

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

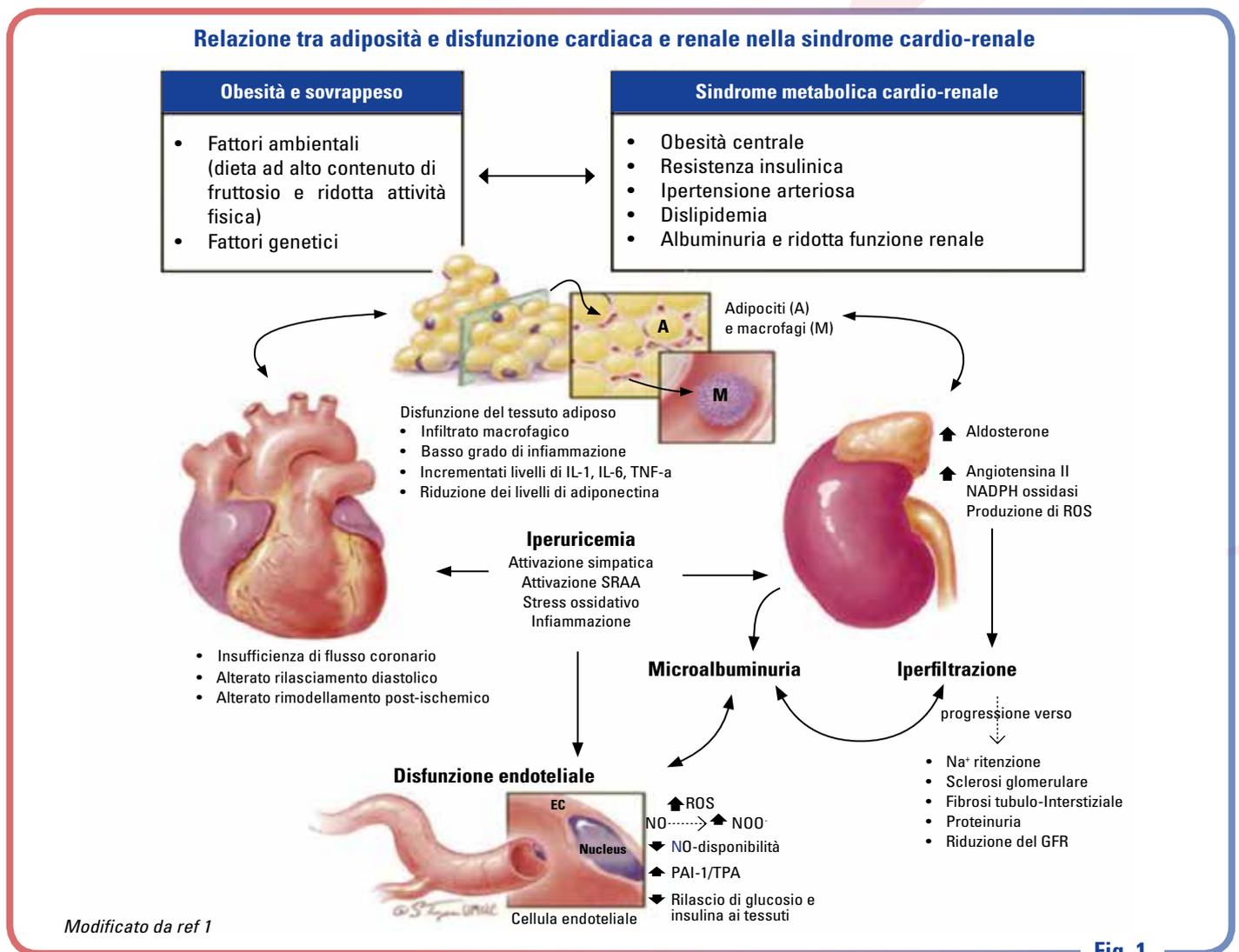


Fig. 1

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, empaglifozin 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. Empaglifozin 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)

Empaglifozin 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

Empaglifozin 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 HFp EF influenza l'effetto di empaglifozin 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 ipercorrezione, 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 empaglifozin/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 empaglifozin/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. Patorno 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.