

Beyond Glycemia

www.beyondglycemia.com

TRIMESTRALE A CARATTERE SCIENTIFICO

Anno XI - N. 4, Dicembre 2021
ISSN 2279-9729

03

Editoriale
a cura del Board Scientifico

04

Novità dall'ESC:
le linee guida ESC sulla diagnosi e trattamento
Pasquale Perrone Filardi

07

Update su EMPRISE: ADA e EASD
Raffaele Napoli

9

Gestione del paziente con DMT2 in ospedale
Gabriele Perriello

13

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

16

Miglioramento del compenso e semplificazione della terapia mediante l'associazione precostituita a dose fissa SGLT2i/DPP4i
Marco Castellana

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,
come già nel precedente numero anche in questo quarto numero del 2021 trovate, oltre ai contributi di approfondimento clinico-scientifico, anche due casi clinici. Nel primo di essi, la dr.ssa Del Prete, diabetologa in servizio presso l'UOC di Diabetologia del PO Pertini di Roma, descrive la sua esperienza con un paziente di 66 anni, affetti da diabete mellito tipo 2, obesità, BPCO, sindrome delle apnee notturne (OSAS) ed ipertensione arteriosa. Nonostante il paziente sia in buon controllo glicemico, la dr.ssa e la sua equipe hanno ritenuto opportuno iniziare il trattamento con empagliflozin, in modo da poter avere effetti benefici non limitati alla glicemia, ma relativi a tutto il quadro dismetabolico, riducendo in modo estremamente significativo il rischio cardiovascolare. Il secondo caso clinico, redatto dal dr. Castellana, diabetologo presso l'ambulatorio di Diabetologia e Endocrinologia di Monopoli, ASL Bari, descrive l'esperienza con un paziente diabetico, nel quale è stata iniziata con ottimi

effetti clinici e piena soddisfazione del paziente una terapia con associazione preconstituita linagliptin/empagliflozin.

Nel numero trovate inoltre un contributo del prof. Perrone-Filardi sulle nuove linee guida della società europea di cardiologia (ESC). Come evidenziato e spiegato in dettaglio da Perrone-Filardi, si tratta di un documento lungamente atteso che rappresenta una rivoluzione nel trattamento dello scompenso cardiaco, introducendo a pieno titolo le gliflozine quali farmaci per il trattamento di tale condizione clinica.

Segue un update sullo studio EMPRISE, a firma del prof. Napoli, e completa il numero un contributo del dr. Perriello sulla gestione del paziente con diabete di tipo 2 ospedalizzato, che tiene conto anche delle necessità specifiche legate al permanere del rischio infettivo legato alla pandemia da COVID-19.

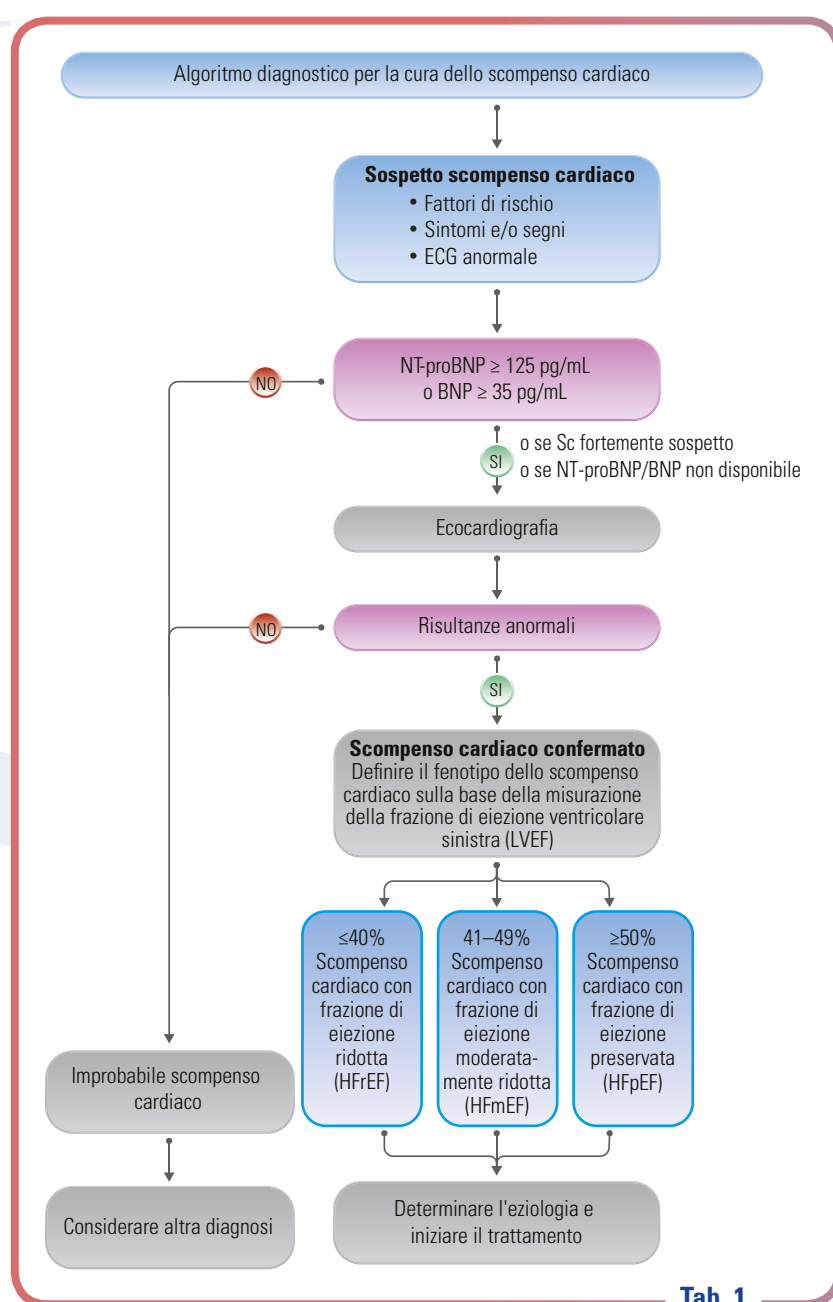
Vi auguriamo, come sempre, una Buona Lettura ed una buona conclusione dell'anno 2021.

Il Board Scientifico

Novità dall'ESC: le linee guida ESC sulla diagnosi e trattamento

Pasquale Perrone **Filardi**

Professore Ordinario di Cardiologia, Università Federico II di Napoli



Tab. 1

Sono state presentate allo scorso congresso annuale della Società Europea di Cardiologia, e pubblicate sullo *European Heart Journal* (1), le nuove linee guida sulla diagnosi e trattamento dello scompenso cardiaco (SC), che sostituiscono le precedenti del 2016.

Si tratta di un documento lungamente atteso che ha profondamente modificato l'approccio allo SC, incorporando una serie di novità riguardanti la definizione, la diagnosi, la prevenzione ed il trattamento farmacologico e strumentale dello SC. Il documento incorpora le novità in questo ambito, anticipate nella Definizione Universale di Scompenso Cardiaco, pubblicata nel 2021 con l'intento di riformare e rendere omogenea la definizione e classificazione di tale patologia (2).

Una delle novità più importanti riguarda la nuova classificazione (tabella 1), già anticipata nella definizione universale di SC, che prevede 3 fenotipi di SC, ovvero quello a frazione di eiezione (FE) ridotta (FE<40%), con FE moderatamente ridotta (>40 a 49%) e con FE preservata (>50%). Scompare dunque la precedente denominazione di FE intermedia (mid range) delle precedenti linee guida e si identifica con chiarezza un valore arbitrario di *normalità* della funzione sistolica ventricolare sinistra, corrispondente a FE>50%. Questa operazione comporta una ricaduta notevole, non solo per gli aspetti nosografici ed epidemiologici, ma anche per quelli terapeutici, in considerazione delle evidenze crescenti che la classi di farmaci (soprattutto glicofine e ARNI) di più recente introduzione nel panorama terapeutico dello SC a FE ridotta dimostrano beneficio esteso anche ai pazienti con FE moderatamente ridotta.

Sul piano diagnostico cambia il precedente algoritmo per la identificazione delle forme di SC a FE preservata, per le quali la evidenza di alterazione strutturale delle performance cardiaca può prove-

nire dalla valutazione strumentale (imaging) o dalla misurazione dei peptidi natriuretici (e non più dal soddisfacimento di entrambi), che conservano, anche nelle altre categorie, il ruolo importante di accurati predittori negativi delle SC.

Viene rinforzata, con livello 1, la raccomandazione riguardo l'impiego delle gliflozine, esteso alla intera classe, per la prevenzione dello SC nei pazienti con diabete di tipo 2, a fronte delle consistenti evidenze derivate da tutti gli studi con questa classe di farmaci che hanno ridotto, in pazienti diabetici senza evidenza di SC al basale, del 30% circa le ospedalizzazioni per SC in popolazioni corrispondenti alla classe di rischio di SC secondo la nuova definizione (2).

Ma non vi è dubbio che le novità maggiormente attese e rilevanti sono quelle legate alle nuove evidenze di beneficio terapeutico provenienti dai recenti studi clinici di fase 3 e dalla loro incorporazione nel nuovo algoritmo terapeutico dello SC a ridotta FE, che è stato identificato tenendo in considerazione prevalentemente gli effetti della terapia sulla riduzione della mortalità e delle ospedalizzazioni. In questo modo sono state identificate 4 classi di farmaci *disease modifier* come inibitori del RAS o ARNI, beta bloccanti (BB), inibitori recettoriali dei mineralcorticoidi (MRA), gliflozine (SGLT2i), ovvero capaci di modificare favorevolmente la storia naturale dello SC, riconoscendo il rilevante ruolo prognostico negativo delle ospedalizzazioni, che segnano il declino della aspettativa di sopravvivenza dei pazienti (Figura 2). In questo rinnovato contesto terapeutico la novità principale riguarda il ruolo delle gliflozine che diventano farmaci dello SC a FE ridotta in pazienti diabetici e non diabetici, capaci di modificare favorevolmente anche la progressione della disfunzione renale (3). In considerazione delle evidenze di beneficio su mortalità e ospedalizzazioni per SC, le nuove linee guida raccomandano l'introduzione in terapia di tutte e 4 le classi terapeutiche citate e le tempestività di tale intervento, proponendo un follow up ravvicinato (1-2 settimane) al fine della ottimizzazione terapeutica (titraggio delle dosi per beta bloccanti e ARNI o RAS inibitori) e, possibilmente, l'introduzione delle 4 classi di farmaci già al momento del ricovero ospedaliero.

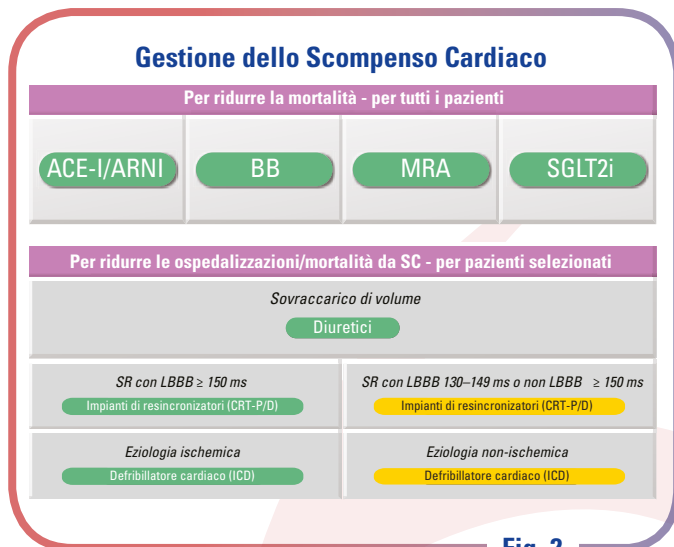


Fig. 2

Si passa dunque da un algoritmo terapeutico verticale delle precedenti linee guida, che prevedeva l'introduzione sequenziale di classi di farmaci al di sopra di beta bloccanti e RASi guidata dalla persistenza dei sintomi, ad un algoritmo *orizzontale*, dove le 4 classi di farmaci sono disposte su una linea orizzontale che sottolinea la pari dignità e la necessità di implementazione congiunta al fine di sfruttarne le sinergie di azione farmacodinamica e di beneficio clinico (4). In tale rinnovato contesto ed in assonanza con le raccomandazioni delle società scientifiche nordamericane, le nuove linee guida ESC raccomandano la *sostituzione* degli inibitori del RAS con ARNI, raccogliendo i risultati del PARADIGM HF (5) e la possibilità di introdurre gli ARNI come terapia di inizio nel paziente *de novo* non in terapia con RASi (2). Entra nelle linee guida, sebbene in classe IIb, anche il Vericiguat, farmaco con meccanismo di azione innovativo in quanto capace di aumentare la sensibilità della guanilato ciclasi all'ossido nitrico, incrementando la sintesi di cGMP che nello studio Victoria (6), che ha arruolato pazienti con ridotta FE e peggioramento dello SC, ha dimostrato una significativa riduzione delle ospedalizzazioni.

Tipologia di scopenso cardiaco	Scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta (HFrEF)	Scompenso cardiaco con frazione di eiezione moderatamente ridotta (HFmEF)	Scompenso cardiaco con frazione di eiezione moderatamente ridotta (HFpEF)	
CRITERI	1	Sintomi ± Segni	Sintomi ± Segni	Sintomi ± Segni
	2	LVEF < 40%	LVEF 41 - 49%	LVEF > 50%
	3	—	—	Evidenza oggettiva di anomalie cardiache e/o funzionali coerenti con la presenza di disfunzione diastolica del ventricolo sinistro/aumento della pressione di riempimento del ventricolo sinistro, includendo l'aumento dei peptidi natriuretici

Fig. 1

Purtroppo, le linee guida non sono riuscite ad incorporare la nuova rilevante evidenza di beneficio delle gliflozine (empagliflozin) nella riduzione delle ospedalizzazioni per SC nei pazienti con FE moderatamente ridotta o preservata arruolati nello studio EMPEROR Preserved (6), aspetto questo che, sperabilmente, verrà emendato in un prossimo documento che dovrà incorporare questa nuova prima evidenza di beneficio in una classe epidemiologicamente emergente di pazienti nei quali non vi erano, sino ad oggi, studi favorevoli di outcome e per i quali gli unici farmaci in classe 1 sono i diuretici, peraltro mai testati in uno studio di fase 3.

Le novità in tema di terapia riguardano anche la rivisitazione del ruolo dei device, con la riclassificazione in classe IIA dell'impianto dei defibrillatori nei pazienti con SC a FE ridotta di origine non ischemica, in considerazione dei risultati dello studio DANISH (7). Queste sono solo alcune delle novità introdotte dalle nuove linee guida che globalmente rappresentano una nuova modalità di gestione dello SC, condizione emergente nei Paesi sviluppati, ed una sfida ed opportunità per il nostro sistema sanitario per interferire favorevolmente sulla prognosi di questa patologia.

BIBLIOGRAFIA

1. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:352-380
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;42:3599-3726
3. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet.* 2020;396:819-829
4. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet.* 2020;396:121-128
5. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;37:993-1004
6. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021;385:1451-1461
7. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. VICTORIA Study Group. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2020;382:1883-1893
8. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. DANISH Investigators. *N Engl J Med.* 2016;375:1221-1230

Update su EMPRISE: ADA e EASD

Raffaele Napoli

*UOSD di Medicina Interna ad Indirizzo Diabetologico,
Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali,
Università Federico II di Napoli*

Abstract

Lo studio EMPRISE, che utilizza dati amministrativi e clinici (medicare) ricavati da fonti provenienti da diversi paesi del mondo, confronta l'efficacia della terapia con empagliflozin (EMPA) con quella di altri farmaci ipoglicemizzanti, in particolare con gli inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP4) e GLP1RAs, nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 (T2DM). In questo breve articolo, descriveremo i dati estratti dallo studio EMPRISE presentati al 81° congresso dell'American Diabetes Association, svoltosi a giugno del 2021, e al congresso dell'European Association for the Study of Diabetes, svoltosi a settembre dello stesso anno. I dati presentati all'ADA, ottenuti sia da fonti amministrative statunitensi che europee e asiatiche, mostravano i risultati ottenuti dal trattamento con EMPA rispetto al trattamento con DPP4i per quanto riguarda il rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (HHF), eventi cardiovascolari maggiori e effetti collaterali, compresi i rischi di danno renale acuto. I dati presentati all'EASD erano invece tratti dai registri del nord-europa e cercavano di chiarire se l'uso di empagliflozin, rispetto a DPP4, si associava ad un vantaggio in termini di durata di ricoveri ospedalieri o numero di visite ambulatoriali.

Lo studio EMPA-REG OUTCOME ha dimostrato che l'uso di EMPA, in pazienti con T2DM e malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD), è in grado di ridurre il rischio di mortalità cardiovascolare (CVD) (hazard ratio [HR] 0,62; 95%CI 0,49-0,77), ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (HHF) (0,65; 0,50-0,85) o per qualsiasi causa (0,83; 0,76-0,91) e mortalità per qualsiasi causa (0,68; 0,57-0,82) (1). Considerati i dati straordinari dell'EMPA-REG OUTCOME e di studi successivi, le linee guida per il trattamento di T2DM sono state via via modificate per dare il giusto rilievo all'uso degli SGLT2 inibitori (2-4). Tuttavia, erano finora carenti le informazioni riguardanti l'impatto che l'uso di EMPA ha avuto nel mondo della pratica clinica quotidiana. Da questo punto di vista, di notevole importanza sono i dati provenienti dallo studio EMPRISE (EMPagliflozin comparative effectiveness and Safety). Lo scopo dell'EMPRISE, realizzato utilizzando i dati provenienti da fonti amministrative sia statunitensi che di altri paesi del mondo, è stato quello di valutare l'efficacia, la sicurezza e l'utilizzo di

EMPA nella pratica clinica quotidiana, in confronto con altri farmaci utilizzati nel trattamento dell'iperglicemia nei pazienti con T2DM.

In una comunicazione orale presentata all'ADA (320-OR), Patorno e collaboratori hanno illustrato una valutazione dell'efficacia cardiovascolare di EMPA, nel mondo reale, in pazienti con T2DM, con o senza ASCVD (5). I dati, provenienti dallo studio EMPRISE, si basavano su dati da MEDICARE e da due datasets di claims degli Stati Uniti. Utilizzando i dati raccolti nel periodo 2014-18 (2014-17 per MEDICARE) sono stati identificati i pazienti da confrontare utilizzando il propensity score matching (PSM). Sono stati valutati pazienti con T2DM maggiorenni, che iniziavano EMPA o un DPP4i, in un rapporto 1:1, con o senza ASCVD (14920 o 40443 coppie di pazienti, rispettivamente). I dati ottenuti dopo un follow-up medio di 6,3 mesi, hanno mostrato che, rispetto all'uso di DPP4i, l'uso di EMPA, in pazienti con o senza ASCVD, determinava una riduzione del rischio di HHF [HR, 0,71 (0,60-0,84)] e 0,55 (0,42-0,73) e mortalità [HR, 0,53 (0,37-0,76)] e 0,46 (0,29-0,74), con un beneficio maggiore nei pazienti con ASCVD, mentre il rischio di eventi ASCV era sovrapponibile al gruppo trattato con DPP4i. In conclusione, i dati contenuti in questa comunicazione indicano un chiaro effetto positivo di EMPA su HHF e mortalità rispetto a DPP4i.

In un'altra comunicazione (792-P), la stessa autrice riporta i dati di sicurezza ottenuti nella stessa popolazione e riguardanti 55580 coppie di pazienti trattati con EMPA o DPP4i (6). I dati ottenuti dopo un follow-up medio di 6,3 mesi, hanno mostrato che l'uso di EMPA, in alternativa ai DPP4i, si associava ad un rischio aumentato di chetoacidosi diabetica [HR, 2,01 (1,37-2,95), RD 1,44 (0,72, 2,17) per 1000 PY] e un rischio ridotto di insufficienza renale acuta (AKI) [HR, 0,66 (0,59-0,74), RD, -8,59 (-10,93, -6,25) per 1000 PY], mentre il rischio di amputazioni agli arti inferiori o fratture era sovrapponibile. I dati dimostrano che anche nell'uso routinario nella pratica clinica quotidiana, EMPA si associa ad un profilo di sicurezza eccellente e simile a quello osservato negli studi clinici randomizzati e controllati.

In un terzo e ultimo abstract riguardante l'EMPRISE presentato all'ADA (127-LB), sono stati valutati i dati provenienti da datasets

o registri di Israele, Finlandia, Germania, Spagna, Svezia, Corea del Sud, Taiwan e Giappone (7). In questo studio, sono state analizzate 67140 coppie di pazienti trattati con EMPA o DPP4i, resi comparabili utilizzando più di 100 covariate per il PSM.

L'uso di EMPA in questo studio mostrava una riduzione del 27-47% di HHF, Stroke, mortalità per tutte le cause (ACM), oltre agli outcome compositi di HHF o ACM e MI, Stroke o ACM. L'uso di EMPA si associava, inoltre, ad una riduzione del 46% di AKI richiedenti dialisi.

Infine, in un'analisi presentata all'EASD (abstract 444), gli autori si chiedono, utilizzando i dati dello studio EMPRISE, se l'uso di EMPA ha un impatto sull'utilizzo di risorse sanitarie (HCRU) (8). In particolare, gli autori hanno confrontato i dati di pazienti con T2DM che iniziavano EMPA o DPP4i in Svezia e Finlandia. I dati, raccolti fra il 2014 e il 2018, venivano resi comparabili utilizzando un PSM basato su più di 180 covariate. Sono state studiate 15785 coppie di pazienti in Svezia e 5838 in Finlandia. La durata del fol-

low-up era di 6,5-7,7 mesi nel gruppo EMPA e 9,9-10,3 nel gruppo DPP4i. L'ospedalizzazione per tutte le cause (rate ratio [RR]=0,85; 95%CI: 0,80-0,89 in Svezia e RR=0,77; 0,72-0,82 in Finlandia), il rischio di prima ospedalizzazione (HR=0,87; 0,81-0,93 in Svezia and HR=0,87; 0,79-0,95 in Finlandia), e il numero di visite ambulatoriali (RR=0,96; 0,94-0,98 in Svezia and RR=0,87; 0,85-0,89 in Finlandia) erano inferiori nel gruppo EMPA rispetto a DPP-4i. La durata del ricovero ospedaliero era inferiore con EMPA (1.5 vs 2.0 giorni per paziente per anno [PMPY] in Svezia e 1.8 vs 2.9 giorni PMPY in Finlandia), mentre nella sola Finlandia, si osservava anche una riduzione delle visite in pronto soccorso (RR=0,83; 0,76-0,91). In entrambi i paesi, i risultati erano simili nei due sottogruppi di pazienti con o senza ASCVD o HF. Questi dati suggeriscono che l'uso nella pratica clinica di EMPA si associa ad una riduzione del ricorso e della durata dell'assistenza sanitaria in degenza ordinaria e un minor ricorso alle visite ambulatoriali.

BIBLIOGRAFIA

- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
- ADA – Standard of Care. *Diabetes Care* 44, supplement 1, 2021
- The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) - 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* (2019) 00, 1 69 doi:10.1093/eurheartj/ehz486
- Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD). Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida Roma, 26 luglio 2021
- Patorno E et al. 320-OR - Cardiovascular Effectiveness of Empagliflozin in Patients with and without Cardiovascular Disease. *Diabetes* 2021, June; 70 (Supplement 1)
- Patorno E et al. 792-P: Comparative Safety of Empagliflozin in Routine Care Patients: Interim Results from the Empagliflozin Comparative Effectiveness and Safety (EMPRISE) Study. *Diabetes* 2021, June; 70 (Supplement 1)
- Karasil A et al. 127-LB: Effectiveness and Safety of Empagliflozin in Routine Care in Europe and East Asia: Results from the Empagliflozin Comparative Effectiveness and Safety (EMPRISE) Study. *Diabetes* 2021, June; 70 (Supplement 1)
- L. Niskanen, M.H. Kyaw, A. Deruaz-Luyet, A. Ustyugova, K. Karlsdotter, M. Tuovinen, P. Casajust, E. Toresson Grip, E. Söreskog, T. Nyström, EMPRISE group. Healthcare resource utilisation after empagliflozin initiation in Europe: real-world evidence from the EMPRISE study. *Diabetologia* (2021) 64 (Suppl 1):S1–S380

Gestione del paziente con DMT2 in ospedale

Gabriele Perriello

Endocrinologia e Malattie del Metabolismo,
Ospedale S.Maria della Misericordia, Perugia

Introduzione

Il diabete mellito e più in generale l'iperglicemia sono presenti in circa il 40% dei pazienti ricoverati e di solito sono associati ad un aumento delle complicanze intercorrenti, della durata del ricovero e di mortalità (1). In corso di pandemia COVID-19 l'associazione con il diabete ha determinato un ulteriore incremento di mortalità e di complicanze polmonari correlate (2).

Non solo l'iperglicemia, ma anche l'ipoglicemia nosocomiale è associata ad una prognosi peggiore, che riflette la gravità della condizione e la coesistenza di maggiori comorbilità (3). Studi sperimentali hanno dimostrato che l'ipoglicemia determina un allungamento del tratto QT, che può precipitare un'aritmia cardiaca fatale (4). Per questi motivi sia l'iperglicemia che l'ipoglicemia devono essere prevenuti o comunque evitati nei pazienti diabetici ricoverati.

La terapia insulinica è considerata la pietra miliare del trattamento dell'iperglicemia nei pazienti ricoverati (5), ma recenti studi hanno mostrato l'efficacia di farmaci non insulinici nel trattamento del diabete tipo 2 anche in un setting ospedaliero (6). L'impiego della tecnologia applicata al diabete è stato valorizzato durante la pandemia COVID-19, mediante l'adozione di monitoraggio continuo remoto del glucosio e sistemi di somministrazione automatica d'insulina (7).

Linee guida e raccomandazioni

Le società scientifiche internazionali più accreditate hanno proposto linee guida per il trattamento del diabete in ospedale basate su evidenze scientifiche purtroppo non qualificate.

L'American Diabetes Association (ADA) propone annualmente un set aggiornato di raccomandazioni per il trattamento di pazienti diabetici ricoverati negli standard di cura (8). Nel Regno Unito la Joint British Diabetes Societies (JBDS) ha realizzato linee guida su vari aspetti di cura per specifiche popolazioni, e relative al COVID-19 (9). L'Endocrine Society in collaborazione con altre società, ha pubblicato linee guida per il trattamento del diabete ed iperglicemia in un setting ospedaliero non intensivo nel 2012 (1). Data l'inadeguatezza delle evidenze scientifiche disponibili, queste linee guida sono contraddittorie, soprattutto sugli obiettivi glicemici e l'impiego di farmaci diversi dall'insulina (6).

Diagnosi e obiettivi terapeutici

La diagnosi d'iperglicemia in ospedale si pone quando una glicemia venosa prelevata in qualsiasi momento risulta maggiore di 140 mg/dl (8). Per quanto riguarda gli obiettivi terapeutici una glicemia compresa tra 80 e 110 mg/dl riduce la mortalità nei pazienti chirurgici in terapia intensiva (10). Tuttavia, analoghi risultati non sono stati confermati in gruppi di pazienti più eterogenei (1). Inoltre, lo studio NICE-SUGAR ha mostrato un aumento di mortalità nei pazienti trattati con terapia insulinica intensiva in area critica (11). L'elevato rischio d'ipoglicemia iatrogena dimostrata in diversi studi ha indotto le società scientifiche a raccomandare obiettivi glicemici meno intensivi (1).

L'ADA e l'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) raccomandano il raggiungimento di una glicemia compresa tra 140 e 180 mg/dl per la maggioranza dei pazienti ricoverati in terapia intensiva, con la possibilità di arrivare fino a 110 mg/dl in centri clinici accreditati (1). Per i pazienti ricoverati non critici la società statunitense di endocrinologia e ADA-AACE raccomandano obiettivi glicemici pre-prandiali e random rispettivamente inferiori a 140 mg/dl e 180 mg/dl (1,12). Recentemente, l'ADA ha rilasciato un'ulteriore raccomandazione per la maggior parte dei pazienti medici e chirurgici ponendo gli obiettivi glicemici tra 140 e 180 mg/dl, ad eccezione dei pazienti con grave comorbilità e/o terminali, in cui la glicemia può superare i 200 mg/dl (8) (Figura 1).

Le linee guida del JBDS, criticate per il possibile rischio d'ipoglicemia, raccomandano valori glicemici con range più ampio tra 108 e 180, con range accettabile tra 72 e 216 mg/dl (13,14).

Terapia insulinica dell'iperglicemia

La terapia insulinica infusionale continua per via endovenosa è la modalità di somministrazione da adottare in terapia intensiva e nella maggior parte dei pazienti diabetici con chetoacidosi e sindrome iperglicemica iperosmolare, mediante l'ausilio di algoritmi dedicati (1,13,15). Tuttavia, nelle forme lievi di chetoacidosi è possibile impiegare anche frequenti iniezioni sottocutanee d'insulina, così come nei pazienti con COVID-19, allo scopo di ridurre i controlli della glicemia capillare per motivi di

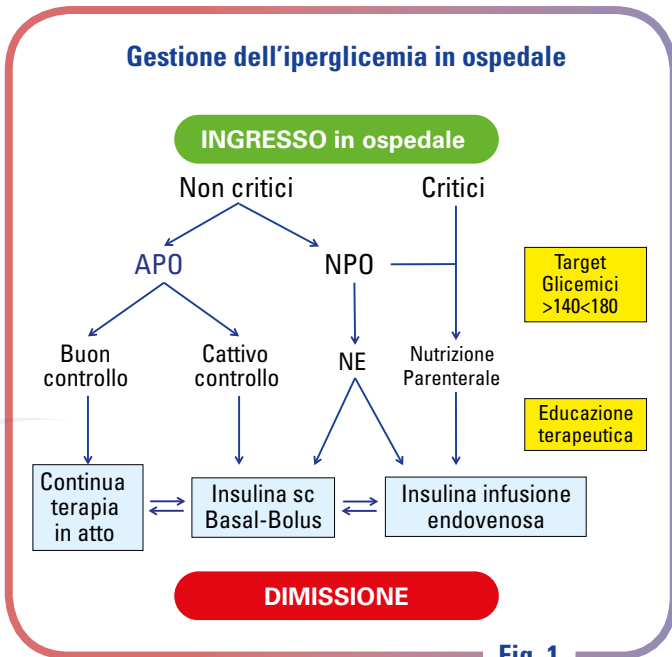


Fig. 1

sicurezza (16). Quando la glicemia si stabilizza per almeno 4-6 ore, il gap anionico si normalizza e l'acidosi si risolve, si può passare dall'infusione endovenosa alla somministrazione sottocuta-

nea d'insulina, stimando la posologia insulinica sulla base della quantità infusa nelle 12 ore che precedono la transizione (17). La terapia dei pazienti non critici adotta lo schema basal-bolus, mentre la somministrazione insulinica occasionale (sliding scale), sulla base del valore attuale della glicemia, espone i pazienti a picchi iperglicemici (12). Diversi studi hanno confermato che l'approccio basal-bolus è associato ad un miglior controllo glicemico rispetto allo sliding scale nei pazienti con diabete tipo 2 (18-19). Un approccio basal-plus (insulina basale con 1-2 dosi d'insulina pre-prandiale) è preferibile nei pazienti con lieve iperglicemia (20).

La terapia insulinica basal-bolus ridotta all'80% della dose ospedaliera dovrà essere consigliata alla dimissione nei pazienti con diabete scompensato al momento del ricovero. Per i pazienti con HbA1c compresa tra 7 e 9% potrà essere continuata l'insulina basale eventualmente associata a terapia orale. Infine, per i pazienti con HbA1c inferiore a 7% può essere appropriato il ritorno alla terapia precedente il ricovero (44).

Altri farmaci non insulinici

Sebbene le linee guida delle maggiori società scientifiche sconsigliano l'impiego di farmaci non insulinici nel trattamento dell'iperglicemia in ospedale, studi recenti ne dimostrano l'efficacia

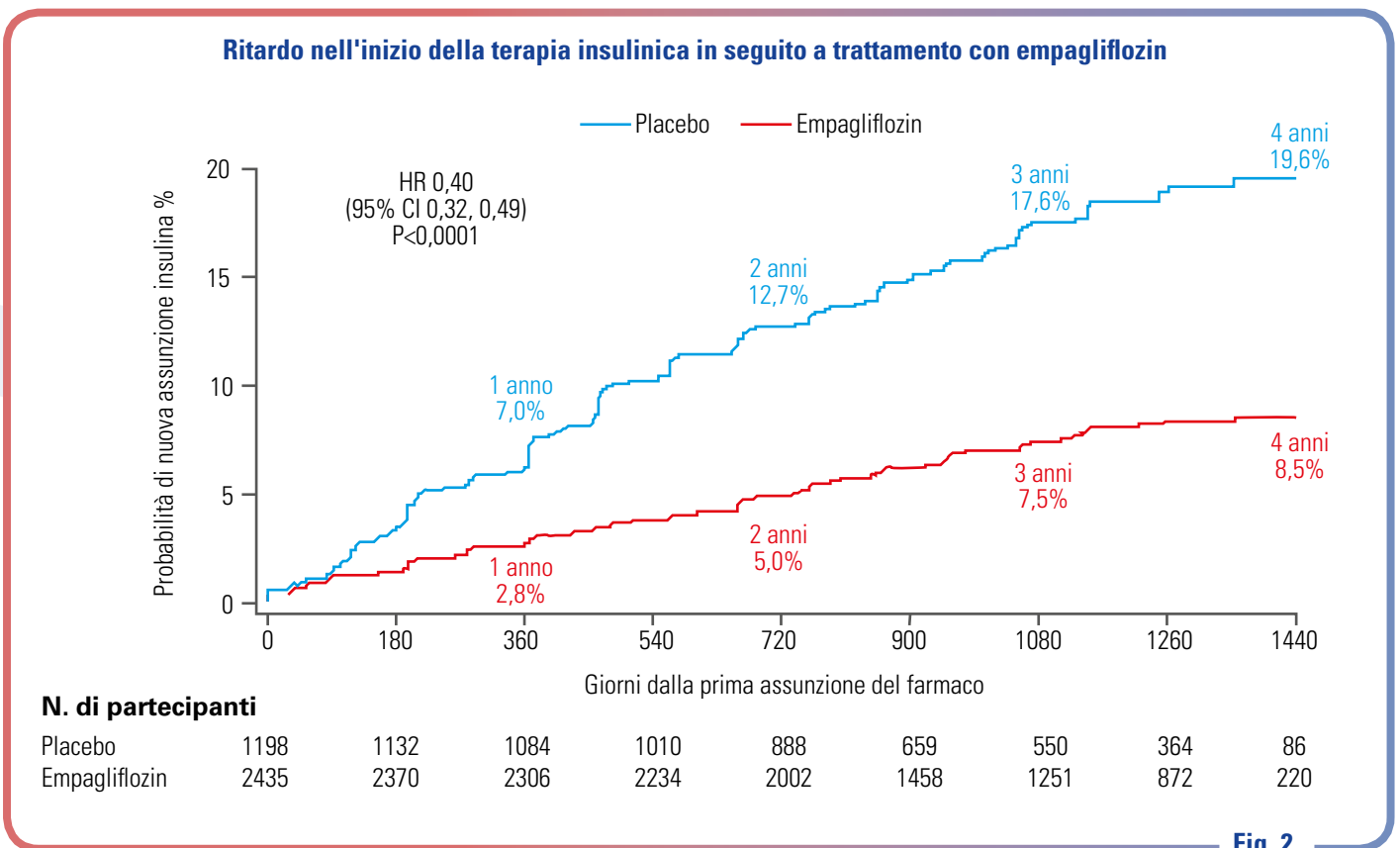


Fig. 2

e sicurezza nei pazienti con diabete tipo 2 con lieve iperglicemia (21-28). Al contrario, i farmaci orali convenzionali (metformina, sulfoniluree e glitazoni) non sono consigliati per vari motivi. L'impiego della metformina non è supportato da evidenze adeguate, e nei pazienti diabetici con COVID-19 è associato ad un aumento significativo dell'incidenza dell'acidosi lattica (29). L'uso delle sulfoniluree è fortemente sconsigliato per l'elevato rischio d'ipoglicemia (30). In modo analogo i glitazoni non sono consigliati a causa del rischio di ritenzione idrica e scompenso cardiaco (31).

Nell'ambito dei farmaci innovativi (inibitori DPP-4 e SGLT2, e agonisti recettoriali GLP-1) diversi studi hanno dimostrato che gli inibitori DPP-4 sono efficaci, ben tollerati e con basso rischio d'ipoglicemia nei pazienti con lieve/moderata iperglicemia (21-26). Sitagliptin associato ad insulina basale rispetto allo schema basal-bolus ha determinato un miglioramento simile del controllo glicemico, ma con dosi inferiori d'insulina (28). Anche saxagliptin ha riportato risultati analoghi in pazienti con glicemia al momento del ricovero di circa 150 mg/dl (25). La terapia con inibitori DPP-4 è stata impiegata in pazienti diabetici con COVID-19 e ha dimostrato una riduzione della mortalità (32).

È stato dimostrato che empagliflozin ritarda notevolmente l'inizio della terapia insulinica (Figura 2), riduce la necessità di grandi aumenti della dose di insulina nei pazienti che già ne fanno uso rispetto al placebo, e facilita riduzioni prolungate di fabbisogno di insulina senza successivo peggioramento del controllo glicemico (33). Empagliflozin ha, inoltre, determinato, una riduzione dell'endpoint combinato di peggioramento dell'insufficienza cardiaca, riospedalizzazione o morte a 60 giorni, pur non migliorando la dispnea, i valori di BNP, le risposte diuretiche e la durata del ricovero rispetto a placebo (34). In pazienti con insufficienza cardiaca con frazione d'eiezione ridotta, empagliflozin ha ridotto il rischio di peggioramento della condizione nei pazienti ricoverati, con beneficio osservato precocemente e mantenuto per tutta la durata dello studio (35). Risultati analoghi sono stati ottenuti con dapagliflozin e canagliflozin (36-37).

Tra gli agonisti del recettore del GLP-1, exenatide in associazione con insulina basale ha portato una maggiore percentuale di pazienti con diabete tipo 2 ricoverati all'obiettivo glicemico compreso tra 70 e 180mg/dl (78% contro 62% e 63%, $p=0,023$) (27).

Il trattamento preoperatorio con liraglutide in pazienti sottoposti ad intervento cardiocirurgico migliora il controllo glicemico perioperatorio (38). La dulaglutide riduce la dose d'insulina e la frequenza d'iniezioni in pazienti ricoverati con iperglicemia indotta da steroidi (39)

Gestione dell'iperglicemia nella pandemia COVID-19

La pandemia COVID-19 ha profondamente cambiato l'approccio al paziente diabetico ricoverato. Nuovi protocolli terapeutici sono stati adottati ed implementati per garantire una migliore assistenza e al tempo stesso favorire la sicurezza degli operatori. La stratificazione del rischio, la terapia a distanza, lo sviluppo di nuovi algoritmi terapeutici, l'impiego di farmaci non insulinici e l'uso del monitoraggio continuo del glucosio sono stati adottati con successo (40-41). La fattibilità di questo nuovo approccio è stata confermata in diversi studi (42-43)

Conclusioni

L'iperglicemia nei pazienti ricoverati è frequente ed associata a prognosi peggiore. Le maggiori società scientifiche raccomandano di mantenere la glicemia tra 140 e 180 mg/dl. Nei pazienti con diabete tipo 2 scompensato, grave comorbidità o in trattamento steroideo l'insulina basal-bolus è la terapia di prima scelta, ma in quelli con iperglicemia moderata è consigliabile un approccio insulinico basal-plus con o senza terapia orale.

Per i pazienti con iperglicemia inferiore a 200 mg/dl l'impiego di inibitori DPP-4 o SGLT2 o agonisti del recettore GLP-1 con o senza insulina basale consente di ottenere un buon controllo riducendo il fabbisogno insulinico senza aumentare il rischio d'ipoglicemia. L'uso della tecnologia per il trattamento dei diabetici ricoverati si sta diffondendo rapidamente soprattutto tra i pazienti affetti da COVID-19.

BIBLIOGRAFIA

1. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 16–38
2. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia—a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14: 395–403
3. Boucai L, Southern WN, Zonszein J. Hypoglycemia-associated mortality is not drug-associated but linked to comorbidities. *Am J Med* 2011; 124: 1028–35
4. Robinson RT, Harris ND, Ireland RH, Lee S, Newman C, Heller SR. Mechanisms of abnormal cardiac repolarization during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes* 2003; 52: 1469–74
5. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004; 27: 553–91
6. Pasquel FJ, Fayman M, Umpierrez GE. Debate on insulin vs non-insulin use in the hospital setting—is it time to revise the guidelines for the management of inpatient diabetes? *Curr Diab Rep* 2019; 19: 65
7. Galindo RJ, Aleppo G, Klonoff DC, et al. Implementation of continuous glucose monitoring in the hospital: emergent considerations for remote glucose monitoring during the COVID-19 pandemic. *J Diabetes Sci Technol* 2020; 14: 822–32
8. American Diabetes Association. 15. Diabetes care in the hospital:

- standards of medical care in diabetes—2020. *Diabetes Care* 2020; 43 (suppl 1): S193–202
9. Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care group. <https://abcd.care/joint-british-diabetes-societies-jbds-inpatient-care-group> (accessed Jan 2, 2021)
 10. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359–67
 11. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283–97
 12. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 16–38
 13. Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care group. <https://abcd.care/joint-british-diabetes-societies-jbds-inpatient-care-group> (accessed Jan 2, 2021)
 14. Levy N, Hall GM. National guidance contributes to the high incidence of inpatient hypoglycaemia. *Diabet Med* 2019; 36: 120–21
 15. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1335–43
 16. Palermo NE, Sadhu AR, McDonnell ME. Diabetic ketoacidosis in COVID-19: unique concerns and considerations. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: 2819–29
 17. Kreider KE, Lien LF. Transitioning safely from intravenous to subcutaneous insulin. *Curr Diab Rep* 2015; 15: 2355
 18. Christensen MB, Gotfredsen A, Nørgaard K. Efficacy of basal-bolus insulin regimens in the inpatient management of non-critically ill patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2017; 33: e2885.
 19. Lee Y-Y, Lin Y-M, Leu W-J, et al. Sliding-scale insulin used for blood glucose control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism* 2015; 64: 1183–92
 20. Umpierrez GE, Smiley D, Hermayer K, et al. Randomized study comparing a basal-bolus with a basal plus correction insulin regimen for the hospital management of medical and surgical patients with type 2 diabetes: Basal Plus trial. *Diabetes Care* 2013; 36: 2169–74
 21. Umpierrez GE, Korytkowski M. Is incretin-based therapy ready for the care of hospitalized patients with type 2 diabetes?: insulin therapy has proven itself and is considered the mainstay of treatment. *Diabetes Care* 2013; 36: 2112–17.
 22. Umpierrez GE, Schwartz S. Use of incretin-based therapy in hospitalized patients with hyperglycemia. *Endocr Pract* 2014; 20: 933–44.
 23. Umpierrez GE, Gianchandani R, Smiley D, et al. Safety and efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes: a pilot, randomized, controlled study. *Diabetes Care* 2013; 36: 3430–35.
 24. Vellanki P, Rasouli N, Baldwin D, et al. Glycaemic efficacy and safety of linagliptin compared to basal-bolus insulin regimen in patients with type 2 diabetes undergoing non-cardiac surgery: a multicentre randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 837–43.
 25. Garg R, Schuman B, Hurwitz S, Metzger C, Bhandari S. Safety and efficacy of saxagliptin for glycemic control in non-critically ill hospitalized patients. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017; 5: e000394.
 26. Pérez-Belmonte LM, Gómez-Doblas JJ, Millán-Gómez M, et al. Use of linagliptin for the management of medicine department inpatients with type 2 diabetes in real-world clinical practice (Lina-Real-World Study). *J Clin Med* 2018; 7: 271.
 27. Fayfman M, Galindo RJ, Rubin DJ, et al. A randomized controlled trial on the safety and efficacy of exenatide therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2019; 42: 450–56.
 28. Pasquel FJ, Gianchandani R, Rubin DJ, et al. Efficacy of sitagliptin for the hospital management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes (Sita-Hospital): a multicentre, prospective, open-label, non-inferiority randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5: 125–33.
 29. Cheng X, Liu Y-M, Li H, et al. Metformin is associated with higher incidence of acidosis, but not mortality, in individuals with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab* 2020; 32: 537–47.e3.
 30. Deussenberry CM, Coley KC, Korytkowski MT, Donihi AC. Hypoglycemia in hospitalized patients treated with sulfonylureas. *Pharmacotherapy* 2012; 32: 613–17
 31. Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007; 147: 386–99
 32. Nauck MA, Meier JJ. Reduced COVID-19 mortality with sitagliptin treatment? Weighing the dissemination of potentially lifesaving findings against the assurance of high scientific standards. *Diabetes Care* 2020; 43: 2906–09
 33. Vaduganathan M, Inzucchi SE, Sattar N, et al. Effects of empagliflozin on insulin initiation or intensification in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: Findings from the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Dec;23(12):2775-2784.
 34. Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 713–22
 35. Packer M, Anker SD, Butler J et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021;143:326-336
 36. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008
 37. Martin E, Lopez-Aguilera J, Gonzales-Manzanares R. Impact of Canagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes after Hospitalization for Acute Heart Failure: A Cohort Study. *J Clin Med* 2021 Feb 1;10(3):505
 38. Makino H, Tanaka A, Asakura K, et al. Addition of low-dose liraglutide to insulin therapy is useful for glycaemic control during the peri-operative period: effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy on glycaemic control in patients undergoing cardiac surgery (GLOLIA study). *Diabet Med* 2019; 36: 1621–28
 39. Uchinuma H, Ichijo M, Harima N, Tsuchiya K. Dulaglutide improves glucocorticoid-induced hyperglycemia in inpatient care and reduces dose and injection frequency of insulin. *BMC Endocr Disord* 2020; 20:58
 40. Zhou K, Al-Jaghbeer MJ, Lansang MC. Hyperglycemia management in hospitalised patients with COVID-19. *Cleve Clin J Med* 2020; published online July 17. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc012>.
 41. Rayman G, Lumb A, Kennon B, et al. Guidance on the management of diabetic ketoacidosis in the exceptional circumstances of the COVID-19 pandemic. *Diabet Med* 2020; 37: 1214–16.
 42. Jones MS, Goley AL, Alexander BE, Keller SB, Caldwell MM, Buse JB. Inpatient transition to virtual care during COVID-19 pandemic. *Diabetes Technol Ther* 2020; 22: 444–48.
 43. Ullal J, Aloji JA. Subcutaneous insulin dosing calculators for inpatient glucose control. *Curr Diab Rep* 2019; 19: 120
 44. Umpierrez GE, Reyes D, Smiley D, et al. Hospital discharge algorithm based on admission HbA1c for the management of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 2934–39

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.

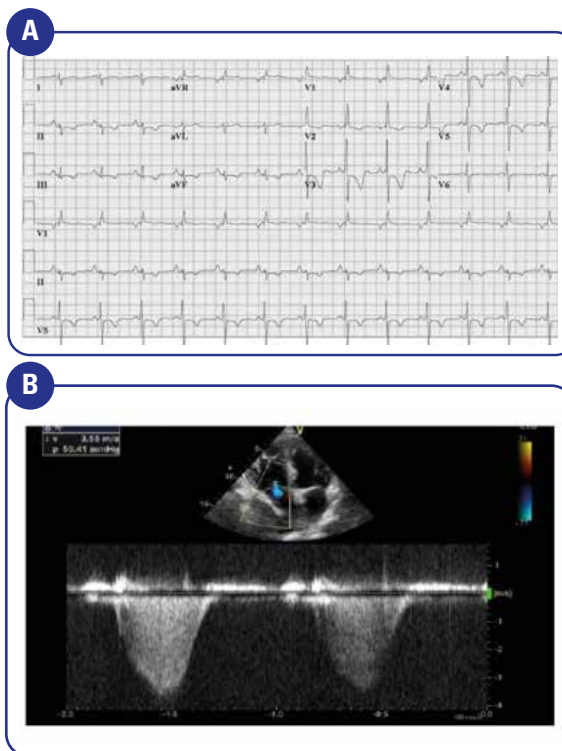


Fig. 1

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

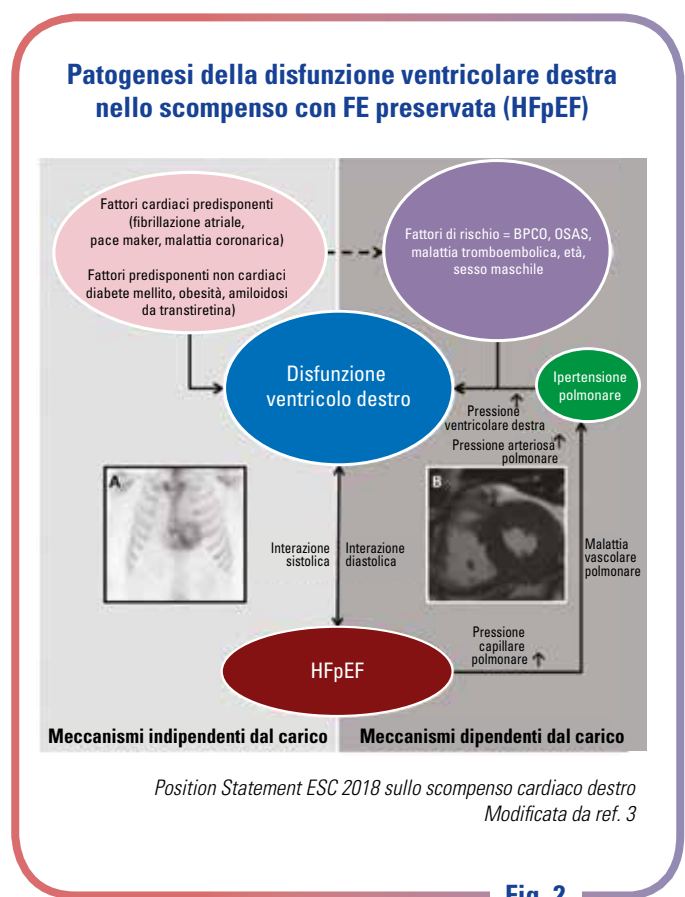


Fig. 2

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/ejhf.2109

Miglioramento del compenso e semplificazione della terapia mediante l'associazione preconstituita a dose fissa SGLT2i/DPP4i

Marco **Castellana**

Ambulatorio di Diabetologia e Endocrinologia, Poliambulatorio di Monopoli, ASL Bari

Negli ultimi anni sono stati introdotti in commercio numerosi nuovi principi attivi e loro combinazioni per la terapia del diabete mellito tipo 2. A differenza di altre opzioni tradizionalmente utilizzate, le nuove molecole presentano dati a supporto della sicurezza e/o efficacia su obiettivi diversi dal controllo glicemico, derivanti da studi appositamente condotti. Mentre gli studi sugli inibitori della DPP4 (DPP4i) hanno generalmente mostrato che questi agenti non incrementano né riducono gli eventi cardiovascolari, gli studi sugli agonisti recettoriali del GLP-1 (GLP-1RA) ed inibitori del SGLT2 (SGLT2i) hanno dimostrato benefici su obiettivi cardiovascolari e renali con alcune differenze (1-3). Simile risulta il beneficio determinato da queste due classi in termini di riduzione del rischio combinato di morte per cause cardiovascolari, infarto non fatale e ictus non fatale (4). Diversamente, una maggiore efficacia nel ridurre il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco ed eventi renali, anche in assenza di un pregresso evento cardiovascolare, è stata riportata per gli SGLT2i (3,4).

Ad oggi sono in commercio quattro molecole della classe degli SGLT2i. A fronte di un effetto anti-iperglicemico pressoché sovrapponibile, le molecole differiscono in termini di effetti extraglicemici. In particolare, empagliflozin è l'unico SGLT2i ad aver dimostrato una riduzione della morte per cause cardiovascolari e per ogni causa nello studio EMPA-REG OUTCOME (5). In popolazioni con criteri di eleggibilità simili, altre molecole non sono riuscite a dimostrare lo stesso beneficio (6).

Tra i DPP4i, le molecole differiscono in base a due caratteristiche principali: necessità di adeguamento della posologia e risultato degli studi di outcome cardiovascolare. In relazione al primo aspetto, linagliptin è l'unico DPP4i che non necessita di adeguamento della dose in funzione di età, funzionalità renale o epatica (7). In relazione al secondo aspetto, lo studio CARMELINA ne ha dimostrato la sicurezza cardiovascolare su tutti gli outcome analizzati, incluso il rischio di scompenso cardiaco risultato aumentato durante l'uso di un'altra molecola della stessa classe (8,9).

Gli effetti glicemici ed extraglicemici sono conservati quando SGL-

T2i e DPP4i vengono associati e sovrapponibile risulta il profilo di sicurezza e tollerabilità rispetto alle monoterapie (10). Questi aspetti rappresentano un forte razionale per l'utilizzo preferenziale dell'associazione preconstituita a dose fissa empagliflozin/linagliptin in pazienti con diabete mellito tipo 2 per:

- 1) migliorare il controllo della glicemia quando metformina e/o sulfanilurea e uno dei monocomponenti non forniscono un adeguato controllo della glicemia;
- 2) in caso di terapia già in corso con empagliflozin e linagliptin in associazione libera (Figura 1).

Caso clinico

Nel Gennaio 2021 viene a visita un paziente di 67 anni, affetto da diabete mellito tipo 2 da circa 5 anni. Nega abitudine tabagica. Il paziente sta assumendo linagliptin/metformina 2,5/850 mg 1 cp a

Indicazioni terapeutiche dell'associazione preconstituita a dose fissa empagliflozin/linagliptin

DIABETE MELLITO TIPO 2

+

**COMPENSO GLICEMICO INADEGUATO
IN CORSO DI EMPAGLIFLOZIN O LINAGLIPTIN
CON METFORMINA E/O SULFANILUREA**

o

**IN TERAPIA CON
EMPAGLIFLOZIN E LINAGLIPTIN
IN ASSOCIAZIONE LIBERA**

Fig. 1

colazione e cena, metformina 850 mg 1 cp a pranzo, repaglinide 0,5 mg 1 cp a colazione, 2 cp a pranzo e 1 cp a cena (Tabella 1). All'esame obiettivo, peso 82 kg, BMI 28,3 kg/m², pressione arteriosa 130/80 mmHg, nei limiti l'esame del piede.

Non esegue misurazioni della glicemia a domicilio e nega sintomi ipoglicemici. Agli esami di laboratorio, HbA1c 7,1 % (54 mmol/mol), glicemia 148 mg/dl, eGFR 86 ml/min, ACR 10 mg/l, colesterolo LDL 74 mg/dl e trigliceridi 184 mg/dl. Dal colloquio emerge un'alimentazione poco ordinata, limitata attività fisica e scarsa aderenza alla terapia. Consiglio, pertanto, di sostituire la terapia in atto con empagliflozin/linagliptin 10/5 mg 1 cp a colazione e metformina a rilascio prolungato 1000 mg 2 cp a cena (Figura 2). Informo il paziente della possibilità di comparsa di infezioni genitali e di alcuni accorgimenti per la loro prevenzione o controllo. Raccomando inoltre dieta ipocalorica a basso indice glicemico ed attività fisica regolare. A Maggio 2021 il paziente torna per la visita di controllo e riferisce di essere molto soddisfatto della terapia in corso. Il profilo glicemico risulta ottimale in assenza di sintomi ipoglicemici.

I parametri mostrano calo ponderale e miglioramento del compenso glicemico. In particolare, peso 78 kg (-4kg), BMI 26,9 kg/m², HbA1c 6,6% (49 mmol/mol), glicemia 116 mg/dl, con evidenza di glicosuria in assenza di chetonuria all'esame urine standard. Alla luce di questi risultati consiglio di proseguire la terapia in corso. Empagliflozin/linagliptin è un'associazione preconstituita a dose fissa di SGLT2i/DPP4i che può favorire il trattamento farmacologico ottimale in un paziente con diabete mellito tipo 2.

Terapia in corso alla prima visita ed alla visita di controllo

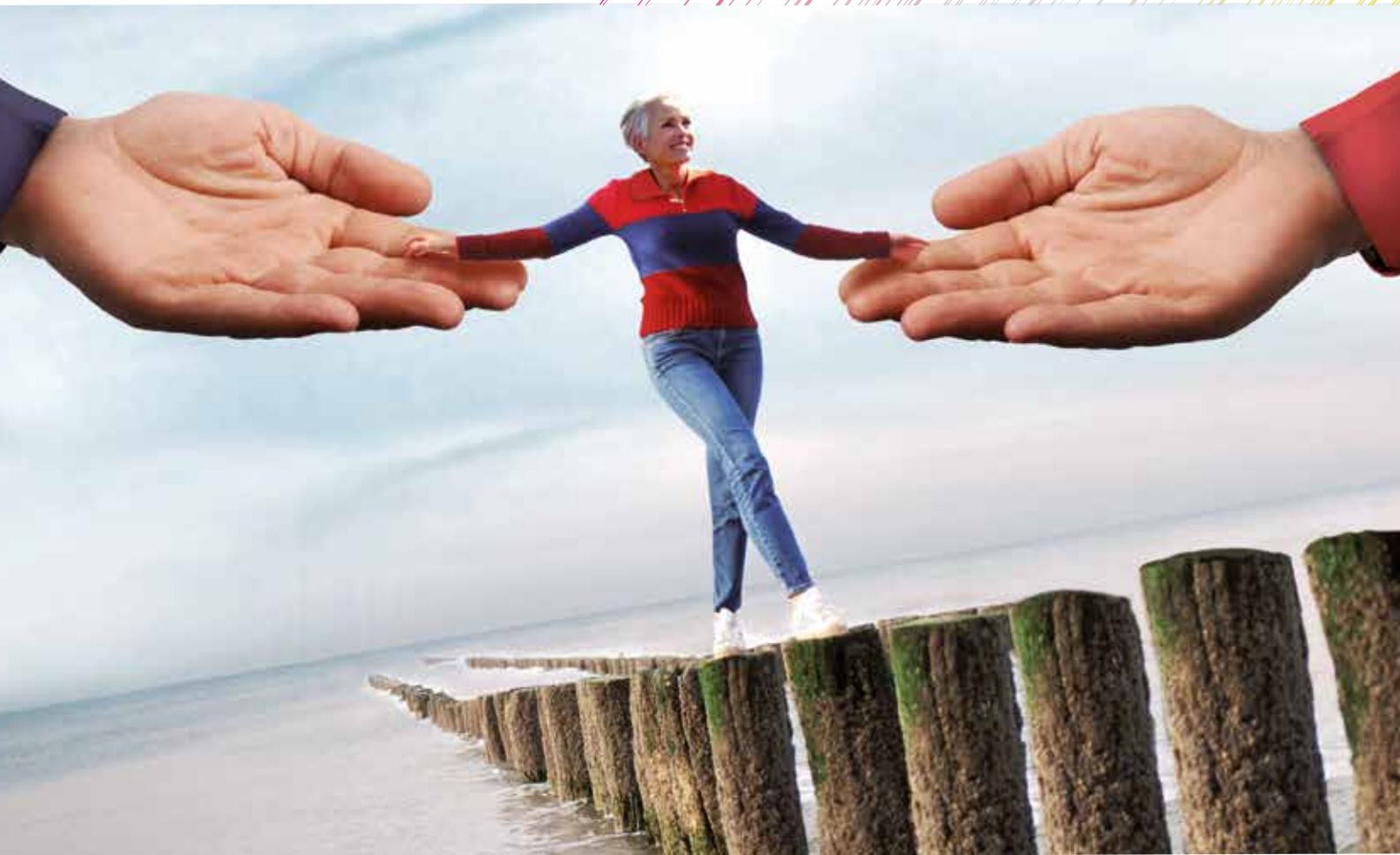
COLAZIONE	COLAZIONE
Linagliptin/Metformina 1 cp + Repaglinide 1 cp	Empagliflozin/Linagliptin 1 cp
PRANZO	PRANZO
Metformina 1 cp + Repaglinide 1 cp	X
CENA	CENA
Linagliptin/Metformina 1cp + Repaglinide 1 cp	Metformina 2 cp

Tab. 1

La compressa può essere assunta con o senza cibo in ogni momento della giornata e i diversi meccanismi d'azione dei due principi attivi permettono di ridurre il numero di farmaci assunti giornalmente. Questo rappresenta la base per una buona aderenza e persistenza, con risultati nella pratica clinica simili a quanto riportato negli studi randomizzati controllati (11).

BIBLIOGRAFIA

- Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M, Drucker DJ. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation*. 2017;136(9):849-70.
- Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, Caruso P, Maiorino MI, Bellastella G, Ceriello A, Chiodini P, Esposito K. GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Sep 15;20(1):189.
- McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, Pratley R, Greenberg M, Wang S, Huyck S, Gantz I, Terra SG, Masiukiewicz U, Cannon CP. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2021 Feb 1;6(2):148-158.
- Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, Bellastella G, Esposito K. GLP-1 receptor agonists vs. SGLT-2 inhibitors: the gap seems to be leveling off. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Oct 12;20(1):205. doi: 10.1186/s12933-021-01400-9. PMID: 34641876.
- 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.
- Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, Charbonnel B, Frederich R, Gallo S, Cosentino F, Shih WJ, Gantz I, Terra SG, Cherney DZI, McGuire DK; VERTIS CV Investigators. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1425-1435.
- Trajenta. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile su: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trajenta-epar-product-information_it.pdf
- Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, Alexander JH, Pencina M, Toto RD, Wanner C, Zinman B, Woerle HJ, Baanstra D, Pfarr E, Schnaidt S, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, McGuire DK; CARMELINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Jan 1;321(1):69-79.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3;369(14):1317-26.
- Katsiki N, Ofori-Asenso R, Ferrannini E, Mazidi M. Fixed-dose combination of empagliflozin and linagliptin for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Jun;22(6):1001-1005.
- Gupta A, Malhotra P, Jamwal V, Khalse M. A Retrospective Analysis of Fixed Combination of Empagliflozin and Linagliptin in Addition to the Existing Treatment for its Clinical Effectiveness in Adults with Type 2 Diabetes: A Real-World Clinical Experience. *J Assoc Physicians India*. 2021 Jul;69(7):11-12.



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.