

Diabete mellito di tipo 2 e scompenso cardiaco

Nuove evidenze scientifiche sul ruolo degli SGLT2i nella protezione cardiovascolare

La malattia cardiovascolare rappresenta la principale causa di morte nei pazienti con diabete di tipo 2 ed è stato dimostrato che i farmaci inibitori del cotrasportatore sodio/glucosio-2 (SGLT2i) giocano un ruolo fondamentale nella protezione cardiovascolare

a cura di: **Pasquale De Luca**¹

con la collaborazione di: **Antonio De Luca**², **Michele Carella**¹, **Marco Sperandeo**³, **Vito Sollazzo**⁴, **Angelo Benvenuto**⁵

I soggetti con diabete di tipo 2 presentano un rischio di sviluppare malattie cardiovascolari (infarto miocardico, ictus, malattia vascolare periferica) doppio rispetto a soggetti non diabetici. Negli ultimi anni sono stati pubblicati vari studi clinici di intervento con nuovi farmaci ipoglicemizzanti che hanno dimostrato un effetto positivo sulla mortalità e sul rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete di tipo 2. Questi studi hanno riguardato in particolare i farmaci inibitori del cotrasportatore sodio/glucosio-2 (SGLT2i).

CASO CLINICO

Un uomo di 74 anni affetto da sindrome metabolica cardiovascolare con associato diabete mellito di tipo 2 (in trattamento con metformina) e cardiopatia ischemico-dilatativa già rivascolarizzata chirurgicamente, viene ricoverato Medicina Interna per dispnea, edemi colunnari e scompenso glicemico (HbA1c 12.1%). Gli accertamenti eseguiti durante il ricovero confermano la presenza di una vasculopatia carotidea bilaterale con stenosi del 40-50% della carotide interna. L'ecocardiogramma rivela la presenza di ipocinesia diffusa con ventricolo sinistro e atrio sinistro severamente dilatati e una marcata riduzione della frazione di eiezione (30%). Il paziente è quindi sottoposto a coronarografia che evidenzia una coronaropatia critica trivale con interessamento del tronco comune e della coronaria sinistra; i bypass dell'arteria interventricolare anteriore e della circonflessa risultano pervi. L'esame del fondo oculare indica una retinopatia diabetica non proliferante lieve. Si riscontra, inoltre, un'iniziale nefropatia diabetica con lieve microalbuminuria patologi-

ca e funzione renale conservata (creatininemia 0.9 mg/dl; GFR 90 ml/min). Il paziente è inizialmente posto in terapia insulinica secondo schema basal-bolus, con sospensione della metformina. I profili glicemici dei primi giorni di degenza sono caratterizzati da valori sia a digiuno sia postprandiali >200 mg/dl. Contemporaneamente si somministra una terapia diuretica con dosi crescenti di furosemide e canrenone per via endovenosa e, in seguito, per via orale, ottenendo un modesto calo ponderale, la riduzione della pressione arteriosa ed una buona diuresi giornaliera. Dopo 5 giorni, alla terapia insulinica basal-bolus si associa empagliflozin, con un'ulteriore stabilizzazione della pressione arteriosa e del peso corporeo. Alla terapia in atto si aggiunge la combinazione sacubitril/valsartan, scalando la dose di furosemide. Alla dimissione la pressione è stabile a valori pari a 100/70 mmHg, la diuresi è valida e il peso ha subito una riduzione complessiva di 7 kg rispetto alla presentazione (108 kg). Vengono programmati l'impianto di un pace-maker biventricolare con funzione di defibrillatore e il follow-up ambulatoriale cardiologico

¹ Dirigente Medico S.C. di Medicina Interna Ospedale "T. Masselli-Mascia" San Severo ASL Foggia

² Dirigente Medico S.C. di Cardiologia-UTIC Ospedale "T. Masselli-Mascia" San Severo ASL Foggia

³ Dirigente Medico S.C. Medicina Interna IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" S. Giovanni Rotondo (FG)

⁴ Direttore S.C. di Cardiologia-UTIC Ospedale "G. Tatarella" Cerignola ASL Foggia Ospedale "T. Masselli-Mascia" San Severo ASL Foggia

⁵ Direttore Dipartimento Internistico Multidisciplinare Direttore S.C. Medicina Interna Ospedale "T. Masselli-Mascia" San Severo ASL Foggia

e diabetologico. Si consiglia inoltre la seguente terapia: insulina lispro (colazione, pranzo e cena), insulina degludec (prima di coricarsi), empagliflozin, carvedilolo, acido acetilsalicilico, esteri etilici degli acidi grassi polinsaturi, allopurinolo, ezetimibe/simvastatina, sacubitril/valsartan, furosemide, canrenone. Alla visita di controllo, dopo 40 giorni dalla dimissione, si registra un miglioramento del compenso glicemico (HbA1c 8.3%), il paziente ha ulteriormente perso peso ed ha ottenuto anche un ridotto fabbisogno insulinico, la performance ventricolare è migliorata (frazione di eiezione 50%) anche grazie all'impianto del pace-maker.

► **Discussione**

Nel caso clinico descritto empagliflozin è stato utilizzato, in assenza di controindicazioni, per ottenere il miglioramento del profilo glicemico, il calo del peso corporeo e per ridurre il fabbisogno di insulina. Un costante calo ponderale è stato raggiunto, anche grazie all'associazione con la terapia diuretica. Il trattamento dello scompenso cardiaco nel paziente diabetico rappresenta una sfida per il medico, non essendo disponibili li-

nee guida basate sull'evidenza che indichino la terapia ottimale. L'impiego di sacubitril/valsartan è stato approvato per il trattamento dello scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta e si associa a una riduzione della mortalità rispetto agli ACE-inibitori (enalapril). Nei pazienti diabetici con scompenso cardiaco, trattati con empagliflozin, è stata descritta una minore introduzione di terapia con diuretici dell'ansa, a conferma dell'effetto cardiorenale positivo che si ottiene con gli inibitori di SGLT2. Dopo l'introduzione di empagliflozin e successivamente di sacubitril/valsartan nel caso qui descritto, è stato osservato un progressivo calo ponderale concomitante alla buona risposta diuretica, che ha permesso di ridurre la dose di furosemide. Difficile dire se questa riduzione di dosaggio sia direttamente legata all'azione dei due farmaci associati o sia frutto del fisiologico ritorno a uno stato di compenso. Alcuni dati suggeriscono l'esistenza di un effetto additivo esercitato dagli inibitori di SGLT2 in favore di furosemide, anche se tale effetto deve essere confermato in studi adeguati.

La stretta collaborazione tra cardiologi e diabetologi nella gestione di questo caso clinico ha permesso di ottenere un miglioramento sia cardiologico sia metabolico, impiegando in associazione furosemide ad alto dosaggio, empagliflozin e sacubitril/valsartan. Il monitoraggio intraospedaliero ha consentito di controllare gli effetti di queste terapie ottimizzandone il dosaggio e verificandone la sicurezza. L'impiego di empagliflozin con alte dosi di diuretico dell'ansa non si è associato a deplezione di volume, anche per la graduale riduzione della dose di diuretico conseguente al ripristino del compenso cardiocircolatorio. Non essendoci una notevole casistica che abbia utilizzato empagliflozin in associazione con sacubitril/valsartan nel paziente diabetico con scompenso cardiaco, resta da chiarire come si realizzi la sinergia dei due farmaci in questo contesto patologico. Sono diversi i meccanismi ipotizzati che possono portare alla riduzione del rischio cardiovascolare nei soggetti trattati con inibitori degli SGLT2; in generale possono essere divisi in metabolici e cardio-emorodinamici (tabella 1).

TABELLA 1

Possibili meccanismi coinvolti negli effetti cardiovascolari e metabolici degli SGLT2i

Effetti metabolici	Effetti cardiaci diretti
Tessuto adiposo: aumento della mobilizzazione degli acidi grassi (FFA) e riduzione dell'infiammazione degli adipociti. Perdita di peso.	Miglioramento del precarico ventricolare (secondario a natriuresi e diuresi osmotica) e del postcarico attraverso la riduzione della pressione.
Pancreas: aumento della secrezione di glucagone che determina aumento della lipolisi e uptake FFA nel fegato.	Miglioramento del metabolismo cardiaco.
Fegato: aumento glicogenolisi, gluconeogenesi, uptake FFA e chetogenesi.	Inibizione dello scambio sodio-idrogeno nel miocardio.
Cuore: scambio substrati con aumento dell'uso di FFA e chetoni ("superfuel") e riduzione uso di glucosio. Diminuzione grasso epicardico.	Riduzione della fibrosi e della necrosi cardiaca.
	Modificazione della produzione di adipochine e citochine e del grasso epicardico.

Tra i possibili effetti metabolici non-glicemici ascrivibili agli SGLT2i hanno ricevuto particolare attenzione gli effetti sulla lipolisi indotta dagli SGLT2i. Si è osservato, infatti, che nei soggetti trattati con SGLT2i c'era un aumento della mobilizzazione degli acidi grassi (FFA) dal tessuto adiposo. Le possibili cause di questa mobilizzazione di acidi grassi sono la necessità di utilizzare nuovi substrati in presenza di glicosuria e un aumento del glucagone. L'aumento del glucagone, in particolare, è dovuto ad effetti diretti degli inibitori degli SGLT2. È stato dimostrato che le alfa cellule del pancreas possiedono i co-trasportatori SGLT2, la cui inibizione determina un aumentato rilascio di glucagone. A sua volta il glucagone determina lipolisi e utilizzo di corpi chetonici. L'aumento della lipolisi favorisce un aumento della spesa energetica e consumo delle riserve adipose, che risulta in perdita di peso. Inoltre, l'aumento della chetogenesi epatica favorisce l'utilizzazione degli acidi grassi, con

effetti positivi sulla steatosi epatica e sull'infiammazione.

Gli effetti diretti cardio-emorodinamici degli inibitori degli SGLT2 sono stati chiamati in causa per spiegare gli effetti positivi sul rischio cardiovascolare, in particolare sullo scompenso. Andando a guardare in dettaglio i risultati dei trial clinici si è visto, infatti, che molti degli effetti positivi erano determinati dalla riduzione dello scompenso cardiaco (-38%), una complicanza molto frequente nel diabete di tipo 2. Gli effetti diretti cardiaci degli inibitori degli SGLT2 sono molteplici, e includono un miglioramento del precarico ventricolare (secondario a natriuresi e diuresi osmotica) e del postcarico attraverso la riduzione della pressione, un miglioramento del metabolismo cardiaco, un'inibizione dello scambio sodio-idrogeno, una riduzione della fibrosi cardiaca e una modificazione della produzione di adipochine e citochine e del grasso epicardico. In conclusione, gli inibitori degli SGLT2 hanno effetti car-

diovascolari e renali che sono indipendenti dalla riduzione del glucosio, e che possono spiegare la riduzione del rischio cardiovascolare osservata nei pazienti con diabete di tipo 2 trattati con SGLT2i.

► Conclusioni

Lo scompenso cardiaco congestizio rappresenta la prima causa di ricovero dei pazienti con diabete di tipo 2 e la compresenza di scompenso cardiaco e diabete aggrava notevolmente la prognosi.

I dati forniti dagli studi di sicurezza cardiovascolare degli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) hanno quindi suscitato grande interesse tra i diabetologi e non solo, dimostrando che questi farmaci riducono significativamente, rispetto al placebo, il rischio di eventi cardiovascolari maggiori, di mortalità cardiovascolare e per tutte le cause, e di ospedalizzazione per scompenso cardiaco in pazienti con diabete di tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare.

BIBLIOGRAFIA

- Cubbon RM et al "Diabetes mellitus is associated with adverse prognosis in chronic heart failure of ischaemic and non-ischaemic aetiology". *Diab Vasc Dis Res* 2013; 10(4):330-6.
- Doyle-Delgado K, Chamberlain JJ, Shubrook JH et al Pharmacologic approaches to glycemic treatment of type 2 diabetes: Synopsis of the 2020 American Diabetes Association's Standards of Medical Care in Diabetes Clinical Guideline. *Ann Intern Med* 2020; 173(10): 813-821.
- Fitchett D et al "Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk". *Eur Heart J* 2016; 37:1526-34.
- Garber AJ et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm -2020 executive summary. *Endocr Pract* 2020, 26: 107-39.
- Hayward RA et al "Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes". *N Engl J Med* 2015; 372:2197-2206.
- Kosiborod M et al "Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study". *J Am Coll Cardiol* 2018; 71:2628-2639.
- 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; 6(2): 148-158.
- Mordi +NA et al "Renal and cardiovascular effects of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibition in combination with loop diuretics in diabetic patients with chronic heart failure: protocol for a randomised controlled double-blind cross-over trial". *BMJ Open* 2017; 7:e018097.
- Rosenstock J et al "Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes". *Diabetes Care* 2014; 37 (7):1815-23.
- Thomas MC et al "The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure". *Diabetologia* 2018; 61:2098-2107.
- Udell JA et al "Cardiovascular Outcomes and Risks After Initiation of a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor: Results From the EASEL Population-Based Cohort Study (Evidence for Cardiovascular Outcomes With Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Real World)". *Circulation* 2018; 137:1450-1459.
- Zinman B et al "Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes". *N Engl J Med* 2015; 373 (22):2117-28.