

Beyond Glycemia

Anno XII - Suppl. al N. 1, Marzo 2022

rubrica territoriale

TRIMESTRALE A CARATTERE SCIENTIFICO

Esperienza clinica sull'uso dell'associazione preconstituita SGLT2i/DPPIVi (Empagliflozin/Linagliptin) oltre il Diabete

Stefania Anna Fontanarosa



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

Fabrizio Febo



Empagliflozin/Linagliptin: protezione ed efficacia nella sindrome cardio-reno-metabolica

Roberta Serra



Ottimizzazione della terapia con impiego di empagliflozin in una paziente senza (apparente) evento cardiovascolare pregresso

Elisabetta Salutini



www.beyondglycemia.com

mediAbout

Beyond Glycemia

Anno XII - Suppl. al N. 1, Marzo 2022
Periodico trimestrale a carattere scientifico
Registrazione Tribunale di Milano n. 383 del 13/07/2011

www.beyondglycemia.com

Editore MEDIABOUT S.r.l.
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano
Tel. 02 58118054
E-mail: info@mediabout.it
www.mediabout.it

Direttore Responsabile Mauro Rissa

Redazione MEDIABOUT S.r.l.

Impaginazione MEDIABOUT S.r.l.

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

Copyright ©2022 MEDIABOUT S.r.l.

Tutti i diritti sono riservati.

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata
o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.



INDICE

- Esperienza clinica sull'uso dell'associazione precostituita SGLT2i/DPPIVi (Empagliflozin/Linagliptin) oltre il Diabete **4**
Stefania Anna Fontanarosa
Specialista ambulatoriale diabetologia ed endocrinologia ASL Lecce Distretto Campi Salentina
- La terapia di associazione con gliflozina nel paziente con obesità e malattia renale cronica **8**
Fabrizio Febo
UOC Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, ASL Pescara
- Empagliflozin/Linagliptin: protezione ed efficacia nella sindrome cardio-reno-metabolica **11**
Roberta Serra
Ambulatorio di Diabetologia e Endocrinologia, Poliambulatorio di Castelleone, ASST Crema
- Ottimizzazione della terapia con impiego di empagliflozin in una paziente senza (apparente) evento cardiovascolare pregresso **14**
Elisabetta Salutini
Azienda USL Toscana Centro SOS Diabetologia Ospedale San Jacopo Pistoia

Esperienza clinica sull'uso dell'associazione preconstituita SGLT2i/DPPIVi (Empagliflozin/Linagliptin) oltre il Diabete

Stefania Anna Fontanarosa

Specialista ambulatoriale diabetologia ed endocrinologia
ASL Lecce Distretto Campi Salentina

Descrizione

Paziente, un uomo di 77 anni, giunge alla mia osservazione per la prima volta ad agosto 2020 perchè inviato dal nefrologo che gli aveva sospeso 2 gr di metformina che il paziente assumeva da diversi anni per curare il suo Diabete.

In anamnesi patologica oltre il diabete: cardiomiopatia dilatativa valvolare con severa disfunzione sistolica (FE25%); NYHA III; bioprotesi valvolare aortica (triflecta27) impiantata in marzo 2020 per rigurgito valvolare severo; recente ricovero per scompenso cardiaco congestizio e impianto di defibrillatore automatico biventriolare; insufficienza renale cronica di grado III (medio elevato); ipertensione arteriosa, dislipidemia, fibrillazione atriale permanente ad alta risposta ventricolare.

La terapia farmacologica del paziente è la seguente: Warfarin, pantoprazolo 40 mg/die; furosemide 25 mg: ½ cpr/die; sertralina 100: 1 cpr/die; Ramipril 2.5 mg: ½ cpr; carvedilolo 25 mg 1

cpr+ ½ cpr/die; Furosemide + Spironolattone 1 cpr/die. Gli esami ematochimici esibiti mostrano un non ottimale compenso glicemico con una HbA1c pari a 7.2% e glicemia pari a 127 mg/dl; un deficit di funzionalità renale con un valore di creatinina pari a 1,52mg/dl e GFR (velocità di filtrazione glomerulare stimata) uguale a 44 ml/min e un LDL non a target pari a 139 mg/dl.

All'esame obiettivo si osservano: peso 73 Kg, altezza 1.80, indice di massa corporea (BMI) 22 Kg/m², pressione sistolica /diastolica (PAS/PAD) 115/80 mmHg.

Considerata la situazione clinica del paziente (compenso glicemico quasi ottimale in normopeso con insufficienza renale e cardiaca), imposto terapia con linagliptin 5 mg da assumere a pranzo, prescribo l'associazione ezetimibe 10 mg/simvastatina 20 mg:1 cpr la sera e fisso un controllo dopo sei mesi.

La scelta del Linagliptin 5mg è stata dettata dai risultati dello studio CARMELINA (CArdiovascular safety and Renal Microva-

Schema di posologia di empagliflozin/linagliptin a diversi lavori di eGFR

eGFR (mL/min/1,73 m ²) o CrCL (mL/min)	Empagliflozin	Linagliptin
≥60	Iniziare con 10 mg Nei pazienti che tollerano 10 mg e che necessitano di un controllo glicemico aggiuntivo, la dose può essere aumentata a 25 mg.	5 mg Non è necessario alcun aggiustamento della dose di linagliptin
da 45 a <60	Iniziare con 10 mg (*) Continuare con 10 mg nei pazienti che stanno già assumendo empagliflozin	
da 30 a <45	Iniziare con 10 mg (*) Continuare con 10 mg nei pazienti che stanno già assumendo empagliflozin (*)	
<30	Empagliflozin non è raccomandato	

(*) Pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia cardiovascolare accertata

Tab. 1

scular out comE with LINAgliptin in patients with type 2 diabetes at high vascular) (1,2) che ha mostrato un profilo di sicurezza cardiovascolare e renale simile al placebo, oltre ad una tendenza alla riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco in adulti con diabete di tipo 2 ad alto rischio di cardiopatia e/o nefropatia.

Trattamento

Il paziente ritorna in ambulatorio a febbraio 2021 e racconta di essersi sottoposto, ad ottobre 2020, ad ablazione del nodo atrio-ventricolare con radiofrequenza e ad un controllo cardiologico dopo sei mesi (gennaio 2021) che evidenzia un discreto compenso clinico con iniziali segni di rimodellamento inverso e frazione di eiezione ventricolare sx (FEVS): 34% e NYHAI-II; gli esami ematici eseguiti rivelano una lieve riduzione dell'emoglobina glicosilata pari a 7% ed un lieve peggioramento della creatinina che è pari a 1.76 mg/dl e GFR 37ml/min.

Per rafforzare ulteriormente il suo compenso glicometabolico e garantirgli inoltre una protezione cardio-renale decido di inserire in terapia a pranzo empagliflozin 10 mg in associazione preconstituita con linagliptin 5 mg e programma un ulteriore controllo dopo sei mesi (Tabella 1).

Risultati

Dopo sei mesi (luglio 2021) il paziente ritorna in ambulatorio con gli esami ematici che rivelano un ulteriore miglioramento dell'emoglobina glicosilata pari a 6.9%, un LDL a target pari a 70 mg/dL e un lieve declino della funzionalità renale con valori di azotemia e creatinina e GFR rispettivamente pari a 82mg/dl, 2.2 mg/dl e 28 mL/min come prevedibile all'inizio di un trattamento con gliflozina e in un paziente che assume elevati dosaggi di diuretico per la sua storia di scompenso cardiaco. Il paziente circa un mese prima ha eseguito anche il suo controllo cardiologico che ha messo in evidenza un ulteriore miglioramento strumenta-

le della funzione sistolica (FEVS 45%) e per questo il cardiologo, alla luce della presenza di insufficienza renale e del netto miglioramento clinico del paziente, ha ritenuto opportuno ridurre il trattamento con diuretico.

Sei mesi dopo ho rivalutato il paziente, ad un anno esatto dall'inizio del trattamento con l'associazione preconstituita di empagliflozin 10 mg/ linagliptin 5 mg (febbraio 2022), osservando un netto miglioramento dei suoi parametri renali con valori di azotemia e creatinina e GFR rispettivamente pari a 61 mg/dl, 1.8 mg/dl e 36 mL/min e una conferma del valore di emoglobina glicosilata pari a 6.9% come sei mesi prima. All'esame obiettivo del paziente si osservano: peso 81 Kg; PA: 140/80 mmHg; BMI 25 Kg/m². I parametri metabolici e clinici rilevanti sono riportati nella Tabella 2 con un follow-up fino a 18 mesi.

La visita cardiologica ha evidenziato un deciso miglioramento della funzione sistolica (FEVS 53%) che ha portato il cardiologo a ridurre ulteriormente il dosaggio del diuretico.

Conclusioni

La disponibilità di farmaci con elevato profilo di sicurezza e di efficacia cardio-renale ha modificato le indicazioni prescrittive. Dal precedente "treat to target", ovvero dall'indicazione a trattare per raggiungere l'obiettivo di emoglobina glicata, si è passati a "treat-to-benefit", ovvero trattare i pazienti ad alto rischio cv o con storia di precedenti eventi per ottenere un beneficio cardiovascolare senza rinunciare all'ottimizzazione del compenso glicemico per raggiungere il target individualizzato di emoglobina glicosilata (3).

Nel caso del paziente l'aggiunta di empagliflozin 10 mg alla terapia con linagliptin 5mg, utilizzando l'associazione preconstituita, ha permesso al paziente di raggiungere in totale sicurezza:

- 1) un più stringente compenso glicemico con due farmaci a basso rischio di determinare ipoglicemie;
- 2) di sostenere un miglioramento della sua funzionalità ventricolare;

Parametri clinici-metabolici

Tempo	0	6mesi	12 mesi	18 mesi
Peso	73	73	/	81
BMI	22	22	/	25
HBA1c	7.2%	7%	6.9%	6.9%
Glicemia	127	136	/	/
Pressione arteriosa mmHg	115/80	120/85	130/85	140/80
GFR ml/min	44	37	28	36
FEVS	25%	34%	45%	53%

Tab. 2

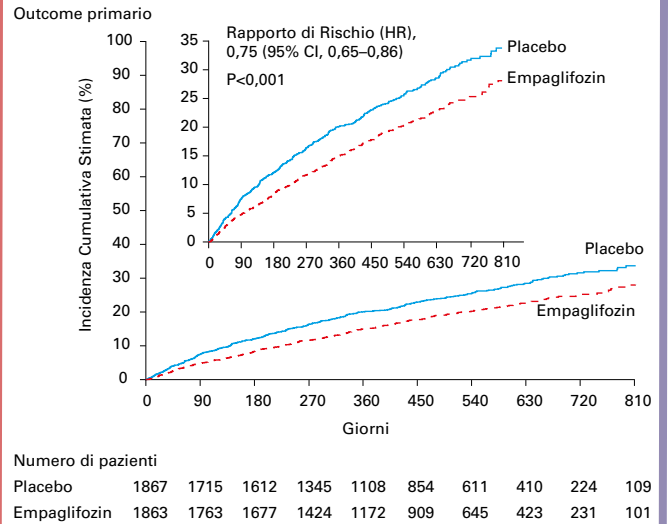
3) di proteggerlo anche da un ulteriore declino della sua funzionalità renale.

La scelta di utilizzare l'associazione preconstituita dei due farmaci è stata dettata dalla necessità di semplificare una terapia già complessa, garantendo così una sua maggiore aderenza e persistenza allo schema terapeutico da me consigliato.

I risultati raggiunti dal paziente sono in linea con ciò che il trial Emperor-Reduced aveva evidenziato (4). Questo studio randomizzato, pubblicato sul New England Medical Journal, aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza di empagliflozin 10 mg/die, nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica (NYHA II-IV) e frazione di eiezione ridotta (LEVF<40%) con o senza diabete, in aggiunta alla terapia on top. L'endpoint composito primario (MORTE CV E HHF) ha mostrato una riduzione del 25% (Figura1) vs placebo con una particolare rilevanza del risultato sull'endpoint secondario composito renale (Figura 2).

In conclusione, se è vero che l'associazione delle due molecole (empagliflozin/linagliptin) è più efficace nel ridurre l'emoglobina glicosilata rispetto alle singole molecole (Figura 3), potrebbe essere verosimile pensare che questo possa valere anche per l'associazione preconstituita riguardo agli endpoint cardio-renali raggiunti dalle singole molecole nei rispettivi trials o dovremmo attendere uno studio che valuti l'associazione rispetto a questi endpoints cardio/renali?

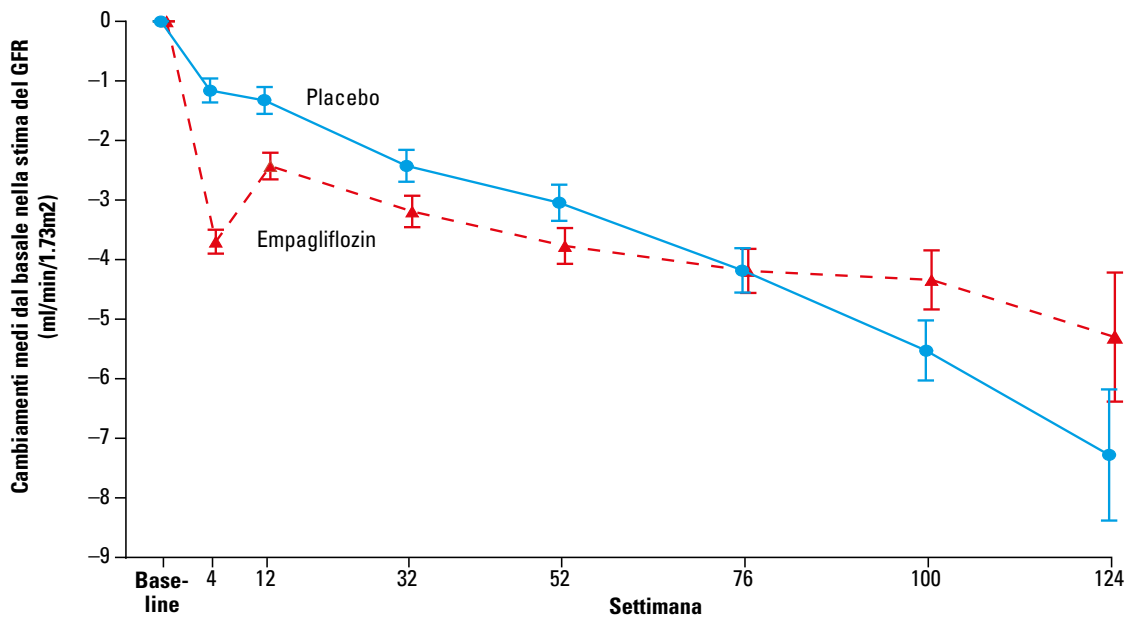
Incidenza cumulativa della morte per eventi cardiovascolari o ospedalizzazione per scompenso cardiaco, riferito all'outcome primario dell'EMPEROR Reduced Trial



Tratto e Adattato da Packer, Anker, Butler et al Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure N Engl J Med 2020;383:1413-24

Fig. 1

Cambiamenti medi dal basale nella stima del GFR, EMPEROR Reduced Trial

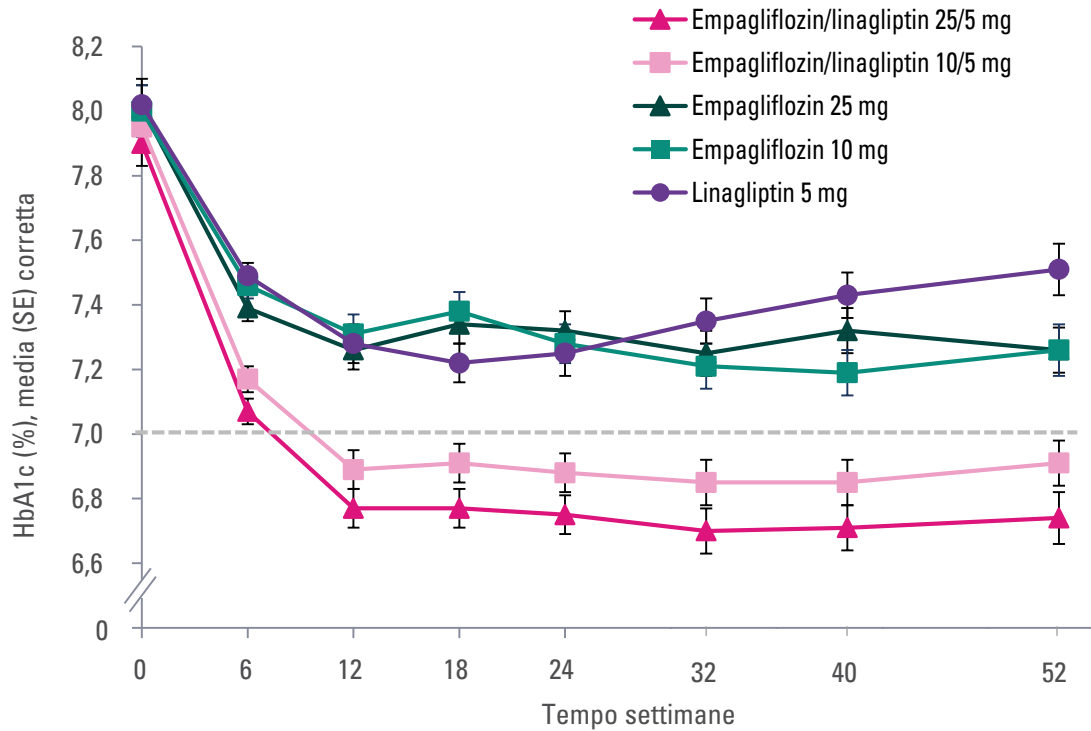


Numero di pazienti a rischio

	Base-line	4	12	32	52	76	100	124
Placebo	1792	1765	1683	1500	1146	745	343	76
Empagliflozin	1799	1782	1720	1554	1166	753	356	80

Fig. 2

Valori di HbA1c media su 52 settimane



N. pazienti

Empagliflozin/linagliptin 25/5 mg	133	132	131	128	123	121	120	116
Empagliflozin/linagliptin 10/5 mg	135	135	134	131	127	125	120	117
Empagliflozin 25 mg	139	138	136	132	128	122	116	111
Empagliflozin 10 mg	137	137	128	128	126	122	118	112
Linagliptin 5 mg	128	128	124	123	117	111	96	90

Tratto da: DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle HJ, Broedl UC. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Care*. 2015 Mar;38(3):384-93. doi: 10.2337/dc14-2364. Epub 2015 Jan 12. Erratum in: *Diabetes Care*. 2015 Jun;38(6):1173. PMID: 25583754.

Fig. 3

BIBLIOGRAFIA

- Rosenstock J, et al. 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*. 2018 Nov 9. doi: 10.1001/jama.2018.18269.
- ClinicalTrials.Gov. Cardiovascular and renal microvascular outcome study with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus at high vascular risk. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01897532?term=NCT01897532&rank=1>. Accessed: February 2019.
- Associazione Medici Diabetologi (AMD), Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard italiani per la cura del diabete mellito tipo 2 (2021)
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England journal of medicine* 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2022190

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-

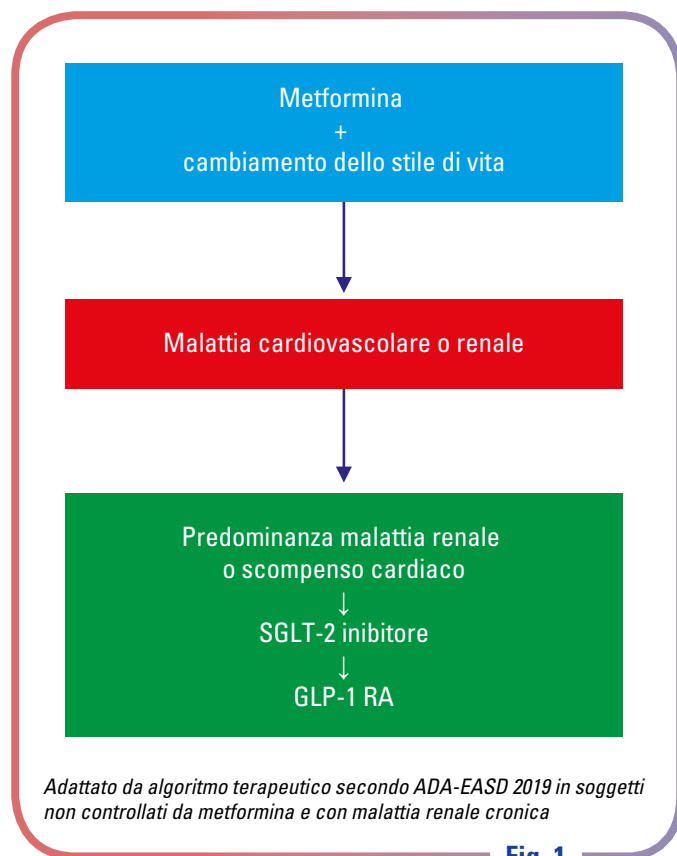


Fig. 1

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 effectlveness 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, Lanas 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.

Empagliflozin/Linagliptin: protezione ed efficacia nella sindrome cardio-reno-metabolica

Roberta Serra

Ambulatorio di Diabetologia e Endocrinologia, Poliambulatorio di Castelleone, ASST Crema

La presenza di fattori di rischio come l'obesità centrale, l'insulino-resistenza, l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia, l'albuminuria, la ridotta filtrazione glomerulare, determina una condizione nota come "sindrome metabolica cardio renale", in cui un'alterazione su base metabolica è responsabile di malattie cardiache e renali che coesistono e concorrono ad un incremento

della complessità clinica e assistenziale (Figura 1) (1). Il diabete mellito (DM) rappresenta circa il 40% di tutte le nefropatie croniche. La nefropatia diabetica è responsabile di un aumentato rischio cardiovascolare (2). La prevalenza di malattia cardiovascolare (MCV) nei pazienti con DM di tipo 2 è tale che il DM può considerarsi un equivalente di MCV (3). Lo scompenso cardiaco

Relazione tra adiposità e disfunzione cardiaca e renale nella sindrome cardio-renale

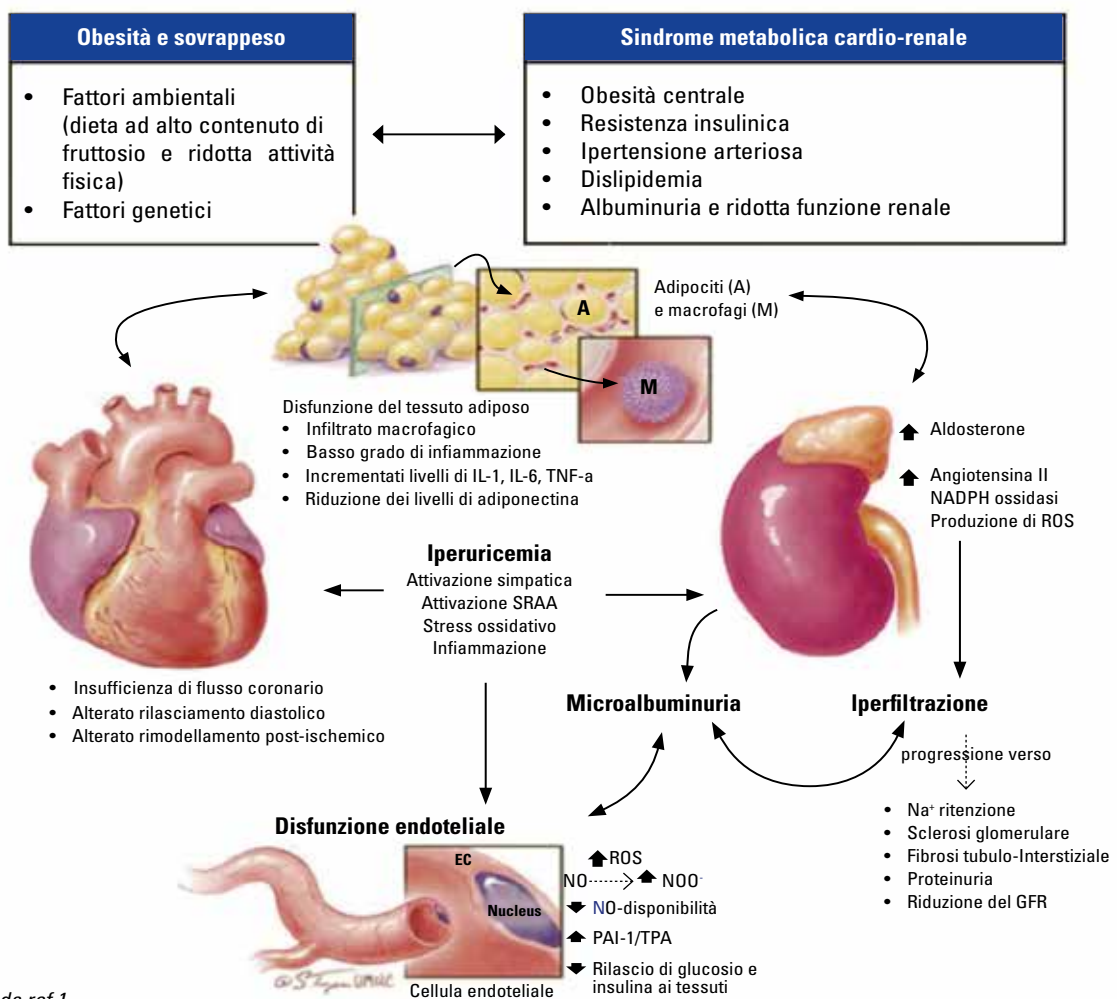


Fig. 1

rappresenta una delle più temibili manifestazioni della MCV poiché la mortalità dopo scompenso cardiaco può essere peggiore di quella di molti tipi di cancro (4). Il trattamento dell'iperglicemia nel paziente con riduzione della funzione renale rappresenta una sfida ardua per una serie di ragioni, che impongono di evitare, sospendere o modulare alcuni farmaci ipoglicemizzanti (5). Le nuove classi farmacologiche e la rivalutazione della metformina, hanno rivoluzionato l'approccio terapeutico anche al paziente fragile.

Gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio a livello renale (SGLT2-I) o gliflozine hanno dimostrato una buona efficacia nel miglioramento del compenso glicemico, nel calo ponderale e soprattutto nella protezione cardio-renale. Nello studio EMPA-REG, empagliflozin ha ridotto il rischio di eventi cardiovascolari, morte cardiovascolare e morte per tutte le cause (6). Diversi trials hanno evidenziato la capacità degli SGLT2-I di ridurre la mortalità, le ospedalizzazioni e migliorare la qualità di vita dei pazienti con scompenso cardiaco diabetici o non. Empagliflozin determina benefici renali costanti in pazienti con insufficienza cardiaca per frazioni di eiezione dal 25% al 65% circa. (7,8,9) (Figura 2).

È noto che un adeguato controllo glicemico nel paziente diabetico nefropatico, riduce il rischio e/o la progressione di danno renale (10) e che l'effetto di riduzione della glicemia degli SGLT2-I è insufficiente in individui con eGFR ridotto (11). In questo contesto gli inibitori della dipeptil-peptidasi IV (DPPIV-I) o gliptine, costituiscono dei validi alleati. Sono in grado di determinare una riduzione dei livelli di HbA1c pari a circa 0,9% in monoterapia (12) e hanno confermato la sicurezza cardiovascolare. I DPPIV-I possiedono una buona tollerabilità, e sembrano avere un effetto antinfiammatorio e alcuni di essi benefici renali. Linagliptin, eliminato per il 90% immodificato per via enterobiliare, è utilizzabile senza adeguamento della dose in tutti i gradi di funzionalità epatica e renale.

La possibilità di associare SGLT2-I e DPPIV-I ci consente di sfruttare l'effetto sinergico delle due classi, agendo su compenso glicometabolico, peso corporeo, protezione cardiovascolare e renale.

Caso clinico

Nel Settembre 2021 giunge in visita un paziente di 66 anni con DM di tipo 2 noto da circa 10 anni pluricomplicato da retinopatia e neuropatia. In anamnesi ha una storia di cardiopatia ischemica cronica in esiti di multipli IMA sottoposti a plurime rivascularizzazioni ad evoluzione ipocinetica (FE 30%) condizionante scompenso cardiaco cronico (NYHA IIa) e nefropatia cronica (G3b KDIGO), inoltre gastropatia erosiva in terapia. Sta eseguendo insulina lispro 4UI a colazione, 6UI a pranzo e 6UI a cena. All'esame obiettivo, peso 83kg, BMI 29,4kg/m², circonferenza vita 109cm, PA 120/80mmHg. Agli esami ematochimici

European Society of Cardiology - Congress 2021

9718 pazienti

Ospedalizzazione per scompenso cardiaco (HF)

Empagliflozin riduce il rischio del -30% sia nello studio EMPEROR-Preserved che nell'EMPEROR-Reduced

L'effetto del farmaco è di grado simile nei pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata <65% (HFpEF) mentre si attenua in pazienti con HFpEF >65%

Outcomes renali

Empagliflozin riduce il rischio di manifestazioni a livello renale nello studio EMPEROR-Reduced ma non nell'EMPEROR-Preserved

Nell'EMPEROR-Preserved gli outcomes renali sono definiti usando criteri molto stringenti, il pretrattamento in pazienti con HFpEF influenza l'effetto di empagliflozin a livello renale in modo simile all'effetto del farmaco sull'ospedalizzazione da HF

Fig. 2

glicemia 190mg/dl, HbA1c 7.6% (60mmol/mol), eGFR (CKD-EPI) 43ml/min/1,73m², UACR 33,2mg/g, glicosuria 500mg/dl chetonuria assente. Ai profili glicemici elevata variabilità glicemica con ipoglicemie e iperglicemie da iper-correzione, i valori oscillano tra 65-190mg/dl. Il paziente riferisce difficoltà nella gestione della terapia insulinica e attacchi di fame. Consiglio di sospendere la terapia in atto ed imposto empagliflozin/linagliptin 10+5mg 1 cp a colazione e metformina 750mg RM 1 cp dopo cena. Informo il paziente circa i possibili effetti avversi e lo educo alle buone norme igienico-comportamentali in corso di gliflozina.

A Gennaio 2022 il paziente giunge al controllo, riferisce benessere e miglioramento della qualità della vita. Si riscontra calo ponderale e riduzione consensuale dell'adiposità viscerale con peso di 80kg, BMI 28,3kg/m², Circonferenza vita 104cm, miglioramento del compenso glicometabolico in assenza di ipoglicemie con glicemia 125mg/dl, HbA1c 6,8% (51mmol/mol) e filtrato renale conservato, riduzione della microalbuminuria con eGFR (CKD-EPI) 42ml/min/1,73m², UACR: 16,2mg/g, glicosuria >limiti, chetonuria assente. Consiglio di proseguire la terapia in atto.

L'associazione empagliflozin/linagliptin a dose fissa costituisce un'opportunità per il paziente e per il sistema e potrebbe configurare come alternativa all'inizio di una terapia insulinica.

BIBLIOGRAFIA

1. Corrao S, Brunori G, Lupo U, Raspanti M, Lo Monaco M, Mallaci Bocchio R, Natoli G, Arganoi C. Il paziente dia-betico complesso con comorbidità cardio-re-nali: proposta di un modello gestionale. *JAMD* Vol. 23/3 DOI 10.36171/jamd 20.23.3.3
2. Nichols M, Townsend N, Scarborough P et al. *European Cardiovascular Disease Statistics 2012 edition*. European Heart Network and European Society of Cardiology, September. ISBN 978-2-9537898-1-2, 2012.
3. Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia* 56:686-95. DOI:10.1007/s00125-012-2817-5, 2013.
4. Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, Coutts A, Wilde K, Burton C, Kadam UT, Kwok CS, Clark AB, Murchie P, Buchan I, Hannaford PC, Myint PK. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur J Heart Fail*. 2017 Sep;19(9):1095-1104. doi: 10.1002/ejhf.822. Epub 2017 May 3. PMID: 28470962.
5. Lohr JW, Willisky GR, Acara MA. Renal drug metabolism. *Pharmacol Rev*. 1998;50:107-141. 189. Moen MF, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Einhorn LM, Seliger SL, Fink JC. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1121-1127.
6. 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.
7. 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.
8. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32865377.
9. Anker SD, Butler J, Filippatos G. et al. Empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021; 27 agosto 2021. DOI 10.1056/NEJMoa2107038
10. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):837-53. Erratum in: *Lancet* 1999 Aug 14;354(9178):602. PMID: 9742976.
11. Kelly MS, Lewis J, Huntsberry AM, Dea L, Portillo I. Efficacy and renal outcomes of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Postgrad Med*. 2019;131:31-42.
12. Deacon CF, Mannucci E, Ahrén B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Aug;14(8):762-7. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01603.x. Epub 2012 Apr 24. PMID: 22471248.

Ottimizzazione della terapia con impiego di empagliflozin in una paziente senza (apparente) evento cardiovascolare pregresso

Elisabetta **Salutini**

Azienda USL Toscana Centro SOS Diabetologia
Ospedale San Jacopo Pistoia

In passato, le linee guida per il trattamento del diabete mellito tipo 2 (DMT2) identificavano nel controllo glicemico, ovvero nel raggiungimento di un adeguato valore di emoglobina glicata, il principale target terapeutico da perseguire al fine di prevenire l'insorgenza delle complicanze croniche di malattia (1). Negli ultimi anni, si è assistito ad una vera e propria rivoluzione terapeutica, sostenuta da importati trial clinici randomizzati, che hanno mostrato come sia gli analoghi recettoriali del GLP1 che gli SGLT2 inibitori abbiano fortemente migliorato gli esiti cardiovascolari e renali della popolazione diabetica (2,3). Di conseguenza l'approccio terapeutico si è modificato passando dalla semplice intensificazione del trattamento, in caso di mancato raggiungimento degli obiettivi glicemici, ad una terapia finalizzata a consentire una riduzione del rischio cardio-renale associato al diabete mellito (4).

Nel Luglio 2021 sono state pubblicate le nuove linee guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) per la terapia del DMT2. Il documento si basa sulla revisione sistematica degli studi sui farmaci per la cura del diabete (5). Sulla base delle evidenze disponibili sono state proposte delle raccomandazioni terapeutiche diversificate a seconda delle caratteristiche cliniche del paziente e sono stati inseriti quindi specifici criteri di scelta terapeutica per guidare il clinico nella pratica quotidiana.

Caso clinico

Valentina è una paziente di 73 anni giunta alla nostra osservazione a Dicembre 2021. La paziente non fuma e conduce una vita sedentaria. Ha familiarità positiva per DMT2 (padre) e all'anamnesi patologica remota sono presenti DMT2 dal 2010 e ipertensione arteriosa dal 2013. La terapia farmacologica in atto al momento della visita è la seguente: metformina 2000 mg/die, sitagliptin 100 mg/die, enalapril 20 mg/die. Gli esami emato-chimici documentano: glicemia a digiuno 127 mg/dl; HbA1c 46 mmol/mol (6,4%), colesterolo totale 199 mg/dl,

colesterolo HDL 40 mg/dl, trigliceridi plasmatici 163 mg/dl, colesterolo LDL 126 mg/dl, creatinina plasmatica 0.87 mg/dl (eGRF CKD-EPI: 66 ml/min/1,73 m²), rapporto albuminuria/creatininuria 47 mg/g. All'esame obiettivo la pressione arteriosa è pari a 135/75 mmHg ed è presente sovrappeso corporeo (BMI 27,4 Kg/m²), l'indice di Winsor e lo screening per la neuropatia periferica sono nella norma. L'esame del fondo oculare esclude la presenza di retinopatia diabetica. Il quadro clinico della paziente è stabile da alcuni anni (Tabella 1).

La paziente presenta un rischio cardiovascolare (CV) molto alto dato dalla presenza di DMT2 associato ad ipertensione arteriosa, dislipidemia ed età avanzata (Tabella 2), presenta inoltre una malattia renale diabetica stadio 2 associata a microalbuminuria.

Si decide quindi di modificare la terapia introducendo empagliflozin 10 mg in sostituzione di sitagliptin, si conferma la terapia con metformina 2000 mg/die e si inserisce terapia ipolipemizzante con rosuvastatina 10 mg+ezetimibe 10 mg. Si rinforzano le indicazioni nutrizionali e si raccomanda la pratica di regolare attività fisica. Infine si richiedono ecocolordoppler carotideo e visita cardiologica con ECG ed ecocardiogramma.

Al successivo controllo diabetologico (Maggio 2022) si registrava un calo ponderale di circa 3 Kg e gli esami ematici documentavano: glicemia a digiuno 121 mg/dl, HbA1c 48 mmol/mol (6,5%), creatinina plasmatica 1,05 mg/dl (eGRF CKD-EPI: 52,6 ml/min/1,73 m²), rapporto albuminuria/creatininuria 29 mg/g, colesterolo totale 119 mg/dl, colesterolo LDL 52 mg/dl, colesterolo HDL 42 mg/dl, trigliceridi plasmatici 124 mg/dl. Per quanto riguardava gli accertamenti precedentemente richiesti, l'ecocolordoppler carotideo mostrava una placca fibrocalcifica all'origine dell'arteria carotide interna destra determinante una stenosi del 20% non emodinamicamente significativa. All'ECG si osservava: ritmo sinusale, PR nei limiti, QS in V1-V3 con segni di sovraccarico del ventricolo sinistro. L'ecocolordoppler cardiaco documentava ipertrofia del ventricolo sinistro con acinesia del

Parametri clinici ed emato-chimici della paziente negli ultimi tre anni

	13/12/2021	18/11/2020	15/10/2019
Peso corporeo, Kg	74,6	76,0	74,0
Altezza, cm	165	165	165
BMI, Kg/m²	27,4	27,9	27,2
Pressione arteriosa, mmHg	135/75	130/80	140/78
Glicemia, mg/dl	127	133	131
HbA1c, mmol/mol	46	49	45
Colesterolo totale, mg/dl	199	185	201
Colesterolo HDL, mg/dl	40	40	44
Colesterolo LDL, mg/dl	126	111	119
Trigliceridi, mg/dl	163	170	190
Creatinina, mg/dl	0,87	0,94	0,80
eGFR (CKD-EPI), ml/min/1.73m²	66	60	73
ACR, mg/g	47	35	41

Tab. 1

Stratificazione del rischio cardiovascolare in pazienti diabetici

Rischio molto alto	Pazienti con DM e malattia cardiovascolare oppure danno in un organo target* oppure ≥ 3 fattori di rischio maggiori** oppure DMT1 con esordio precoce di durata > 20 anni
Rischio alto	DM di durata ≥ 10 anni senza danno d'organo target più un qualsiasi altro fattore di rischio
Rischio moderato	Pazienti giovani (DMT1 < 35 anni o DMT2 < 50 anni) con durata di malattia < 10 anni, senza altri fattori di rischio

* Proteinuria, eGFR < 30ml/min/m², ipertrofia del ventricolo sinistro o retinopatia

** Età, ipertensione, dislipidemia, fumo, obesità

Modificato da Ref (6)

Tab. 2

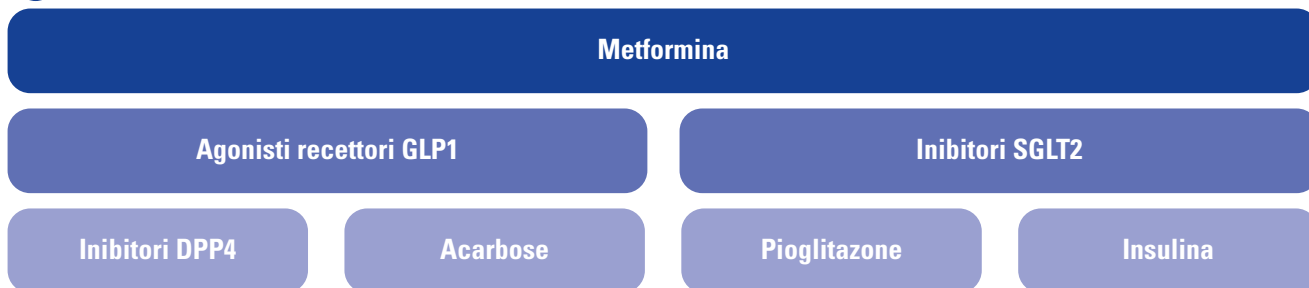
setto apicale e dell'apice del ventricolo sinistro, reperti compatibili con una pregressa necrosi apicale con conservati indici di funzione sistolica (EF 0,52). La paziente risultava clinicamente asintomatica (no angor o dispnea). Il collega cardiologo introduceva terapia con acido acetilsalicilico 100 mg e beta-bloccante, inoltre programmava visita di controllo con ecocardiogramma da stress. Alla luce di questi elementi e del compenso glicemico ottimale veniva confermata la terapia con empagliflozin 10 mg + metformina 2000 mg.

Commento

Alla prima valutazione clinica utile della paziente, *a fronte di un compenso glicemico già adeguato*, in accordo con le raccomandazioni contenute delle linee guida SID-AMD per la terapia del DMT2 (Figura 1A) (5), abbiamo modificato il trattamento in atto sostituendo un farmaco di terza linea con empagliflozin, indicato come scelta di secondo livello in pazienti senza pregresso evento CV noto. Nel nostro caso tuttavia, il rischio CV era molto elevato (6) e questo dato era confermato dalla presenza di ma-

Algoritmo terapeutico per la terapia del diabete mellito di tipo 2 in pazienti senza pregressi eventi cardiovascolari secondo le linee guida SID AMD 2021

1A



Algoritmo terapeutico per la terapia del diabete mellito di tipo 2 in pazienti con pregressi eventi cardiovascolari e senza scompenso cardiaco secondo le linee guida SID AMD 2021

1B



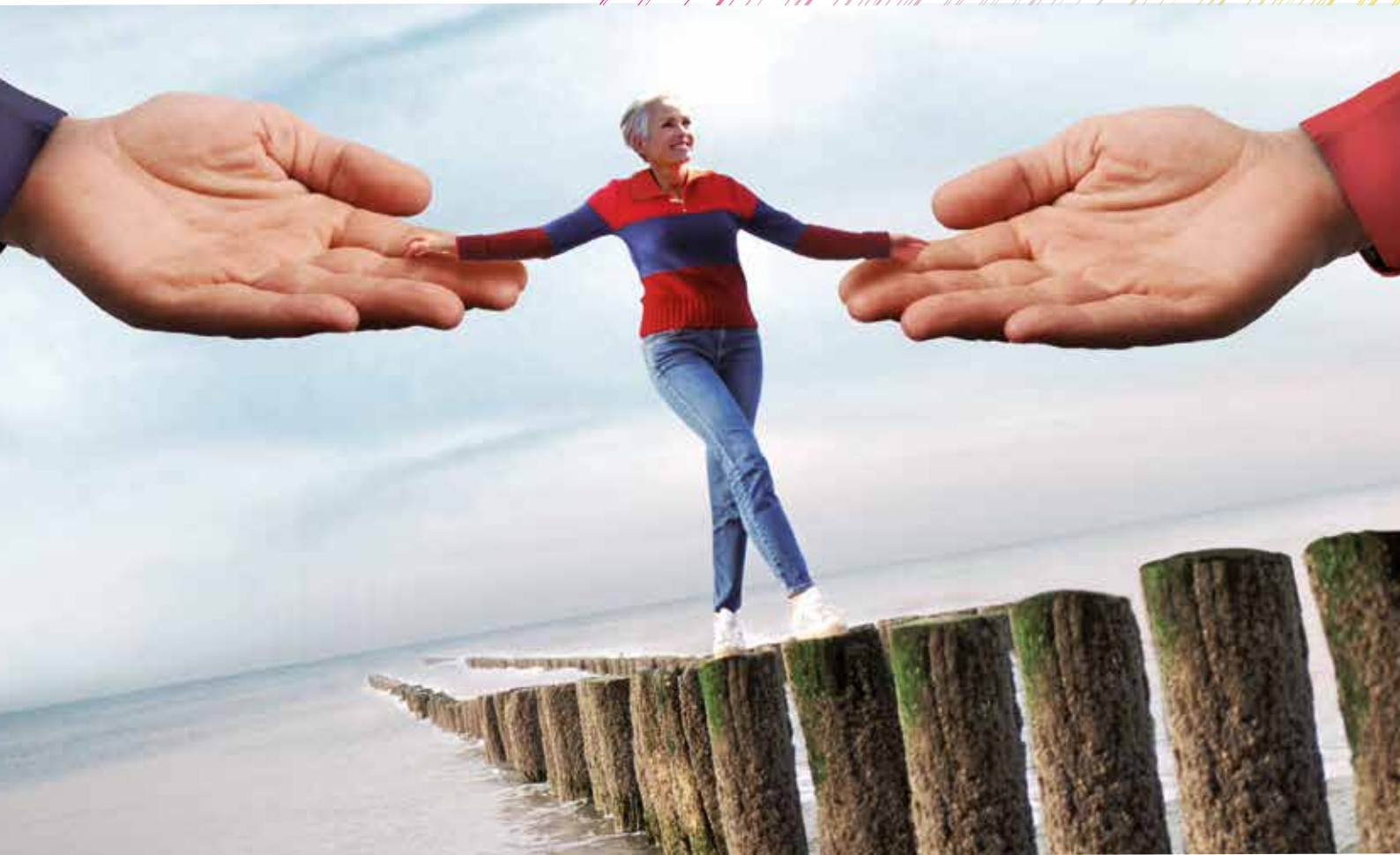
Fig. 1

lattia renale cronica e dall'esito degli esami cardiologici. L'ECG basale infatti consente l'identificazione di un pregresso infarto miocardico silente nel 4% dei pazienti con diabete mellito (8) confermato poi dall'ecocardiogramma. Il trattamento farmaco-

logico per il DMT2 rimaneva comunque adeguato ed aderente alle indicazioni delle linee guida SID-AMD per pazienti con pregresso evento cardiovascolare (figura 1B).

BIBLIOGRAFIA

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35 (1364-1379).
2. Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, et al. GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. *Cardiovasc Diabetol*. 2021; 15:20(1):189.
3. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2021;2:148-158.
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl. 1):S125–S143.
5. Linee guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) per la terapia del diabete mellito tipo 2, Sistema Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità, 26 Luglio 2021.
6. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart Journal* 2020;41:255-323.
7. Valensi P, Lorgis L, Cottin Y. Prevalence, incidence, predictive factors and prognosis of silent myocardial infarction: a review of the literature. *Arch Cardiovasc Dis* 2011;104:178-188.



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.

