

La scelta della gliflozina in monoterapia in un paziente affetto da diabete e scompenso cardiaco destro secondario a BPCO e OSAS

Angela Del Prete

UOC Diabetologia P.O. Pertini, ASL Roma 2

Il caso clinico presentato riguarda un uomo di 66 anni, edicolante, sposato con due figli. Ha una vita sedentaria ed è un ex forte fumatore. Risulta affetto da diabete mellito tipo 2, obesità, BPCO, sindrome delle apnee notturne (OSAS) ed ipertensione arteriosa. Il paziente era stato visitato presso il nostro Ambulatorio circa 4 anni prima in occasione della diagnosi di diabete e posto in terapia con Metformina 1000 1 cp x 2.

Dopo tale visita era stato seguito per il diabete dal proprio medico curante con riferito buon controllo glicemico. Si ripresenta presso il nostro Ambulatorio circa un mese dopo la dimissione da un reparto di Medicina Interna, dove era stato ricoverato per dispnea ingravescente ed edemi declivi.

Di seguito sono riportati i dati salienti della lettera di dimissione (Figura 1).

Caso Clinico

Diagnosi:

'BPCO riacutizzata, Acidosi mista (respiratoria e lattica), Insufficienza respiratoria cronica, OSAS, Ipertensione polmonare secondaria, Scompenso cardiaco, Insufficienza renale acuta, Diabete mellito tipo 2, Obesità, Ipertensione arteriosa, Dislipidemia, Steatosi epatica, Iperuricemia'

Accertamenti eseguiti:

All'ingresso:

- EGA (in aria ambiente) PH 7,18, pO₂ 48 mmHg, satO₂ 76%, pCO₂ 73 mmHg, HCO₃⁻ 18 mmol/L, Lat 9 mmol/L;
- Glicemia 198 mg/dl, HbA_{1c} 7,2%, creatinina 2 mg/dl (filtrato 35,7 ml/min), azotemia 84 mg/dl, BNP 880 pg/ml, PCR 10 mg/L, D-dimero 0,7 mcg/ml
- Valore dell'acido urico: 11 mg/dl

Alla dimissione:

- EGA (in O₂ 2l/min) PH 7,4, pO₂ 69 mmHg, sat O₂ 94%, pCO₂ 45, HCO₃⁻ 30 mmol/L, Lat 1 mmol/L;
- Glicemia 122 mg/dl, creatinina 1,1 mg/dl (filtrato 71 ml/min), BNP 210 pg/ml, colesterolo LDL 110 mg/dl, HDL 32 mg/dl, trigliceridi 180 mg/dl, AST 52 mU/mL, ALT 36 mU/mL, microalbuminuria 80 mg/g creat
- ECG: RS, Bb dx (fig A)
- Ecocardiogramma: atrio dx dilatato, ipertrofia del ventricolo dx, insufficienza tricuspide, PAPS 50 mmHg, FE 50% (fig B)
- Rx torace: segni enfisema, marcata accentuazione della trama broncovasale con quadro di 'polmone sporco'.
- HRCT: segni di enfisema centrolobulare prevalente ai lobi superiori, isolate bronchiectasie diffuse
- Ecografia addome: steatosi epatica di grado moderato

Terapia consigliata a domicilio:

O₂ 2 l/min per 12 ore, C-PAP notturna, Beclometasone + Formoterolo + Glicopirronio bromuro 1 puff x 2, Telmisartan 80 mg 1 cp, Bisoprololo 1,25 1 cp, Furosemide 1 cp x 2, Allopurinolo 300 ½ cp, Acido acetilsalicilico 100 mg 1 cp, Rosuvastatina 20 mg 1 cp, Glargine 10 unità s.c. ore 22.

Durante la degenza la metformina era stata sospesa ed era stato impostato un regime insulinico s.c. basal-bolus anche per fronteggiare il rialzo glicemico secondario alla terapia cortisonica e.v. praticata per la riacutizzazione della BPCO. Stabilizzate le condizioni cliniche, le glicemie negli ultimi giorni di degenza si erano normalizzate ed il paziente era stato dimesso con sola insulina basale.

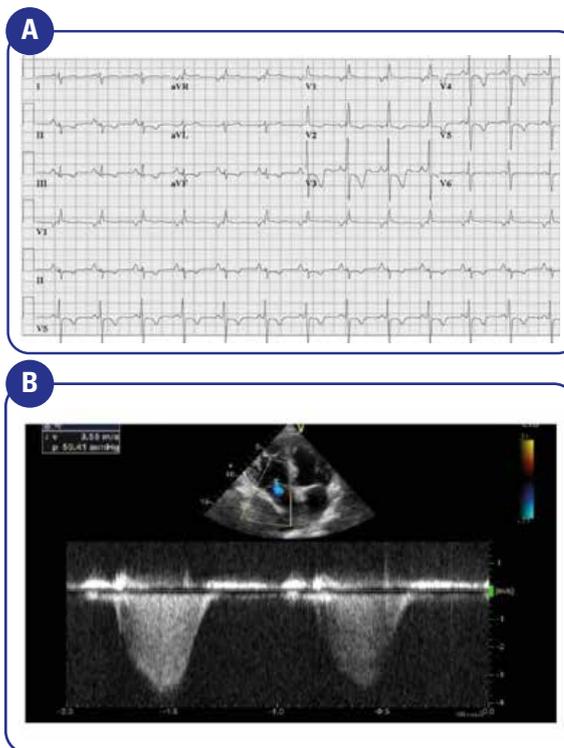


Fig. 1

In occasione della nostra visita ambulatoriale rileviamo: Peso 98 kg, h 1,68 m, BMI 34,7 kg/m², circonferenza vita 118 cm, PA 135/90 mmHg.

Scarico dati da glucometro: glicemie capillari rilevate costantemente prima di colazione e, con schema alternato, prima di pranzo e cena. Glicemia media: 123 mg/dl

La nostra scelta terapeutica

Sospendiamo Glargine e prescriviamo empagliflozin 10 mg 1 cp. Educiamo il paziente alla nuova terapia, raccomandandogli un'adeguata igiene intima allo scopo di evitare possibili infezioni urogenitali.

Razionale della scelta

Ragionando nell'ottica del treat to benefit e non del semplice treat to target, scegliamo di modificare la terapia nonostante le glicemie siano apparentemente ben controllate con la terapia insulinica in atto. È infatti preferibile scegliere un trattamento che abbia un impatto positivo non solo sul controllo glicemico ma anche sui vari elementi riconducibili alla sindrome metabolica che caratterizza questo paziente (obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemia, iperuricemia, steatosi epatica) e sul suo profilo di rischio cardio-nefrovascolare molto alto. La nostra scelta ricade su una gliflozina perché, ha un effetto positivo su tutti gli elementi della sindrome e anche perché, alla luce dei dati di letteratura e delle linee guida, rappresenta la tipologia di trattamento che conferisce a tale paziente un'alta protezione dal rischio di reospedalizzazione per scompenso cardiaco (1) e di progressione della nefropatia (2). Lo shift da terapia insulinica a terapia orale rappresenta infine un elemento a favore della compliance e semplificazione.

Decidiamo di prescrivere la gliflozina in monoterapia rinunciando alla metformina in considerazione del recente sviluppo di acidosi lattica. L'acidosi lattica in corso di terapia con metformina è un evento complessivamente raro, ma è pur vero che il nostro paziente presenta un'associazione di insufficienza respiratoria e cardiaca che lo predispone fortemente all'ipossia tissutale, elemento chiave nella genesi dell'acidosi lattica. Un peggioramento acuto della funzione renale, già non ottimale in questo paziente, riducendo l'eliminazione del farmaco può ulteriormente contribuire ad aumentare il rischio di acidosi, come verosimilmente avvenuto in occasione del recente ricovero.

Alla visita di controllo dopo 6 mesi

Il paziente riferisce di aver ben tollerato empagliflozin e di averlo assunto con costanza.

Peso: 94 kg (- 4 kg), circonferenza vita 112 cm (-6 cm), PA 130/85 HbA1c 6,8%, creatinina 1 mg/dl, filtrato 79 ml/min, microalbuminuria 30 mg/g creat, AST 40 mU/mL, ALT 30 mU/mL, co-

lesterolo LDL 70 mg/dl, HDL 40 mg/dl; trigliceridi 150 mg/dl Ecocardiogramma: PAPS 38 mmHg

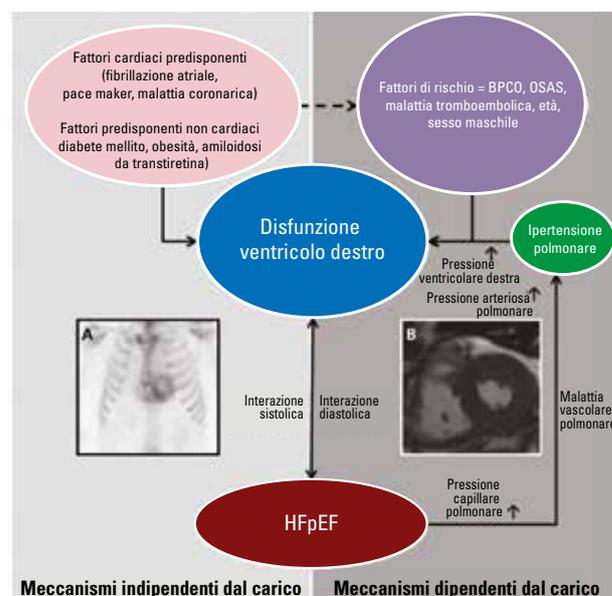
Indicativi di un miglior compenso glicometabolico e cardiologico. Il paziente riferisce inoltre di aver ridotto la terapia con O² a 8 ore al giorno dopo visita pneumologica.

Ulteriori considerazioni sull'uso della gliflozina nel cuore polmonare cronico

La BPCO è una patologia diffusa tanto quanto il diabete e non è raro quindi trovare, nella pratica clinica, la coesistenza delle due condizioni che, a loro volta, rappresentano fattori di rischio per lo scompenso cardiaco. Lo scompenso cardiaco causato dalla BPCO ha origine dal sovraccarico ventricolare destro determinato dall'ipertensione polmonare (cuore polmonare cronico). Il quadro clinico correlato è quello del paziente 'blu bloater' che presenta segni di scompenso destro congestizio e cianosi periferica, embricato nella maggior parte dei casi al quadro della sindrome metabolica avente come elemento cardine l'obesità centrale.

Non di rado i pazienti con queste caratteristiche presentano come ulteriore sindrome associata la OSAS, spesso misconosciuta, la quale aggrava l'ipertensione polmonare, peggiora il

Patogenesi della disfunzione ventricolare destra nello scompenso con FE preservata (HFpEF)



Position Statement ESC 2018 sullo scompenso cardiaco destro
Modificata da ref. 3

Fig. 2

quadro metabolico ed aumenta quindi ulteriormente il rischio di eventi cardiovascolari, scompenso cardiaco e morte cardiaca improvvisa. Il cuore polmonare cronico, interessando le sezioni destre, è per definizione uno scompenso cardiaco a FE conservata. Mentre nella terapia dello scompenso cardiaco a bassa FE ci sono state, in questi ultimi anni, importanti innovazioni con l'introduzione di gliflozine e ARNI come farmaci di classe I, la terapia dello scompenso a FE conservata rimane ancora un'area poco esplorata (3) pur essendone stati chiariti i principali meccanismi patogenetici (Figura 2).

Lo studio Emperor-Preserved ha dimostrato che, indipendentemente dalla presenza di diabete, la terapia con empagliflozin

riduce l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco anche nei casi di scompenso con FE conservata (4). Inoltre, alcuni studi ed una recente metanalisi hanno dimostrato che la terapia con gliflozine è in grado di ridurre l'ipertensione polmonare secondaria a BPCO ed OSAS e perfino di ridurre il rischio di insorgenza e progressione di tali patologie (5,6,7).

Il rischio cardiovascolare dei soggetti affetti sia da diabete tipo 2 che da cuore polmonare cronico secondario a BPCO e/o OSAS è particolarmente elevato. Il trattamento con gliflozine andrebbe quindi sempre considerato in tale tipologia di pazienti per i molteplici benefici ottenibili sul piano metabolico, cardiologico e verosimilmente anche respiratorio.

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 Nov 26;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720. Epub 2015 Sep 17
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 Jul 28;375(4):323-34. doi: 10.1056/NEJMoa1515920. Epub 2016 Jun 14
3. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, Borlaug BA, Celutkiene J, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Guazzi M, Harjola VP, Heymans S, Hill L, Lainscak M, Lam CSP, Lund LH, Lyon AR, Mebazaa A, Mueller C, Paulus WJ, Pieske B, Piepoli MF, Ruschitzka F, Rutten FH, Seferovic PM, Solomon SD, Shah SJ, Triposkiadis F, Wachter R, Tschope C, de Boer RA. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:163
4. Stefan D Anker and EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021 Oct 14; 385(16):1451-1461
5. Mei Qiu, Liang-Liang Ding , Ze-Lin Zhan , Shu-Yan Liu. Use of SGLT2 inhibitors and occurrence of noninfectious respiratory disorders: a meta-analysis of large randomized trials of SGLT2 inhibitors. *Endocrine* 2021 Jul;73(1):31-36. doi:10.1007/s12020-021-02644-x.
6. Madonna R. Exploring the mechanisms of action of gliflozines in heart failure and possible implications in pulmonary hypertension. *Vasc Pharmacology* Vol 138, June 2021, 106839, <https://doi.org/10.1016/j.vph.2021.106839>
7. Canepa M, Ameri P, Lainscak M. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities in heart failure: the next frontier of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors?. *Eur Journ Hearth Fail* 2021, 23, 644-647. doi:10.1002/ehf.2109