3).

Il monitoraggio continuo del glucosio (CGM) e il monitoraggio continuo real time del glucosio (rtCGM)

Per quanto detto sopra, fra le conquiste/progressi delle tecnologie in diabetologia, il monitoraggio continuo del glucosio e il monitoraggio real time rappresentano probabilmente una pietra miliare e hanno dimostrato, nei pazienti con diabete di tipo 1, di poter avere grande impatto (4). Grazie al CGM è stato possibile implementare nuovi approcci alla valutazione della qualità del compenso glicemico; informazioni finalmente facilmente disponibili, sulla variabilità glicemica e il time in range, quali il coefficiente di variazione e deviazione standard, sono diventati strumenti irrinunciabili nella gestione del diabete di tipo 1.

Anche per il diabete di tipo 2 sono stati definiti i target per questi indicatori ma, nonostante ciò, poche (se non pochissime) diabetologie adottano gli strumenti adeguati per definire al meglio lo stato di compenso glicemico (figura 2).

Il CGM, in verità, ha un profondo razionale quando pensato nelle persone con diabete di tipo 2 (T2D) sappiamo infatti come oltre il 30% dei pazienti con T2D, seguito nei servizi specialistici, sia trattato con insulina, secondo l'edizione annali AMD 2020, e come una alta percentuale (47%), di questi pazienti non sia in grado comunque di raggiungere il target nel nostro paese (5). Pur in assenza di dati puntuali sull'uso delle tecnologie avanzate, nei pazienti con diabete di tipo 2 nel nostro Paese è innegabile

come in questa popolazione i device che stanno trovando sempre più spazio nel diabete di tipo 1, siano meno utilizzati e forse anche questo fatto potrebbe essere una spiegazione della difficoltà con la quale questi pazienti raggiungono il target glicemico (3).

Effetto del CGM sulle modifiche dello stile di vita nelle persone con T2D

Sappiamo come la modifica dello stile di vita sia il primo step dell'algoritmo di cura del T2D. Esiste evidenza di come l'uso del CGM possa contribuire, se inserito in un percorso di educazione terapeutica strutturato a una reale modifica dello stile di vita, dieta ed esercizio fisico nelle persone con diabete di tipo 2 (3, 6).

Il limite degli studi che supportano l'efficacia del CGM quale supporto a migliorare lo stile di vita è nella breve durata della sperimentazione e nella modesta dimensione del campione. Mancano inoltre dati sulla sostenibilità di tale approcci, HTA e/o studi di costo-efficacia.

Impatto nelle persone con T2D del CGM sulla qualità del controllo glicemico

Alcune revisioni sistematiche, ormai datate, avevano suggerito benefici nel miglioramento del controllo glicemico grazie all'CGM, al rtCGM e CGM professionale, soprattutto nei soggetti trattati con insulina (7). Lo studio DiaMonD, oltre 158 soggetti trattati con insulina in multidose, dimostrò un miglioramento significativo della A1c nei soggetti avviati al rtCGM, con un guadagno dell'1% alla 12^a settimana e dello 0,8 % alla 24^a settimana (8).

Questi dati sono stati successivamente confermati in una meta-analisi più recente (3, 9) e sono stati successivamente confermati in uno scenario che, in questi mesi di pandemia, abbiamo dovuto affrontare, ovvero l'assistenza in telemedicina (3,10).

CGM ipoglicemia, variabilità glicemica e qualità della vita nelle persone con T2D

Nonostante sia stata documentata, proprio grazie all'uso del CGM, un'importante prevalenza di ipoglicemia nei pazienti con T2D (11), non abbiamo trial randomizzati controllati (RCT), con l'obiettivo primario di ridurre l'ipoglicemia in questa popolazione (3) e lo stesso possiamo affermare per la variabilità glicemica e la qualità della vita (3). Quanto sopra riportato ha portato alla stesura di raccomandazioni per l'uso del CGM nelle persone con diabete di tipo 2, che suggeriscono l'avvio di tale approccio su selezionati pazienti con T2D trattati con insulina e sottolineando comunque l'assenza di evidenza per i soggetti non trattati con insulina (3).

Il monitoraggio glicemico Flash (FLS)

Il monitoraggio flash (o intermittente) del glucosio, è stato approvato per il controllo glicemico sostitutivo dell'autocontrollo convenzionale. Ovviamente la disponibilità di un sistema non,

Target glicemici raccomandati valutabili con CGM nelle persone con T2D (3)

Parametro	T2D (%)	T2D con età avanzata o comorbidità significativa
HbA1c	<7,0	<8.0%
TIR (70–180 mg/dl)	>70	>50%
% sotto i 70 mg/dl	<4	<1%
% sotto i 54 mg/dl	<1	da evitare
variabilità del glucosio (CV)	≤36	≤33%

CV, coefficiente di variazione; T2D, diabete di tipo 2; TIR, tempo nell'intervallo.

Modificato da Battelino et al.

Fig. 2

(o mini) invasivo che consenta un monitoraggio non invasivo del glucosio in condizioni di digiuno sia nelle fasi post prandiali che al momento di coricarsi e anche nel corso della notte, ha tutte le potenzialità per rilevare patterns di iper o ipoglicemia e offrire al paziente e al clinico informazioni precedentemente non disponibili per l'ottimale aggiustamento/definizione della terapia o per la correzione dello stile di vita (13).

Traslare queste ipotizzate potenzialità in dati di evidenza non è però scontato, e in verità, ancora pochi sono gli RCT nel T2D.

È per questo che rivedremo brevemente anche i dati derivanti da trial osservazionali.

Il valore di FLS nei soggetti affetti da DMT2 è stato valutato all'interno del trial clinico REPLACE.[14] L'obiettivo dello studio, (un trial clinico randomizzato controllato prospettico, open label, non cieco), è stata la valutazione dell'efficacia a 6 mesi dell'utilizzo di FLS rispetto a SMGB in termini di miglioramento del controllo del glucosio per l'automonitoraggio in pazienti affetti da T2D in terapia insulinica multidose in un setting domiciliare. Nell'outcome primario dell'analisi a 6 mesi, non è stata osservata una differenza nella variazione dell'HbA1c nei due gruppi (gruppo di intervento $-3,1 \pm 0,75$ mmol/mol; gruppo di controllo $-3,4 \pm 1,04$; $p = 0,8222$), ma una diminuzione dei valori simile tra il valore alla baseline e al termine dello studio.

Nei pazienti con meno di 65 anni il decremento nei livelli di HbA1c è stato maggiore nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo (rispettivamente $-5,7 \pm 0,96$ mmol/mol e $-2,2 \pm 1,31$ mmol/mol; $p = 0,0301$), mentre nei pazienti con più di 65 anni il decremento è stato maggiore nel gruppo di controllo (gruppo di intervento $-0,6 \pm 1,09$ mmol/mol; gruppo di controllo $-5,4 \pm 1,45$ mmol/mol; $p = 0,0081$).

Il numero di episodi giornalieri di ipoglicemia a 6 mesi dall'inizio dello studio si è ridotto in entrambi i gruppi, ma è stata osservata una riduzione significativa degli episodi nel gruppo di intervento, FLS, rispetto al gruppo di controllo del 27,7%.

Nel complesso, la riduzione delle misure relative alle ipoglicemie tra il gruppo di intervento e il gruppo di controllo è risultata statisticamente significativa. I dati relativi al tempo trascorso in ipoglicemia mostrano come un numero significativamente maggiore di pazienti del gruppo di intervento rispetto a quelli del gruppo di controllo abbiano ottenuto una riduzione di almeno il 30% del tempo trascorso con livelli di glucosio < 70 mg/dL tra la baseline e il risultato a 6 mesi. È da osservare come i miglioramenti osservati in relazione all'ipoglicemia nel gruppo di intervento sono stati ottenuti senza riduzione del dosaggio dell'insulina.

Gli indici di variabilità glicemica, quale l'indice di basso livello di glucosio e i valori CONGA, sono stati significativamente ridotti nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo. In termini di soddisfazione correlata all'utilizzo di FLS, i riscontri forniti dai partecipanti risultano essere in larga parte positivi.

La maggior parte dei rispondenti, ha convenuto sul fatto che FLS fosse comodo, di facile utilizzo e meno problematico di SMGB, mentre il 98,4% ha affermato che raccomanderebbe il dispositivo a chiunque utilizzi insulina. A 6 mesi, il 100% dei partecipanti che hanno utilizzato FLS ha deciso di continuare la successiva fase open-access dello studio.

In questo studio una interessante correlazione è stata osservata tra il numero di scansioni giornaliere e i livelli di HbA1c. In particolare, i soggetti che hanno svolto più di 10 scansioni giornaliere hanno presentato valori di HbA1c significativamente più bassi dei pazienti che hanno svolto tra le 7 e le 10 scansioni giornaliere. Deve però essere sottolineato come i pazienti che hanno svolto più di 10 scansioni giornaliere presentassero alla baseline valori medi di HbA1c maggiori.

In relazione all'utilizzo di risorse, l'utilizzo di FLS è associato ad una migliore gestione della patologia e, a migliori outcome rispetto a SMGB in termini di riduzione delle ipoglicemie e complicanze di breve periodo e ha consentito una riduzione dell'utilizzo di risorse in termini di visite, di richiesta di ambulanze, di ricoveri ospedalieri e di giornate di ricovero. FLS è stato ben tollerato e non sono stati osservati eventi avversi severi correlati al dispositivo.

Lo studio REPLACE ha avuto una estensione open-access a 12 mesi per i pazienti del gruppo di intervento (15). L'obiettivo di questa fase è stato quello di valutare la sicurezza di FLS e il suo impatto sul controllo del glucosio in un orizzonte temporale più esteso. La popolazione di studio è stata pari a 139 soggetti che hanno concluso lo studio REPLACE nel gruppo di intervento; di questi, 125 hanno concluso la fase open-access. I soggetti che hanno utilizzato FLS per 12 mesi hanno avuto una sostanziale riduzione del numero e della durata degli eventi ipoglicemici.

Uno studio successivo randomizzato, controllato, multicentrico sull'efficacia clinica, soddisfazione del paziente e qualità della vita nel contesto Israeliano (16), ha documentato a 10 settimane un decremento medio di $-0,85\%$ ($\pm 0,45$), rispetto al decremento medio di $-0,32\%$ ($\pm 0,39$) del gruppo in monitoraggio con SMGB, con una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi. La frequenza di episodi di ipoglicemia non ha avuto una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi. Infine, in termini di sicurezza, non sono stati riportati episodi di ipoglicemia severa o eventi avversi severi.

L'approccio al monitoraggio glicemico con FLS nelle persone con T2D è stato valutato in alcuni studi paralleli osservazionali retrospettivi a braccio singolo in Austria, Francia e Germania (17). Obiettivo delle tre analisi è stato determinare l'impatto di FLS sul monitoraggio del controllo glicemico in pazienti affetti da DMT2 in terapia insulinica multidose.

L'analisi ha incluso pazienti con età ≥ 18 anni, affetti da DMT2, in trattamento con terapia insulinica multiiniettiva da per almeno 1

anno, con utilizzo di FLS da almeno 3 mesi, con livelli di HbA1c tra 8,0% e 12,0% (64-108 mmol/mol) nei 3 mesi precedenti l'utilizzo di FLS e almeno una misurazione del livello di HbA1c tra il terzo e il sesto mese dall'inizio dell'utilizzo del dispositivo. L'utilizzo di FLS, rispetto alla precedente fase in cui i soggetti affetti da DMT2 hanno utilizzato SMGB (strisce reattive e lancette pungidito), ha consentito un decremento dei livelli di HbA1c statisticamente significativo in tutti i tre contesti indagati.

Il supporto di un approccio al controllo glicemico con FLS nel T2D è stato valutato anche in pazienti NON in terapia insulinica intensiva in uno studio osservazionale retrospettivo condotto da Miller e colleghi (18). È stata valutata la variazione dei livelli di HbA1c a 6 e a 12 mesi dopo l'inizio dell'utilizzo di FLS in pazienti affetti da DMT2 in trattamento con insulina a lunga durata o terapia non insulinica. A 6 mesi si è osservata una riduzione del livello di HbA1c di - 0,8% e a 12 mesi di - 0,6%. La principale riduzione è stata osservata nel gruppo di pazienti non in trattamento con insulina.

Dati relativi ai soggetti affetti da DMT2 non in trattamento con bolo prandiale insulinico sono stati raccolti in uno studio osservazionale retrospettivo da Wright e colleghi per valutare le conseguenze cliniche dell'utilizzo di FLS. (19). L'outcome primario è stata la valutazione delle ospedalizzazioni per iperglicemie e ipoglicemie come diagnosi primaria o accessi ambulatoriali in emergenza con le stesse diagnosi. La coorte selezionata è sta-

ta formata da 7.167 soggetti con età media di 53,3 anni (\pm 9,5), prevalentemente maschi (51,5%). Le ospedalizzazioni e gli accessi ambulatoriali in emergenza nei sei mesi precedenti all'adozione di FLS e nei sei mesi successivi all'adozione sono risultate significativamente ridotte ($p = 0.025$).

Questi ed altri dati hanno portato l'American Diabetes Association negli Standard of Medical Care in Diabetes nel 2021 a raccomandare, senza distinzione fra diabete di tipo 1 o tipo 2, che, quando usato in modo appropriato, l'FLS, in combinazione con una terapia insulinica intensiva, MDI o terapia con microinfusore, potrebbe essere utile nel ridurre la A1c e nel ridurre l'esposizione al rischio di ipoglicemia negli adulti o giovani con diabete mellito in sostituzione dell'autocontrollo glicemico capillare (evidenza di livello C) (20).

Conclusioni

Appare quindi evidente come, seppur con livelli di evidenza bassi, sia il CGM che il FLS abbiano espresso potenzialità nell'impattare positivamente sulla gestione del T2D.

L'elevata prevalenza del diabete di tipo 2 apre purtroppo considerazioni sulla sostenibilità di un approccio basato su queste due tecnologie ampiamente diffuso. Ulteriori ricerche sono necessarie per dimostrare la costo-efficacia e l'impatto nel lungo periodo del CGM e del FLS nelle persone con diabete di tipo 2.

BIBLIOGRAFIA

1. <https://www.healthline.com/health/type-2-diabetes/best-devices-and-tech#glucometers>
2. <https://www.siditalia.it/clinica/standard-di-cura-amd-sid>
3. Jackson MA, Ahmann A, Shah VN. Type 2 Diabetes and the Use of Real-Time Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2021 Mar;23(S1):S27-S34. doi: 10.1089/dia.2021.0007. PMID: 33534631; PMCID: PMC7957379.
4. Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Recent Studies Demonstrating Improved Glycemic Outcomes. *Diabetes Technol Ther*. 2017 Jun;19(S3):S25-S37. doi: 10.1089/dia.2017.0035. PMID: 28585879; PMCID: PMC5467105.
5. https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2020/12/Annali-nuova-versione-2020_3_17_11-prot-2.pdf
6. Ehrhardt N, Al Zaghaf E. Behavior Modification in Prediabetes and Diabetes: Potential Use of Real-Time Continuous Glucose Monitoring. *J Diabetes Sci Technol*. 2019 Mar;13(2):271-275. doi: 10.1177/1932296818790994. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30066574; PMCID: PMC6399786.
7. Poolsup N, Suksomboon N, Kyaw AM. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of continuous glucose monitoring (CGM) on glucose control in diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2013 Jul 23;5:39. doi: 10.1186/1758-5996-5-39. PMID: 23876067; PMCID: PMC3728077.
8. Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, Ahmann A, Haller S, Kruger D, McGill JB, Polonsky W, Price D, Aronoff S, Aronson R, Toschi E, Kollman C, Bergenstal R; DIAMOND Study Group. Continuous Glucose Monitoring Versus Usual Care in Patients With Type 2 Diabetes Receiving Multiple Daily Insulin Injections: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2017 Sep 19;167(6):365-374. doi: 10.7326/M16-2855. Epub 2017 Aug 22. PMID: 28828487.
9. Janapala RN, Jayaraj JS, Fathima N, Kashif T, Usman N, Dasari A, Jahan N, Sachmechi I. Continuous Glucose Monitoring Versus Self-monitoring of Blood Glucose in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review with Meta-analysis. *Cureus*. 2019 Sep 12;11(9):e5634. doi: 10.7759/cureus.5634. PMID: 31700737; PMCID: PMC6822918.
10. Majithia AR, Kusiak CM, Armento Lee A, et al.: Glycemic outcomes in adults with type 2 diabetes participating in a continuous glucose monitor-driven virtual diabetes clinic: prospective trial. *J Med Internet Res* 2020;22:e21778
11. Klimontov VV, Myakina NE: Glucose variability indices predict the episodes of nocturnal hypoglycemia in elderly type 2 diabetic patients treated with insulin. *Diabetes Metab Syndr* 2017;11:119-124
12. Fonseca VA, Grunberger G, Anhalt H, et al.: Continuous glucose monitoring: a Consensus Conference of the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. *Endocr Pract* 2016;22:1008-1021
13. Grant AK, Golden L. Technological Advancements in the Management of Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2019 Dec 20;19(12):163. doi: 10.1007/s11892-019-1278-3. PMID: 31863200.
14. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a

- Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther.* 2017 Feb;8(1):55-73. doi: 10.1007/s13300-016-0223-6. Epub 2016 Dec 20. PMID: 28000140; PMCID: PMC5306122.
15. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Use of Flash Glucose-Sensing Technology for 12 months as a Replacement for Blood Glucose Monitoring in Insulin-treated Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2017 Jun;8(3):573-586. doi: 10.1007/s13300-017-0255-6. Epub 2017 Apr 11. PMID: 28401454; PMCID: PMC5446381.
 16. Yaron M, Roitman E, Aharon-Hananel G, Landau Z, Ganz T, Yanuv I, Rozenberg A, Karp M, Ish-Shalom M, Singer J, Wainstein J, Raz I. Effect of Flash Glucose Monitoring Technology on Glycemic Control and Treatment Satisfaction in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2019 Jul;42(7):1178-1184. doi: 10.2337/dc18-0166. Epub 2019 Apr 29. PMID: 31036546.
 17. Kröger J, Fasching P, Hanaire H. Three European Retrospective Real-World Chart Review Studies to Determine the Effectiveness of Flash Glucose Monitoring on HbA1c in Adults with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2020 Jan;11(1):279-291. doi: 10.1007/s13300-019-00741-9. Epub 2019 Dec 12. PMID: 31833041; PMCID: PMC6965548.
 18. EDEN MILLER, LAURA BRANDNER, EUGENE WRIGHT JR. HbA1c Reduction after Initiation of the FreeStyle Libre System in Type 2 Diabetes Patients on Long-Acting Insulin or Noninsulin Therapy. *Diabetes* 2020 Jun; 69(Supplement 1): -. <https://doi.org/10.2337/db20-84-LB>
 19. Wright EE Jr, Kerr MSD, Reyes IJ, Nabutovsky Y, Miller E. Use of Flash Continuous Glucose Monitoring Is Associated With A1C Reduction in People With Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin or Noninsulin Therapy. *Diabetes Spectr.* 2021 May;34(2):184-189. doi: 10.2337/ds20-0069. Epub 2021 Feb 10. PMID: 34149259; PMCID: PMC8178717.
 20. Standard of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2021 Jan;44(Suppl 1). doi: 10.2337/dc21-S006.

Pensare prima al cuore e rene

Diego Carleo

Diabetologo presso Asl Napoli 2 Nord
Polo Diabetologico - Casoria (NA)

Premessa

Fino a qualche anno fa l'obiettivo principale di trattamento nel paziente diabetico era rappresentato dalla riduzione dell'emoglobina glicata (Treat to Target). Ma nel 2016 sono stati pubblicati i dati di 21 anni di follow up di un importante trial clinico, lo STENO-2 che randomizzava pazienti con diabete mellito tipo 2 (DMT2) e danno d'organo (microalbuminuria) a terapia ipoglicemizzante standard o a trattamento intensivo dei fattori di rischio ed un controllo più aggressivo del diabete con valori di emoglobina glicata target inferiori a 6,5%. È emerso che, a fronte di un netto impatto sulla sopravvivenza nel braccio di pazienti trattati con strategia più aggressiva, a questo non corrispondeva una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari che permaneva superiore al 30% a 10 anni. Quindi a prescindere dall'intensità del trattamento ipoglicemizzante l'incidenza di eventi cardiovascolari rimaneva elevata. Pertanto ridurre solo la glicemia riduce le complicanze microvascolari ma non la mortalità. Da qui l'esigenza di trovare un nuovo paradigma terapeutico e trial disegnati ad hoc, che prendessero in considerazione non il solo compenso glicemico ma anche i benefici cardiovascolari e renali (Treat to Benefic).

Caso Clinico

Il paziente, 57 anni, dirigente scolastico, ex fumatore, familiarità per malattia diabetica (madre), affetto da Diabete Mellito tipo 2 da circa 5 anni in trattamento con metformina 500mg 1x2. La sua attività fisica risulta essere molto limitata anche per gli impegni familiari. Dopo essere stato inizialmente valutato al Centro Diabetologico di riferimento è stato inviato al suo medico di medicina generale (MMG) che controlla la sua emoglobina glicata semestralmente. Circa sei mesi fa ha effettuato gli esami del sangue che il suo MMG gli prescrive periodicamente. Attualmente è un po' in ansia perché l'ultima volta l'emoglobina glicata era aumentata rispetto al passato ed il suo MMG gli aveva modificato la terapia ipoglicemizzante, aumentando il dosaggio della **metformina a 1000 mg due volte al dì e gliclazide RM 30 mg una volta al dì**. Inoltre aveva cercato di impegnarsi a perdere peso senza risultato.

Alla visita odierna presentava:

- Peso: 87 kg, BMI 31,2 kg/m²
- L'emoglobina glicata 8,8% - 72,7 mmol/mol
- La glicemia a digiuno 156 mg/dl
- Assetto lipidico LDL 148 mg/dl, TRIGL 280 mg/dl
- Pressione arteriosa: 150/95 mmHg
- Creatinemia 1,6 mg/dl
- Funzione renale eGFR 97ml/min. microalbuminuria (ACR 154 mg/g)
- GOT, GPT, gGT 47, 65, 78 UI/l
- Autocontrollo glicemico: valori a digiuno attorno a 180-190 mg/dl, prima di pranzo ~ 210 mg/dl, post-pranzo; 260 mg/dl, prima di cena ~ 2170 mg/dl, e post-cena ~ 2190 mg/dl
- Non complicanze retiniche né evidenza di neuropatia periferica
- Modesta ateromasia TSA (stenosi 20% ICA sx)
- Steatosi epatica di grado intenso

Alla luce di questi esami il MMG decide che è il caso di inviare il paziente al Centro Diabetologico.

Il diabetologo di turno decide di riprendere le motivazioni che devono indurre ad un miglioramento del controllo glicemico, rivede



Fig. 1

le abitudini alimentari e fornisce suggerimenti per ridurre un po' l'introito calorico. Propone una modificazione precisa dell'attività fisica, sulla base delle abitudini, inoltre, in considerazione degli esami ematochimici e dei profili glicemici, decide di modificare la terapia ipoglicemizzante nel seguente modo: **sitagliptin/metformina 50/1000 mg x2** sospendendo la gliclazide. Aggiungendo ramipril 10 mg e atorvastatina 20 mg.

Dopo 4 mesi il paziente torna al controllo con i seguenti parametri:

- Peso 85 kg, BMI 30,5 kg/m²
- L'emoglobina glicata 7,9% - 61,7 mmol/mol
- La glicemia a digiuno 186 mg/dl
- Assetto lipidico LDL 130 mg/dl, TRIGL 220 mg/dl
- Pressione arteriosa: 150/90 mmHg
- Creatinemia 1,7 mg/dl
- Funzione renale eGFR 105 ml/min. microalbuminuria (ACR 169mg/g)
- GOT, GPT, gGT 50, 61, 75 UI/l

Il diabetologo decide di persistere con la terapia ipoglicemizzante confermando sitagliptin/metformina 50/1000 mg x2

All'ottavo mese di terapia il paziente torna al controllo con i seguenti parametri:

- Peso 86 kg, BMI 30,8 kg/m²
- L'emoglobina glicata 8,3% - 67,2 mmol/mol
- La glicemia a digiuno 191 mg/dl
- Assetto lipidico LDL 137 mg/dl, TRIGL 225 mg/dl
- Pressione arteriosa: 160/90 mmHg
- Creatinemia 1,5 mg/dl
- Funzione renale eGFR 112 ml/min. microalbuminuria (ACR 179 mg/g)
- GOT, GPT, gGT 57, 71, 71 UI/l

Il diabetologo decide di modificare ulteriormente la terapia in atto sospendendo il sitagliptin e impostando una terapia di associazione **metformina e empagliflozin con 5/1000 mg 1 compressa a colazione e 1 compressa a cena**, al fine di favorire il calo ponderale, miglioramento del compenso glicemico e apportando una protezione cardio-renale. Aggiungendo rosuvastatina/ezetimibe 10 mg/10 mg.

Dopo 3 mesi di terapia il paziente torna al controllo con i seguenti parametri:

- Peso 83 kg, BMI 29,8 kg/m²
- L'emoglobina glicata 7,2% - 55,2 mmol/mol
- La glicemia a digiuno 157 mg/dl
- Assetto lipidico LDL 125 mg/dl, TRIGL 211 mg/dl
- Pressione arteriosa: 140/80 mmHg
- Creatinemia 1,4 mg/dl

Ambulatorio di Diabetologia



Fig. 2

Ambulatorio di Diabetologia



Fig. 3

- Funzione renale eGFR 110 ml/min. microalbuminuria (ACR 121 mg/g)
- GOT, GPT, gGT 42, 59, 56 UI/l

Al sesto mese di terapia il paziente torna al controllo con i seguenti parametri:

- Peso 80 kg, BMI 28,7 kg/m²
- L'emoglobina glicata 6,9% - 51,9 mmol/mol
- La glicemia a digiuno: 135 mg/dl
- Assetto lipidico LDL 104 mg/dl, TRIGL 142 mg/dl
- Pressione arteriosa: 130/80 mmHg
- Creatinemia 1,2 mg/dl

- Funzione renale eGFR 110 ml/min. microalbuminuria (ACR 45 mg/g)
- GOT, GPT, gGT 37, 41, 46 UI/l

Dopo 6 mesi di terapia con empagliflozin

Il paziente ha ridotto l'emoglobina glicosilata da 67,2 mmol/mol → 51,9 mmol/mol (8,3 % → 6,9%), ha perso altri 6 kg in 6 mesi riducendo il suo BMI, ha regredito il valore della sua microalbuminuria migliorando anche la pressione arteriosa.

Conclusioni

Questo caso clinico ci mostra come l'utilizzo precoce (early treatment) di un farmaco innovativo come empagliflozin, appartenente alla classe degli SGLT-2i abbia portato importanti ed immediati benefici in termini cardio-renali, in un paziente diabetico che oggi classifichiamo "a rischio molto alto" (prevenzione primaria) secondo le recenti linee guida ESC-EASD 2019 dove è fortemente raccomandato l'utilizzo degli SGLT-2i dopo il fallimento da metformina indipendente dal valore di glicata. La sottoanalisi dal trial EMPA-REG OUTCOME (1), ha già dimostrato come l'aggiunta di empagliflozin ad una terapia ipoglicemizzante standard porti beneficio sugli outcomes renali attraverso:

- la riduzione della nefropatia, già diagnosticata o di nuova insorgenza,

- il rallentamento della progressione verso la macroalbuminuria,
- il rallentamento del raddoppio della creatinina sierica (accompagnato da un $Egfr < 45$ ml/mn
- tempo ritardato all'inizio della dialisi

La stessa sottoanalisi dimostrava come il trattamento con empagliflozin in add-on alla terapia standard (farmaci ipoglicemizzanti e farmaci con attività antipertensiva) fosse indipendente dal controllo glicemico e dai livelli basali di albuminuria. La malattia diabetica rappresenta oggi il paradigma della cronicità, richiede pertanto un approccio multidisciplinare attraverso la riduzione della glicemia ma, allo stesso tempo, con intervento deciso su tutti i fattori di rischio cardio-renale (sindrome cardio-nefro-metabolica) per prevenire le complicanze e ridurre la mortalità. L'avvento di farmaci innovativi come l'empagliflozin capace di ridurre anche il peso corporeo e la pressione arteriosa hanno rivoluzionato l'approccio alla cura del paziente ampliando le competenze cardio/rene metaboliche del diabetologo che rimane ad oggi l'unico prescrittore di questi farmaci. È auspicabile che in breve tempo ci sia una sempre più rapida sostituzione dei farmaci ipoglicemizzanti orali tradizionali con questi farmaci innovativi dalle evidenti proprietà di protezione cardiovascolare. Per tale motivo il Diabetologo moderno prima di iniziare una nuova terapia non può non pensare prima al cuore al rene.

BIBLIOGRAFIA

1. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):323-334. doi:10.1056/NEJMoa1515920

Uso dell'associazione Empagliflozin/linagliptin in un paziente a rischio cardiovascolare

Baldassare **Grassa**

*Specialista ambulatoriale c/o ASST Lariana,
Presidio Ospedaliero Mariano Comense, U.O.S. Diabetologia*

Il caso clinico in oggetto è rappresentato da un maschio di 60 anni, diabetico dal 2007. Familiarità per diabete (madre, deceduta per neoplasia al seno); padre deceduto per ictus.

Ex fumatore di 10 sigarette al dì, non beve alcolici, riferisce regolare attività fisica (cammina 30 minuti al dì); disoccupato (ex operaio). Riferisce alimentazione non sempre regolare, talora eccede nel consumo di pane e pasta. Dislipidemico da circa dieci anni, in terapia con atorvastatina 20 mg, sindrome depressiva trattata con mirtazapina 15 mg, bromazepam 4,5 mg e sertralina 150 mg/die. La tabella 1 riassume i principali parametri ematochimici delle visite effettuate dal paziente dal 2018 al maggio 2021.

In prima visita si rilevava la presenza di toni tachiaritmici, su tutti i focolai: per escludere una eziologia cardiologica è stato richiesto ECG basale, risultato nella norma.

La terapia antidiabetica impostata dal MMG (Medico di Medicina Generale) prevedeva l'uso di glimepiride 2 mg e metformina a RM (Rilascio Modificato) 1000 mg/die.

Si è concordato con il paziente appuntamento dopo sei mesi in Day service, al fine di completare lo screening delle complicanze legate alla malattia di base.

In tale occasione il paziente ha esibito:

- Fundus oculi: negativo per retinopatia diabetica;
- Elettrocardiogramma: RS, FC 80 bpm

Sono stati eseguiti Biotesiometria e monofilamento (nella norma), polsi periferici (presenti).

È stata effettuata terapia educativa da infermiera professionale, in merito ad autocontrollo, correzione dell'ipoglicemia, cura ed igiene del piede per la prevenzione delle ulcere, correzione dello stile di vita.

I dati antropometrici risultavano stabili.

Gli esami ematochimici erano sovrapponibili ai precedenti ed è stata confermata la terapia in corso.

Il paziente è stato rivisto a distanza di un anno (settembre 2019) in ambulatorio: nei limiti di norma gli indici di funzionalità epatica e renale, migliorato il profilo lipidico, lieve incremento dell'HbA1c ed incremento di peso di circa 5 kg.

Il calcolo del rischio cardiovascolare, secondo le Linee Guida ESC 2019 (Tabella 2), nel caso del paziente, risultava alto (diabete, dislipidemia)

Il paziente non si mostrava, però, propenso a modifiche della

Riassunto dei principali parametri rilevati durante le visite effettuate dal 2018 al 2021

	2018 (gennaio)	2018 (luglio)	2019	2020	2021
BMI	24,6	24,6	26,4	25,7	23,8
HbA1c (%)	6,7	6,7	7,1	7,3	6,9
Pressione Arteriosa (mm Hg)	130/80	140/70	145/75	135/75	125/80
Circonferenza vita (cm)	94	94	100	96	90
Glicemia (mg/dl)	125	125	131	139	104
Creatinina (mg/dl)	0,76	0,79	0,91	0,91	0,76
ACR (mg/g creatinina)	5,6	5,4	12,6	11,5	9,1
AST/ALT (U/L)	27/39	24/38	26/24	30/26	Non dosati
LDLc (mg/dl)	91	107	96,4	96,4	Non dosati

Tab. 1

**Valutazione del rischio cardiovascolare nel paziente diabetico secondo le Linee guida ESC/EASD 2019.
Non si parla più di prevenzione primaria o secondaria,
ma direttamente di rischio cardiovascolare (moderato, alto, molto alto)**

RISCHIO	DEFINIZIONE
Molto alto (<10% a 10 anni)	Uno dei seguenti: <ul style="list-style-type: none"> • presenza di malattia cardio-vascolare conclamata • presenza di altri danni d'organo (proteinuria, GFR < 30 ml/min/1.73 m², ipertrofia ventricolo sinistro, retinopatia) • tre o più fattori di rischio maggiori (età, ipertensione, dislipidemia, fumo, obesità) • diabete tipo 1 ad esordio precoce (1-10 anni) o lunga durata (> 20 anni)
Alto (5-10% a 10 anni)	Diabete da almeno 10 anni, senza danni agli organi bersaglio più qualsiasi altro fattore di rischio
Moderato	Pazienti giovani (tipo 1 < 35 anni, tipo 2 < 50 anni) con diabete da meno di 10 anni senza altri fattori di rischio

Tab. 2

terapia antidiabetica, poiché, a suo dire, i valori glicemici rilevati erano "buoni".

È stato rivisto ad un anno di distanza (settembre 2020): i dati antropometrici rilevavano lieve calo ponderale, glicemia a digiuno in incremento, HbA1c in ulteriore modesto rialzo, nei limiti la funzione epatorenale.

All'ECD TSA si rilevava ateromasia dei vasi epioartici, ma non stenosi emodinamicamente significative.

È stata suggerita modifica della terapia antidiabetica, rispiegando al paziente sia il rischio connesso all'uso delle sulfaniluree (ipoglicemia, precoce perdita della secrezione beta-cellulare, aumento del rischio cardiovascolare), sia la possibilità di utilizzare terapie antidiabetiche più moderne, efficaci e capaci di dare cardio-nefroprotezione. Si è concordata sospensione di glimepiride, mantenimento di metformina e introduzione di associazione precostituita Empagliflozin/linagliptin 10/5 mg.

Si è dato appuntamento per visita di controllo dopo 6 mesi.

Al controllo (maggio 2021) il dato antropometrico rilevante era dato dal calo ponderale, di circa 5 kg; gli esami ematochimici principali mostravano HbA1c in calo dello 0,4%, nella norma la funzione epatorenale ed il profilo lipidico.

È stata confermata la terapia antidiabetica impostata alla visita precedente.

Discussione

Nel caso clinico discusso, il paziente presentava in prima visita una terapia poco adeguata (sulfanilurea), nonostante un apparente buon compenso.

Il paziente è stato studiato in Day Service, per screening delle complicanze eventualmente presenti (è risultato negativo).

Si è scelto di modificare la terapia, sia per eliminare il rischio ipoglicemico (sospensione di sulfanilurea), sia per dare una tera-

pia che desse protezione cardiaca e renale. La scelta di introdurre da subito la doppia associazione (Empagliflozin/linagliptin), ha consentito di dare da subito equilibrio glicometabolico e di ridurre il rischio di flogosi del tratto genitale, spesso manifestabile con i glicosurici.

Conclusioni

Dal 2016 siamo in possesso di una interessante classe di ipoglicemizzanti orali, gli SGLT2-I, o glifozine.

Oltre a determinare una buona efficacia in termini di miglioramento del compenso glicemico e calo ponderale, questa nuova classe di farmaci ha dimostrato protezione cardiovascolare (nel caso specifico di Empagliflozin, riduzione di recidiva di IMA del 38%, riduzione dell'ospedalizzazione per scompenso cardiaco del 35%) e renale (riduzione del 46% del rischio che si verificasse endpoint renale composito, cioè IRC terminale, raddoppio della creatinina sierica o morte per patologia renale o cardiovascolare) (1,2,3).

I DPP IV-I sono una classe di ipoglicemizzanti orali in uso da oltre un decennio; sono caratterizzati da un elevato profilo di sicurezza cardiovascolare, da discreta efficacia sul compenso metabolico, da rarità di eventi avversi.

La possibilità che abbiamo, attualmente, di associare queste due classi di farmaci ci può consentire, in determinati pazienti, di abbinarne le qualità, agendo su compenso glicometabolico, peso corporeo, protezione cardiovascolare e renale.

Questa duplice terapia si è dimostrata anche ben tollerata; è nota ormai l'azione intrinsecamente antiflogistica dei DPP IV-I, che mitiga il principale effetto avverso degli SGLT2-I (flogosi dei genitali esterni) (4).

Ritengo, infine, che, nel prescrivere una terapia antidiabetica adeguata si debba mirare non soltanto a raggiungere un buon

compenso glicemico, ma anche alla **cardionefroprotezione** ed alla **riduzione o annullamento del rischio ipoglicemico**, soprattutto nella popolazione anziana, e che venga soprattutto **utilizzata in modo precoce**, al fine di modificare re-

pentinamente la storia clinica dei pazienti, soprattutto se nella fase iniziale della malattia diabetica, o ancora in assenza di complicanze.

BIBLIOGRAFIA

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Boedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J med* 2015 Sep 17.
2. Paterno E, Pawar A, Franklin JM, Najafzadeh M, Déruaz-Luyet A, Brodovicz KG, Sambevski S, Bessette LG, Santiago Ortiz AJ, Kulldorff M, Schneeweiss S. Empagliflozin and the Risk of Heart Failure Hospitalization in Routine Clinical Care: A First Analysis from the Empagliflozin Comparative Effectiveness and Safety (EMPRISE) Study. *Circulation*. 2019 Apr 8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.
3. Milton Packer, M.D., Stefan D. Anker, M.D., Ph. D., Javed Butler, M.D., gerasimos Filippatos, M.D., Stuart J. Pocock, Ph. D., Peter Carson, M.D., James Jannuzzi, M.D., Sobodh Verma, M.D., Ph D., Hiroyuki Tsutsui, M.D., Martina Brueckmann, M.D., Waheed Jamal, M.D., Karen Kimura, Ph. D., et al. for the EMPEROR-Reduced Trial Investigators Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in heart failure. *New England Journal of Medicine* 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2022190
4. Fadini GP, Bonora BM, Mayur S, Rigato M, Avogaro A. Dipeptyl peptidase-4 inhibitors moderate the risk of genitourinary tract infections associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Mar; 20 (3):740-744. doi: 10.1111/dom.13130. Epub 2017 Nov 15.

Empagliflozin: quali ipotesi a sostegno degli effetti renali?

Roberto Pontremoli

Dipartimento di Medicina Interna

Università degli Studi e IRCCS Ospedale Policlinico San Martino

Nel 2015, lo studio EMPA-REG OUTCOME dimostrava per la prima volta, sorprendentemente, l'efficacia di Empagliflozin nel ridurre la mortalità cardiovascolare e per tutte le cause in pazienti con diabete tipo 2 (1-2). Successivamente, numerosi trial clinici hanno confermato l'effetto degli SGLT2i anche nella protezione d'organo a livello renale e cardiaco. A fronte di questi entusiasmanti risultati e oltre cinque anni dopo la pubblicazione dello studio EMPA-REG OUTCOME, i meccanismi che sostengono gli effetti nefroprotettivi di Empagliflozin e, più in generale, degli SGLT2i sono ancora oggetto di studio e di approfondimento.

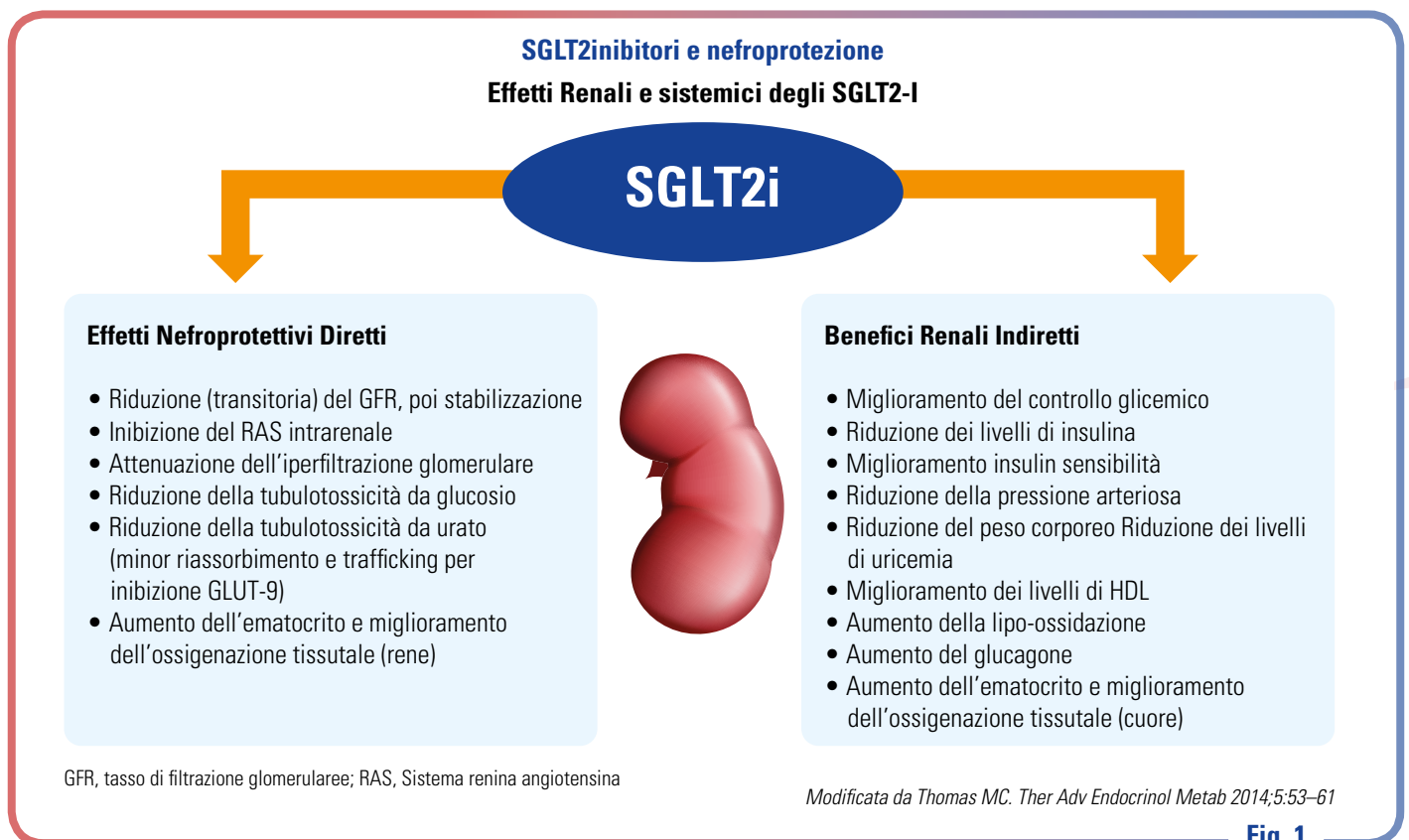
Come funzionano gli SGLT2-i?

Numerosi sono i meccanismi d'azione proposti per spiegare gli

straordinari effetti di nefroprotezione osservati a lungo termine con l'utilizzo di gliflozine. Alcuni, specificatamente intrarenali, altri invece presenti a livello sistemico e tuttavia potenzialmente importanti ed in grado di impattare favorevolmente sul rene (Figura 1) (3).

Effetti renali diretti

Inibendo selettivamente il meccanismo di cotrasporto sodio-glucosio situato sul versante apicale delle cellule del tubulo renale prossimale, gli SGLT2-i riducono il riassorbimento tubulare del glucosio filtrato al glomerulo, determinandone l'escrezione nelle urine (glicosuria) (Figura 2). I farmaci glicosurici promuovono così la natriuresi e sono in grado di attivare, a livello della macula



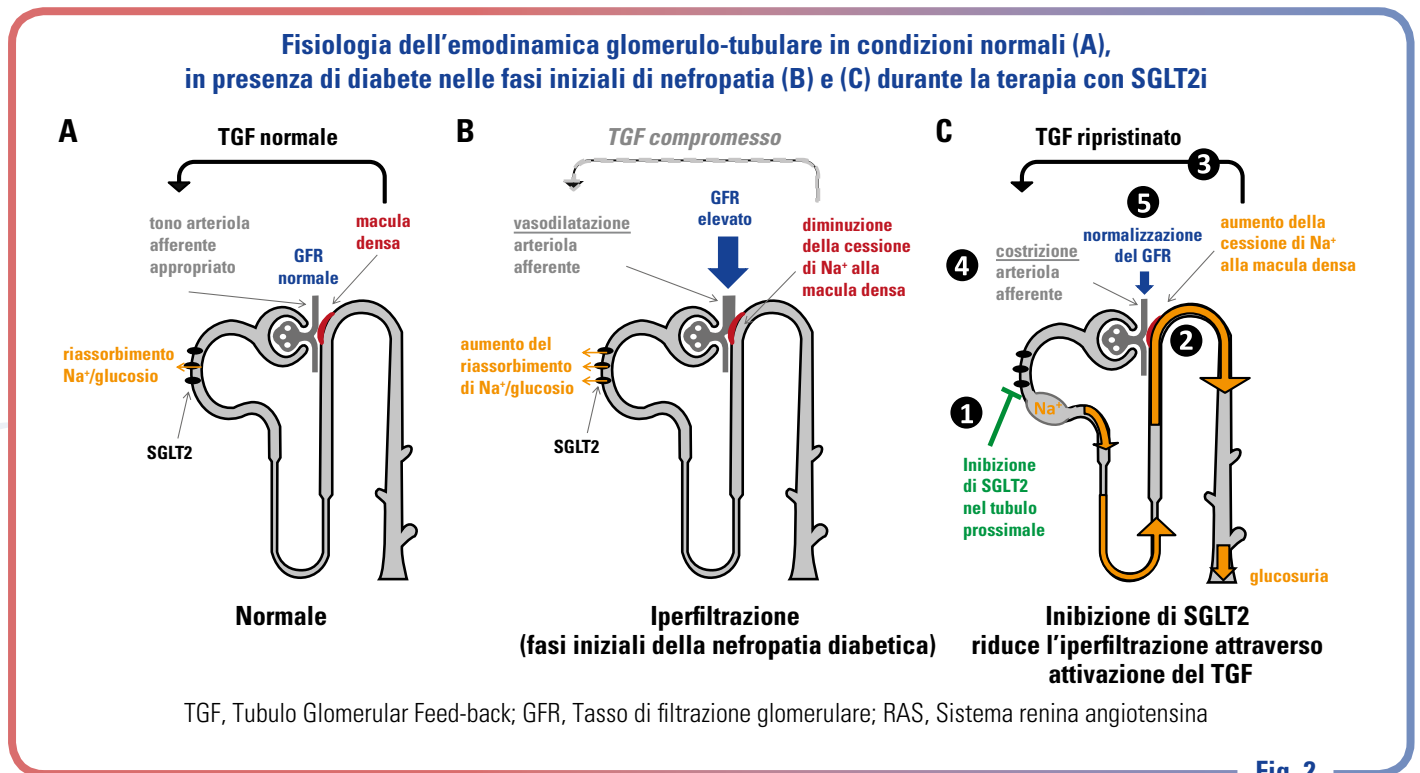


Fig. 2

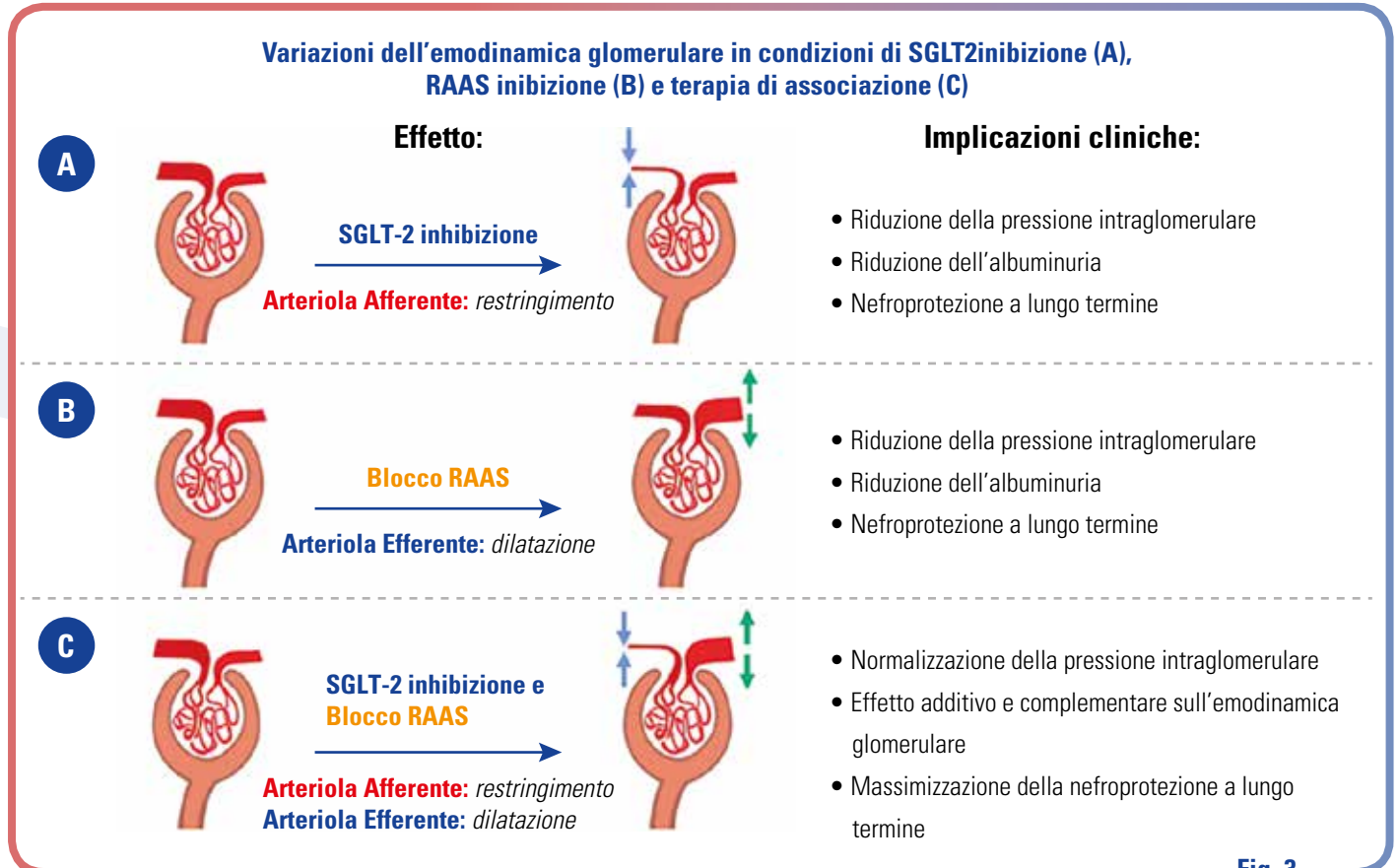
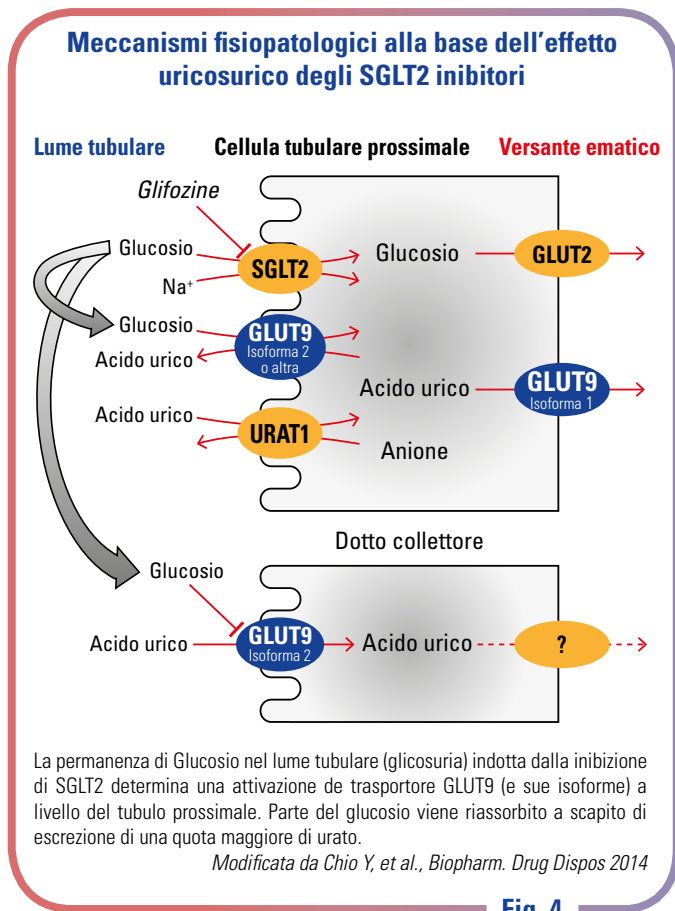


Fig. 3



ficare gli effetti favorevoli degli SGLT2i sono l'inibizione del SRAA intrarenale e l'aumento dell'ossigenazione tissutale (sia a livello glomerulare che tubulare) secondaria all'aumento dell'ematokrito.

Effetti renali indiretti

Accanto ai suddetti effetti prettamente intrarenali, alcuni effetti sistemici dei farmaci glicosurici potrebbero contribuire in modo significativo alla nefroprotezione a lungo termine. Tra i primi è necessario ricordare la riduzione della HbA1c, il miglioramento dell'insulino sensibilità e della glucotossicità sulla funzione beta-cellulare. L'instaurarsi di un bilancio calorico negativo (la glicosuria comporta in media una perdita di 500 Kcal/sett) e la riduzione del peso corporeo concorrono, con l'aumento della natriuresi e con la riduzione del volume del liquido extracellulare, alla normalizzazione della volemia ed alla riduzione della pressione arteriosa. Anche il miglioramento del profilo metabolico, caratterizzato da riduzione dei livelli di uricemia ed aumento dei valori di HDL Colesterolo potrebbe a lungo termine esercitare effetti favorevoli sulla funzione renale. È stato proposto inoltre che i farmaci SGLT2i possano determinare uno shift metabolico favorevole, inducendo una maggior lipo-ossidazione a scapito dei processi glicolitici. Ciò potrebbe avere importanti ricadute in termini di miglior bioenergetica soprattutto a livello delle cellule miocardiche. Il conseguente miglioramento della performance cardiaca potrebbe in questo modo tradursi in un miglioramento dell'emodinamica sistemica e quindi anche renale.

densa, il meccanismo di feedback tubulo-glomerulare (mediato dall'AMPC), che comporta un riaggiustamento dell'emodinamica glomerulare con incremento del tono dell'arteriola afferente e riduzione della pressione intraglomerulare e della frazione di filtrazione. Ciò comporta una transitoria lieve riduzione del GFR (filtrato glomerulare) ma nel lungo termine attenua lo sviluppo di glomerulosclerosi (1). È interessante notare che queste variazioni emodinamiche sono apparentemente additive e complementari a quelle osservabili con l'utilizzo di farmaci inibitori del SRAA (Inibitori del Sistema Renina Angiotensina Aldosterone) (Figura 3). Contestualmente, gli SGLT2-i riducendo il riassorbimento di glucosio a livello delle cellule tubulari esercitano un effetto di protezione cellulare e riducono lo stress ossidativo. Questi effetti si traducono in una minore incidenza di danno tubulare di tipo ischemico e, a lungo termine, in una riduzione di infiammazione e fibrosi a livello tubulo-interstiziale. Un interessante corollario alla persistenza di glicosuria, nonché ulteriore potenziale meccanismo di nefroprotezione a livello tubulare, è rappresentato dall'attivazione del controtrasportatore tubulare Glucosio-Urato GLUT-9 (Figura 4), ciò che comporta un aumento della uricosuria con riduzione dell'uricemia. Ulteriori meccanismi intrarenali che possono concorrere a giusti-

Empagliflozin e nefroprotezione: beyond glycemia?

Lo straordinario effetto di protezione renale delle glifozine è stato confermato nello studio Credence (4) in pazienti con nefropatia diabetica conclamata, con vari gradi di albuminuria e valori di eGFR basali compresi tra 30 e 90 ml/min. Ancor più recentemente un rallentamento significativo della progressione renale è stato osservato nello studio Dapa-CKD, che includeva un sottogruppo di pazienti nefropatici non diabetici (5). Questi risultati confermano le sottoanalisi condotte sullo studio EMPA-REG OUTCOME in pazienti con vari fenotipi di malattia renale, le quali hanno evidenziato come l'effetto di nefroprotezione osservato con empagliflozin sia presente indipendentemente dai valori di GFR (Figura 5) e dalla presenza o assenza di albuminuria (Figura 6). Lo studio EMPA-KIDNEY, tuttora in corso, consentirà di verificare in modo definitivo se il beneficio dei farmaci glicosurici si estenda a pazienti non diabetici, con GFR notevolmente ridotto (fino a 20 ml/min) e senza albuminuria (6)

Conclusioni

Empagliflozin è stato il primo, tra i farmaci della classe delle glifozine, a dimostrare una riduzione della mortalità cardiovascolare e globale in pazienti con diabete di tipo 2. Gli straordi-

Nello studio EMPA-REG OUTCOME l'efficacia di empagliflozin nel rallentare la progressione della malattia renale è stata osservata su tutti gli endpoint renali, indipendentemente dal fenotipo di presentazione

EMPA-REG OUTCOME - Outcome Renali in pazienti con DKD con/senza albuminuria vs tutti gli altri

	Empagliflozin		Placebo		Hazard ratio (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)	Interazione p-value
	n eventi/N	%	n eventi/N	%			
Insorgenza o peggioramento di nefropatia*							
Tutti i pazienti	525/4124	12.7	388/2061	18.8	0.61 (0.53, 0.70)		
DKD con Albuminuria	n/a	n/a	n/a	n/a	NC		0.1145
DKD senza Albuminuria	150/829	18.1	128/431	29.7	0.53 (0.42, 0.67)		
Tutti gli altri	332/3219	10.3	228/1589	14.3	0.67 (0.56, 0.79)		
ESKD, raddoppio della creatinina or morte renale[†]							
Tutti i pazienti	31/4645	0.7	37/2323	1.6	0.40 (0.25, 0.64)		
DKD con Albuminuria	17/504	3.4	19/260	7.3	0.40 (0.21, 0.77)		0.4462
DKD senza Albuminuria	6/838	0.7	5/438	1.1	NC		
Tutti gli altri	7/3253	0.2	13/1609	0.8	0.26 (0.10, 0.64)		
ESKD, decline del 40% eGFR decline, o morte renale[‡]							
Tutti i pazienti	108/4645	2.3	87/2323	3.7	0.59 (0.45, 0.78)		
DKD con Albuminuria	49/504	9.7	36/260	13.8	0.56 (0.36, 0.86)		0.9858
DKD senza Albuminuria	21/838	2.5	18/438	4.1	0.56 (0.30, 1.06)		
Tutti gli altri	36/3253	1.1	33/1609	2.1	0.53 (0.33, 0.85)		

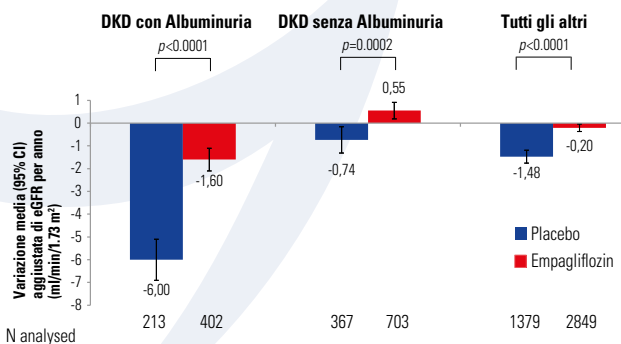
*Definita come progressione a macroalbuminuria (UACR >300 mg/g); raddoppio della creatinina associato ad un eGFR of ≤45 ml/min/1.73 m² (MDRD formula); inizio del trattamento sostitutivo o morte renale (I pazienti con DKD e Albuminuria sono stati esclusi da questa analisi).

[†]ESKD definito come inizio del RRT o eGFR <15 ml/min/1.73 m². [‡]ESKD definito come inizio del RRT o eGFR <10 ml/min/1.73 m². DKD con Albuminuria definita come UACR >300 mg/g con qualsiasi eGFR (CKD-EPI); DKD non-albuminurica definita come eGFR <60 ml/min/1.73 m² and UACR ≤300 mg/g; Tutti gli altri gruppi definiti come eGFR ≥60 ml/min/1.73 m² or UACR ≤300 mg/g. DKD, diabetic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; n/a, not applicable; NC, not calculated; RRT, renal replacement therapy; UACR; urinary albumin-to-creatinine ratio;

Modificata da Wanner et al Diabetes Obes Metab. 2020;1-13

Fig. 5

EMPA-REG OUTCOME
Variazioni di eGFR per anno durante un periodo di mantenimento pre-specificato (da settimana 4 alla fine del trattamento)



Il confronto tra pazienti con fenotipo renale diverso (albuminurico vs NON albuminurico) nello studio EMPA-REG OUTCOME ha confermato la significativa maggiore efficacia di Empagliflozin rispetto a Placebo nel rallentare il declino del GFR nel tempo, pur nel contesto di un rischio renale minore nel setting non albuminurico. Questi risultati sono di particolare rilevanza clinica poiché, sebbene in assenza di albuminuria la storia naturale nella nefropatia sia caratterizzata da una progressione relativamente meno grave, questa tipologia di pazienti sono ormai la maggioranza nella pratica clinica quotidiana.

Modificata da Wanner et al Diabetes Obes Metab. 2020;1-13

Fig. 6

nari risultati osservati con empagliflozin nello studio EMPA-REG OUTCOME, in seguito confermati in alcuni altri studi di outcome cardiovascolare e di protezione renale con farmaci della stessa classe, sono attribuibili, in larga misura, all'effetto nefroprotettivo e di protezione cardiaca degli SGLT2i. I risultati di questi studi sono stati rapidamente recepiti nelle raccomandazioni delle Linee Guida internazionali e l'impiego di SGLT2-i è attualmente raccomandato in tutti i pazienti diabetici a rischio renale indipendentemente dal controllo glicometabolico, eventualmente anche in monoterapia (7). È interessante notare come gli effetti nefro e cardioprotettivi osservati con le glifozine in tutti gli studi condotti fino ad oggi sono sempre stati ottenuti on top a terapie già notoriamente efficaci, almeno parzialmente, in termini di nefroprotezione. A questo proposito, non essendo disponibili confronti diretti con i farmaci RAAS-i, è lecito interrogarsi circa l'efficacia relativa di queste due classi farmacologiche nei pazienti a rischio renale (Tabella 1). Qualora gli studi in corso, in particolare lo studio EMPA-KIDNEY, confermassero gli effetti di nefroprotezione anche in pazienti non diabetici, gli SGLT2-i potrebbe presto diventare la terapia di riferimento in tutti i pazienti nefropatici, indipendentemente dall'eziologia e dal fenotipo di presentazione.

Gli SGLT2is sono superiori ai RAASis nella nefroprotezione?

	ACEis/ARBs	SGLT2is
Riduzione Rischio Relativo	15-20%	40-50%
Efficacia in Prevenzione Primaria	NO	SI
Efficacia in Prevenzione Secondaria	SI	SI
Efficacia in pazienti con fenotipo NON albu	NO	SI
Efficacia on top a RAASis	/	SI
Efficacia on top a SGLT2is	?	/

Tab. 1

BIBLIOGRAFIA

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 2117-28.
2. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 323-34.
3. Leoncini G, Russo E, Bussalino E, Barnini C, Viazzi F, Pontremoli R. SGLT2is and Renal Protection: From Biological Mechanisms to Real-World Clinical Benefits. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 4441.
4. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019; 2295-2306.
5. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.
6. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. Herrington WG, Preiss D, Haynes R, von Eynatten M, Staplin N, Hauske SJ, George JT, Green JB, Landray MJ, Baigent C, Wanner C. *Clin Kidney J.* 2019 Feb 11;13(4):722.
7. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018; 2669-2701.

Scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata: da EMPEROR-Preserved una prima efficace arma per il trattamento di una sindrome multiforme

Pasquale Perrone **Filardi**¹, Paola **Gargiulo**²

¹ Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Sezione di Cardiologia, Università degli Studi di Napoli Federico II

² Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche, Università degli Studi di Napoli Federico II

Lo scompenso cardiaco (SC) è una sindrome clinica caratterizzata da specifici segni e sintomi, secondaria ad anomalie strutturali e/o funzionali del cuore che determinano incremento delle pressioni intracardiache e/o riduzione della gittata cardiaca a riposo e/o durante sforzo. Le nuove Linee Guida ESC riclassificano lo scompenso in relazione alla frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FE), in SC a ridotta FE (FE<40%), SC a FE moderatamente ridotta (FE 40-49%) e SC a frazione di eiezione

preservata (FE >50%) (1). Questa riclassificazione segna dunque con maggiore chiarezza i valori di "normalità" della FE e si fonda sull'analisi retrospettiva dei trials pubblicati negli ultimi anni sullo SC nei quali pazienti con FE tra il 40% e il 50% presentavano benefici simili a quelli con FE <40%. Un'altra interessante novità è la modifica dei criteri per la definizione di scompenso cardiaco a FE > 40%, come mostrato in figura 1.

Come evidente, la sostanziale differenza è nella definizione di

Scompenso Cardiaco (SC) Definizione

Linee guida - ESC 2016			
Tipo di SC	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Criteri di diagnosi	Segni e sintomi	Segni e sintomi	Segni e sintomi
	FE < 40%	FE 41-49%	FE ≥ 50%
		Elevati valori di peptidi natriuretici	Elevati valori di peptidi natriuretici
		Almeno 1 tra: • Malattia cardiaca strutturale (Ipertrofia VS, dilatazione AS) • Disfunzione diastolica	Almeno 1 tra: • Malattia cardiaca strutturale (Ipertrofia VS, dilatazione AS) • Disfunzione diastolica
Linee guida - ESC 2021			
Tipo di SC	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Criteri di diagnosi	Segni e/o sintomi	Segni e/o sintomi	Segni e/o sintomi
	FE < 40%	FE 41-49%	FE ≥ 50%
			Evidenza strumentale di anomalia cardiaca strutturale e/o funzionale compatibili con aumentate pressioni di riempimento del ventricolo sinistro/disfunzione diastolica (inclusi elevati valori di BNP o NT-proBNP)

Modificata da Ponikowski P et al., Kardiol Pol, 2016 e McDonagh TA et al., Eur Heart J, 2021

Fig. 1

SC a FE lievemente ridotta per la quale è sufficiente la presenza di sintomi e/o segni e FE tra 41 e 49%, e di SC a FE preservata per cui è necessaria solo la presenza di anomalie strutturali o funzionali compatibili con elevate pressioni di riempimento (per esempio anche il solo incremento dei peptidi natriuretici) (dettagliate in figura 2) in associazione a sintomi e/o segni di SC. Più in generale, lo SC a FE preservata racchiude un'ampia varietà di quadri fisiopatologici e la popolazione, dal punto di vista delle caratteristiche demografiche, si differenzia considerevolmente

da quella a FE ridotta, per l'età più avanzata, la maggior percentuale di donne, la più elevata percentuale di pazienti affetti da fibrillazione atriale, insufficienza renale cronica e comorbidità non cardiovascolari (CV), nonché la prevalente eziologia non ischemica.

Probabilmente proprio per la considerevole differenza tra le condizioni che vanno sotto la dizione di SC a FE preservata, nessuno dei trials condotti finora [PEP-CHF (perindopril)(3), CHARM-Preserved (candesartan)(4), I-PRESERVE (irbesartan)(5), TOPCAT

Anomalie strutturali, funzionali, biochimiche compatibili con disfunzione diastolica del ventricolo sinistro/elevate pressioni di riempimento ventricolare sinistro

Parametro	Valori di riferimento	Commenti
Indice di massa ventricolo sinistro Spessore relativo di parete	≥95 g/m ² (F), ≥115 g/m ² (M) >0,42	Sebbene la presenza di rimodellamento concentrico o ipertrofia del VS sia a sostegno della diagnosi di SC a FE preservata, la loro assenza non la esclude
Volume atrio sinistro indicizzato	>34 ml/m ² (RS)	In assenza di FA o patologia valvolare, l'ingrandimento atriale sinistro è segno di elevate pressione di riempimento del ventricolo sinistro (in presenza di FA, il valore di riferimento è >40 ml/m ²)
Rapporto E/E a riposo	>9	Sensibilità 78% specificità 59% per la presenza di SC a FE preservata rispetto al test da sforzo invasivo, anche se i valori di precisione riportati sono vari. Un cut-off più alto di 13 ha una sensibilità inferiore (46%) ma una specificità superiore (86%)
NT-proBNP BNP	>125 (RS) o >365 (FA) pg/ml >35 (RS) o >105 (FA) pg/ml	Più del 20% dei pazienti con evidenza di SC a FE preservata a test invasivi, hanno i valori PN al di sotto del cut-off superiore, soprattutto in presenza di obesità
Pressione sistolica in arteria polmonare Velocità del rigurgito tricuspidalico a riposo	>35 mmHg >2,8 m/s	Sensibilità del 54% specificità del 85% per la presenza di SC a FE preservata rispetto a test invasivi sotto sforzo

FA: fibrillazione atriale; SC scompenso cardiaco; FE: frazione di eiezione; PN: peptidi natriuretici; RS: ritmo sinusale; VS: ventricolo sinistro

Modificata da McDonagh TA et al., Eur Heart J, 2021

Fig. 2

Indicazione per il trattamento dei pazienti con Scompenso cardiaco a Frazione d'Eiezione preservata

Parametro	Classe	Livello
Nei pazienti con SC a FE preservata è raccomandato lo screening e il trattamento delle concomitanti patologie cardiovascolari e comorbidità non cardiovascolari	I	C
Nei pazienti con SC a FE preservata e segni e sintomi di congestione è raccomandata la terapia con diuretici al fine di alleviare i sintomi	I	C

SC scompenso cardiaco; FE: frazione di eiezione;

Modificata da McDonagh TA et al., Eur Heart J, 2021

Fig. 3

Criteria di inclusione ed esclusione EMPEROR-Preserved

Criteria di inclusione	Criteria di esclusione
Età ≥ 18 anni	Sindrome coronarica acuta, ictus o attacco ischemico transitorio nei precedenti 90 giorni
SC cronico in classe NYHA II/III/IV	Attesa di (o pregresso) trapianto cardiaco ortotopico
FE > 40%	PAS ≥ 180 mm Hg
NE-proBNP ≥ 300 pg/ml in pazienti senza fibrillazione atriale (FA), o NT-proBNP >900 pg/ml in pazienti con FA	Ipotensione sintomatica o PAS ≤100 mm Hg
Diagnosi di malattia cardiaca strutturale nei 6 mesi prima dell'arruolamento	Insufficienza epatica o renale (eGFR <20 ml/min/1,73 m ²)
Dose stabile di diuretici assunti per via orale in terapia cronica, se prescritti	Pregressa o attuale assunzione in terapia di inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio
Ospedalizzazione per SC nei 12 mesi prima dell'arruolamento	

SC scompenso cardiaco; FE: frazione di eiezione, Frammento aminoterminale del pro peptide nutriuretico di tipo B; NT-proBNP; FA: fibrillazione atriale; PAS: Pressione Arteriosa Sistolica

Modificata da Anker SA et al., N Engl J Med, 2021

Fig. 4

Caratteristiche della popolazione

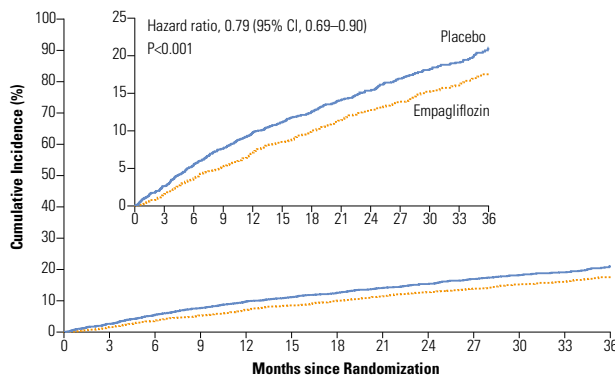
Caratteristiche	Empagliflozin (N = 2997)	Placebo (N = 2991)
Età (anni)	71.8±9.3	71.9±9.6
Sesso femminile n= (%)	1338 (44.6%)	1338 (44.7%)
Classe NYHA n= (%)		
Classe I	3 (0.1%)	1 (<0.1%)
Classe II	2432 (81.1%)	2451 (81.9%)
Classe III	552 (18.4%)	531 (17.8%)
Classe IV	10 (0.3%)	8 (0.3%)
Frazione di eiezione (FE)		
FE > 40% a < 50%	995 (33.2%)	988 (33.0%)
FE ≥ 50% a < 60%	1028 (34.3%)	1030 (34.4%)
FE ≥ 60%	974 (32.5%)	973 (32.5%)
Eziologia dello SC		
Ischemico	1079 (36.0%)	1038 (34.7%)
Non ischemico	1917 (64.0%)	1953 (65.3%)
Ospedalizzazioni per SC (entro 12 mesi)	699 (23.3%)	670 (22.4%)
Fibrillazione atriale	1543 (51.5%)	1514 (50.6%)
Diabete mellito II	1466 (48.9%)	1472 (49.2%)
Iperensione arteriosa	2721 (90.8%)	2703 (90.4%)
IRC (eGFR <60 ml/min/1.73 m ²) n/n tot %	1504/2997 (50.2%)	1484/2989 (49.6%)

SC scompenso cardiaco; FE: frazione di eiezione; IRC: insufficienza renale cronica

Modificata da Anker SA et al., N Engl J Med, 2021

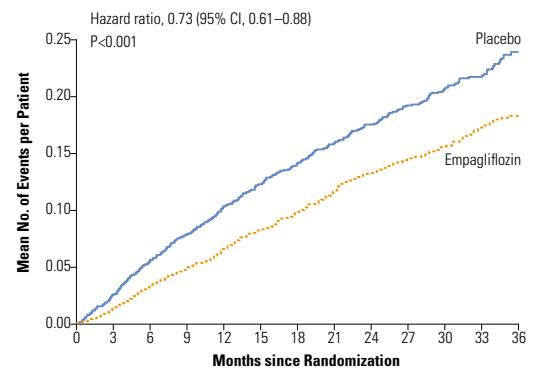
Fig. 5

Outcome primario: composito di morte cardiovascolare o ospedalizzazione per scompenso cardiaco



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Placebo	2991	2888	2786	2706	2627	2424	2066	1821	1534	1278	961	681	400
Empagliflozin	2997	2928	2843	2780	2708	2491	2134	1858	1578	1332	1005	709	402

Outcome secondario: ospedalizzazioni per scompenso cardiaco



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Placebo	2991	2945	2901	2855	2816	2618	2258	1998	1695	1414	1061	747	448
Empagliflozin	2997	2962	2913	2869	2817	2604	2247	1977	1684	1429	1081	765	446

Modificata da Anker SA et al., N Engl J Med, 2021

Fig. 6

(spironolattone)(6), DIG-preserved (digossina)(7), PARAGON-HF (sacubitril/valsartan)(8)) aveva dimostrato di ridurre in maniera convincente la morbilità e la mortalità CV, se non in analisi retrospettive relative a specifici sottogruppi. Al momento della pubblicazione, in assenza di chiare evidenze sulla presenza di farmaci che siano in grado di modificare la prognosi, le Linee Guida laconicamente raccomandano per i pazienti con SC a FE preservata solo lo screening e il trattamento delle comorbidità CV e non CV e l'utilizzo dei diuretici per controllare sintomi e segni di congestione (Figura 3).

In concomitanza con le nuove linee guida ESC, è stato pubblicato su The New England Journal of Medicine il trial Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction (EMPEROR-Preserved) (9). L'EMPEROR-Preserved è uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco, disegnato per valutare gli effetti dell'inibitore del cotrasportatore SGLT-2, empagliflozin, sugli outcomes CV in una popolazione di pazienti affetti da SC a FE preservata o lievemente ridotta, secondo la nuova classificazione delle LG. Sono stati arruolati complessivamente 5988 pazienti con SC in classe funzionale NYHA II-IV e FE >40%, diabetici e non diabetici (Figura 4), randomizzati a ricevere Empagliflozin (10 mg/die) o placebo. La durata media del follow-up è stata di 26,2 mesi. Le caratteristiche della popolazione sono riassunte in Figura 5.

L'outcome primario era il composito di morte CV e ospedalizzazione per SC, gli outcomes secondari le ospedalizzazioni per SC

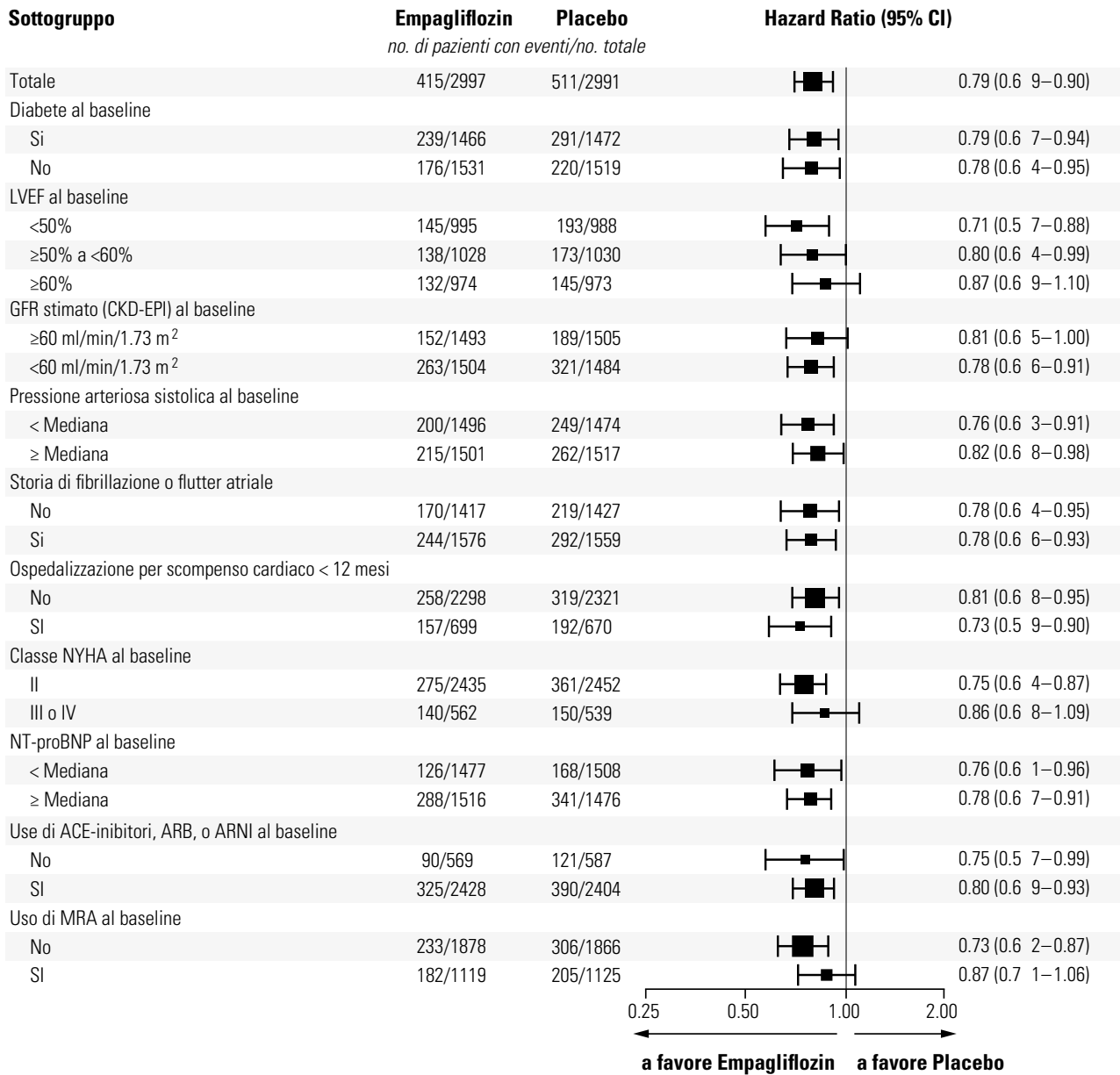
e il tasso di riduzione del filtrato glomerulare renale. Dall'analisi dei dati è risultata una riduzione statisticamente significativa dell'outcome primario nel gruppo trattato con empagliflozin rispetto al gruppo placebo, con una diminuzione del rischio relativo del 21% (6.9 vs. 8.7 eventi per 100 pazienti-anno; hazard ratio, 0.79; 95% CI, 0.69 - 0.90; P<0.001) (Figura 6).

La analisi prespecificata degli outcome secondari ha dimostrato che la riduzione dell'end point primario è stata prevalentemente trainata dalla riduzione delle ospedalizzazioni per SC pari al 29%, con una nominale riduzione della mortalità per cause CV che non ha raggiunto la significatività statistica, mentre le ospedalizzazioni totali (ovvero inclusa la prima e quelle ricorrenti nello stesso paziente) si sono significativamente ridotte del 27% (Figura 7).

L'effetto di empagliflozin sull'incidenza dell'outcome primario si è dimostrato significativo nei sottogruppi prespecificati. In particolare, lo studio ha arruolato il 49% di soggetti diabetici ed il 51% di non diabetici, dimostrando un beneficio simile nei due gruppi; altra analisi di sottogruppo molto informativa dal punto di vista clinico è stata quella nei sottogruppi di FE (tra 40 e 50%, tra 50% e 60%, e sopra 60%) dove la analisi di interazione ha dimostrato una indipendenza del beneficio indipendente dai valori di frazione di eiezione.

Lo studio EMPEROR dimostra quindi per la prima volta una evidenza di beneficio in un contesto clinico epidemiologicamente emergente e sfidante, finora privo di studi clinici favorevoli.

Outcome primario nei sottogruppi



Modificata da Anker SA et al., N Engl J Med, 2021

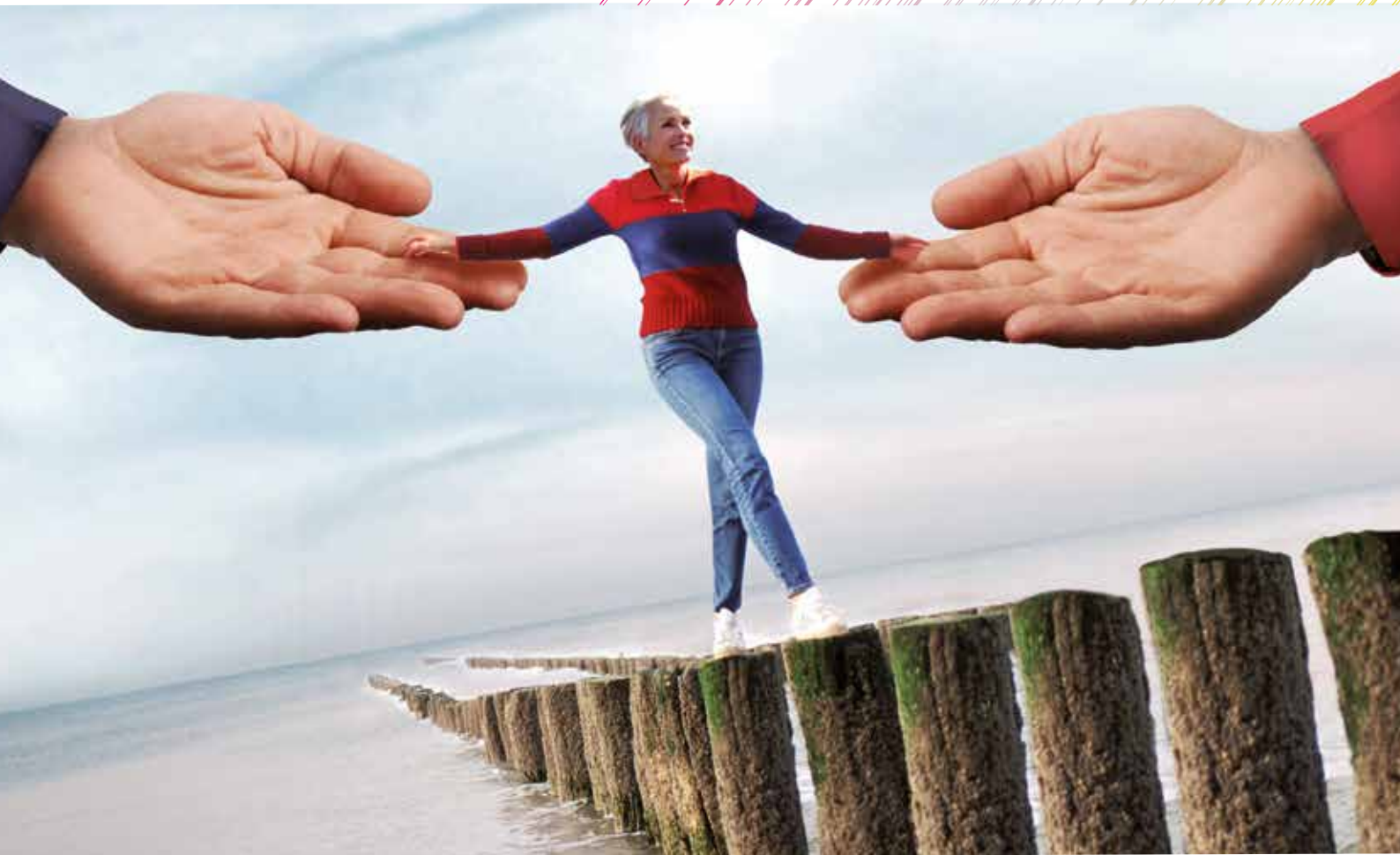
Fig. 7

Questa evidenza è consistente con le analisi retrospettive del PARAGON-HF (8) e del TOPCAT (6) che suggeriscono un beneficio clinico dei rispettivi farmaci esteso fino a valori di FE tra 50 e 60%. L'evidenza di beneficio di empagliflozin, in pazienti diabetici e non diabetici, si estende dunque lungo tutto lo spettro di FE, da FE ridotta a FE preservata, includendo i tre fenotipi identificati dalle nuove LG ESC 2021, e rappresenta una rilevante novità terapeutica che si spera potrà essere presto recepita nelle raccomandazioni delle LG sullo SC cardiaco ed implementata nella pratica clinica del prossimo futuro.

tro di FE, da FE ridotta a FE preservata, includendo i tre fenotipi identificati dalle nuove LG ESC 2021, e rappresenta una rilevante novità terapeutica che si spera potrà essere presto recepita nelle raccomandazioni delle LG sullo SC cardiaco ed implementata nella pratica clinica del prossimo futuro.

BIBLIOGRAFIA

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al., 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, *Kardiol Pol.* 2016;74(10):1037-1147
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Aug 27;ehab368.
3. Cleland JG, Tendera M, Adamus J et al. The PEP Investigators. Perindopril for elderly people with chronic heart failure: the PEP-CHF study. *Eur J Heart Fail* 1999;1:211-217.
4. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet* 2003;362:777-781.
5. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ et al. I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359:2456-2467.
6. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF et al. TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383-1392.
7. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL et al. the Ancillary Digitalis Investigation Group trial. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure. *Circulation* 2006;114:397-403.
8. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS et al. PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1609-1620.
9. Anker SA, Butler J, Filippatos G et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021 Aug 27. doi: 10.1056/NEJMoa2107038. Online ahead of print.



La missione dell'alleanza.

Offrire soluzioni innovative che possano fare la differenza per le persone con il diabete.

Lo studio approfondito del diabete:
per creare differenza.

Soluzioni personalizzate
per la vita di ogni giorno.