

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

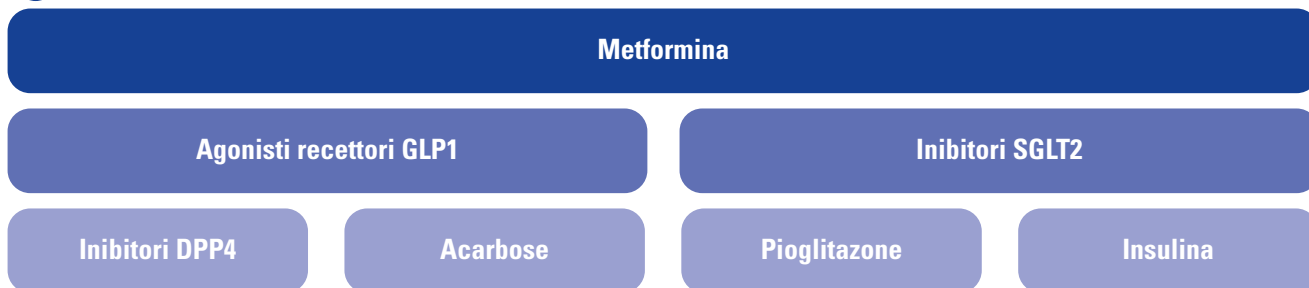
setto apicale e dell'apice del ventricolo sinistro, reperti compatibili con una pregressa necrosi apicale con conservati indici di funzione sistolica (EF 0,52). La paziente risultava clinicamente asintomatica (no angor o dispnea). Il collega cardiologo introduceva terapia con acido acetilsalicilico 100 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 progressi eventi cardiovascolari secondo le linee guida SID AMD 2021

1A



Algoritmo terapeutico per la terapia del diabete mellito di tipo 2 in pazienti con progressi 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 progressivo 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 progresso 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.