

La terapia di associazione con gliflozina nel paziente con obesità e malattia renale cronica

Fabrizio Febo

UOC Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, ASL Pescara

Descrizione

Paziente uomo di 68 anni. Ha vissuto i danni del diabete attraverso la lunga malattia del padre ed è terrorizzato di dover seguire lo stesso tormento clinico. In anamnesi personale: ex fumatore di 20 sigarette al giorno per trenta anni, ha smesso di fumare dopo essere andato in pensione dal suo impiego in ufficio con conseguente aumento di peso di circa 8 kg. Attualmente svolge una blanda attività fisica (passeggia circa 20' al dì), vino ai pasti.

Soffre di diabete dall'età di 55 anni, in concomitanza iniziava terapia antipertensiva e ipolipemizzante. Attualmente assume una terapia preconstituita con perindopril e amlodipina 5+5mg, atorvastatina 20mg, metformina 1000mg 1cp dopo colazione e 1cp dopo cena, dulaglutide 1.5mg una volta a settimana. Presenta una obesità di I classe con una iperglicemia a digiuno, una emoglobina glicosilata pari al 7.1% (53 mmol/mol), assetto lipidico a target con la terapia ipolipemizzante, una insufficienza renale moderata (G3a, A2 secondo KDIGO - The Kidney Disease: Improving Global Outcomes). Riferisce di trovarsi bene con questa terapia e di non voler aggiungere altre compresse, riferisce paura degli aghi pertanto non è assolutamente propenso all'automonitoraggio glicemico domiciliare o ad una eventuale

ulteriore terapia iniettiva. In tabella 1 sono riportati gli esami ematochimici e le caratteristiche cliniche e in tabella 2 i punti salienti degli esami strumentali di screening portati in visione.

Scelta terapeutica

Si sospende metformina estemporanea e si inserisce in terapia empagliflozin in associazione preconstituita con metformina (5+1000mg) una compressa dopo colazione e una compressa dopo cena. Si istruisce il paziente alla corretta assunzione del farmaco, al mantenere una corretta idratazione e igiene intima, al fine di evitare possibili fastidi a livello genitale, si consiglia di incrementare l'attività fisica ed il monitoraggio pressorio domiciliare nonché di migliorare l'alimentazione in modo da favorire il calo ponderale.

Razionale della scelta

È un paziente con un diabete da oltre 10 anni, presenta già diversi segni di danno d'organo: una ipertrofia ventricolare sinistra, uno ispessimento mio-intimale carotideo, una retinopatia ipertensiva, una micro-albuminuria con inizio di malattia renale diabetica. Benché il compenso glicemico potrebbe essere per molti accettabile, le presenti comorbidità, nonché la necessità

Parametri clinici ed ematochimici al basale e alla visita di follow-up dopo 4 mesi

Parametro	Baseline	Dopo 6 mesi	Range di normalità
BMI	30.1	29.8	<25 Kg/m ²
Peso	94 kg	90 kg	
Colesterolo LDL	78	79	<100mg/dl
Microalbuminuria	47	24	<30mg/24h
Creatinina	1.40	1.42	0.7-1.3 mg/dl
eGFR, CKD-EPI	51 mL/min/ 1.73 m ²	50 mL/min/ 1.73 m ²	>90 mL/min/ 1.73 m ²
FPG	126	98	70-100 mg/dL
HbA1c	7.1% (53 mmol/mol)	6.4% (48mmol/mol)	<6.5%, <49 mmol/mol

Tab. 1

Riassunto degli esami strumentali di screening portati in visione

Fundus Oculi	Non segni di retinopatia diabetica, retinopatia ipertensiva I stadio
ECG	Ritmo sinusale, asse elettrico deviato verso sinistra
Ecocolordoppler Tronchi Sovraortici	IMT: 1.2 mm
Ecografia dell'addome	Steatosi epatica focale, corticale renale di dimensioni conservate

Tab. 2

di una protezione d'organo, portano verso l'impiego di un SGLT-2 (sodium-glucose transporter type 2) inibitore (Figura 1). Le alternative terapeutiche, come una insulina basale, una sulfonilurea o il pioglitazone, potrebbero solamente portare ad un vantaggio in termini di riduzione della glicemia, pagando però diversi dazi in termini di aumento di peso, peggioramento della qualità della vita, incrementato rischio di ipoglicemie, senza apportare dall'altro lato una protezione d'organo o cardio-nefro-vascolare cosa che empagliflozin ha dimostrato di offrire.

Alla visita di follow-up dopo 6 mesi.

Il paziente riferisce di aver ben tollerato la terapia e di averla assunta con costanza. Dall'esame clinico vediamo una riduzione del peso di circa 4kg, dagli esami di laboratorio notiamo un miglioramento dell'emoglobina glicosilata (scesa da 7.1%, 53 mmol/mol al 6.4%, 48 mmol/mol) e della glicemia a digiuno (passata da 126 a 98mg/dl), l'assetto lipidico e la funzionalità renali sono rimasti sostanzialmente invariati, mentre si è assistito ad una riduzione della escrezione renale di albumina, che risulta ora rientrata nel range di normalità (da 47 mg/24h a 24 mg/24h). Ulteriori considerazioni sull'uso degli SGLT-2 inibitori nella malattia renale cronica e nell'associazione con GLP-1RA (Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist)

L'approccio alla persona con diabete è ormai da considerarsi orientato non solo verso il controllo glicemico (treat to target) ma ad ottenere un beneficio in termini di perdita di peso, protezione cardiovascolare e renale, ottimizzazione della qualità della vita, ecc. (treat to benefit). Empagliflozin, nello specifico, è stata una scelta giusta e ponderata, in quanto efficace in termini di miglioramento del controllo glicemico, di fornitura di una protezione cardiovascolare e di una riduzione dell'escrezione renale di albumina, nonché di potenziale protezione da una riduzione del declino del filtrato renale (1,2). L'associazione di empagliflozin insieme a dulaglutide si è dimostrata sicura in termini di tollerabilità ed effetti indesiderati, nonché efficace in termini di compenso glicemico, consentendo una riduzione ulteriore del peso corporeo lavorando in maniera sinergica: il primo aumentando il dispendio energetico attraverso la glicosuria ed

il secondo riducendo l'introito calorico tramite l'effetto centrale anoressizzante (3,4,5).

Le linee guida KDIGO del 2020 (6), supportano nei pazienti con malattia renale cronica l'impiego di metformina in associazione ad un SGLT-2 inibitore e qualora si debba scegliere una ulteriore terapia, se il target glicemico non fosse raggiunto, suggeriscono un GLP-1 RA con lunga durata d'azione come dulaglutide (il quale ha dimostrato una ulteriore protezione della progressione della malattia renale sia in termini di decadimento di filtrato glomerulare, sia come riduzione della escrezione renale di albumina). Questa scelta viene anche suffragata dalla consensus ADA-EASD (American Diabetes Association, European Associa-

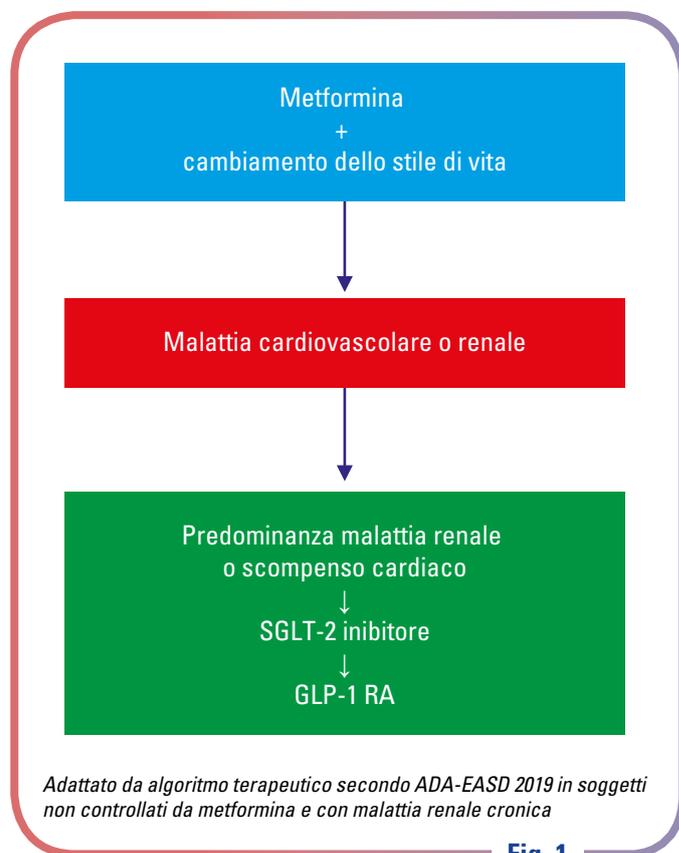


Fig. 1

tion for the Study of Diabetes) (7) e confermata dagli ultimi standard di cura ADA 2022 (8) ove nel paziente dove predomini una malattia renale cronica, la scelta debba cadere preferibilmente su un SGLT-2 inibitore in associazione ad un analogo del GLP-1. Da poco tempo è possibile, grazie alla NOTA 100, la prescrizione in regime di rimborsabilità di associazioni tra farmaci innovativi per la cura del diabete. Diventa assolutamente mandatorio, da parte degli specialisti diabetologi, l'impiego saggio e ponderato dei corretti farmaci a nostra disposizione. L'obiettivo è quello di

fornire una terapia sartoriale per il nostro paziente, che prenda in considerazione i numerosi benefici, figli delle moderne e sempre crescenti evidenze scientifiche, partendo dal compenso glicemico passando per il minimizzare l'impatto della terapia sulla qualità della vita, favorendo l'effetto positivo dei farmaci sul danno d'organo, sul peso, sulla pressione, ecc. La possibilità di impiegare insieme la sinergia di farmaci come empagliflozin e dulaglutide, offre al clinico un vantaggio da sfruttare per una cura moderna e a 360° del diabete di tipo 2.

BIBLIOGRAFIA

1. Wanner C, Heerspink HJL, Zinman B, Inzucchi SE, Koitka-Weber A, Mattheus M, Hantel S, Woerle HJ, Broedl UC, von Eynatten M, Groop PH; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Kidney Function Decline in Patients with Type 2 Diabetes: A Slope Analysis from the EMPA-REG OUTCOME Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2018 Nov;29(11):2755-2769. doi: 10.1681/ASN.2018010103. Epub 2018 Oct 12. PMID: 30314978; PMCID: PMC6218863.
2. Patorno E, Pawar A, Wexler DJ, Glynn RJ, Bessette LG, Paik JM, Najafzadeh M, Brodovicz KG, Déruaz-Luyet A, Schneeweiss S. Effectiveness and safety of empagliflozin in routine care patients: Results from the EMPagliflozin compaRative effectliveness and SafEty (EMPRISE) study. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Mar;24(3):442-454. doi: 10.1111/dom.14593. Epub 2021 Dec 1. PMID: 34729891.
3. Pereira MJ, Eriksson JW. Emerging Role of SGLT-2 Inhibitors for the Treatment of Obesity. *Drugs*. 2019 Feb;79(3):219-230. doi: 10.1007/s40265-019-1057-0. PMID: 30701480; PMCID: PMC6394798.
4. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesenmeyer JS, Riddle MC, Rydén L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanus F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogosova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 Jul 13;394(10193):121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3. Epub 2019 Jun 9. PMID: 31189511.
5. Ludvik B, Frías JP, Tinahones FJ, Wainstein J, Jiang H, Robertson KE, García-Pérez LE, Woodward DB, Milicevic Z. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 May;6(5):370-381. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30023-8. Epub 2018 Feb 23. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Jun;6(6):e5. PMID: 29483060.
6. Navaneethan SD, Zoungas S, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Liew A, Michos ED, Olowu WA, Sadusky T, Tandon N, Tuttle KR, Wanner C, Wilkens KG, Lytvyn L, Craig JC, Tunnicliffe DJ, Howell M, Tonelli M, Cheung M, Earley A, Rossing P, de Boer IH, Khunti K. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the 2020 KDIGO Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2021 Mar;174(3):385-394. doi: 10.7326/M20-5938. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33166222.
7. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. 2019 Update to: 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*. 2020 Feb;43(2):487-493. doi: 10.2337/dci19-0066. Epub 2019 Dec 19. Erratum in: *Diabetes Care*. 2020 Jul;43(7):1670. PMID: 31857443; PMCID: PMC6971782.
8. American Diabetes Association Professional Practice Committee; American Diabetes Association Professional Practice Committee.; Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, Green J, Huang E, Isaacs D, Kahan S, Leon J, Lyons SK, Peters AL, Prahald P, Reusch JEB, Young-Hyman D, Das S, Kosiborod M. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Supplement_1):S175-S184. doi: 10.2337/dc22-S011. PMID: 34964873.