

RESEARCH ARTICLE

La terapia dello scompenso cardiaco nel paziente diabetico

Heart failure therapy in patients with diabetes

F. Tuccinardi¹, M. D'Errico², S. De Cosmo²

¹Unità di Diabetologia ed Endocrinologia "Casa del Sole" Formia (LT). ²Unità Complessa di Medicina Interna IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" San Giovanni Rotondo (FG).

Corresponding author: francot@tiscali.it

Abstract

The great interest in the problem "Heart failure" (HF) by the diabetologist has been born in recent years and is mainly linked to the availability of new antidiabetic drugs which have shown a significant benefit in reducing hospitalizations for heart failure and cardiovascular mortality. Diabetes patients have more than double the risk of developing HF compared to patients without diabetes. The Framingham study has shown that diabetes increases the risk of heart failure up to 2 times in men and 5 times in women compared to controls over age. In addition, 12% of patients with DM2 have heart failure and 30% of patients with heart failure are diabetic.

Hospitalization for HF is associated with very high rates of both post-discharge mortality and new hospitalizations.

Readmission rates for clinically stable patients discharged after recent hospitalization for HF are approximately 25% at 6 months and all-cause mortality exceeds 30% at 1 year. In particular, a worse prognosis and a longer hospital stay are associated with hospitalized diabetes patients. There is a close correlation between metabolic compensation and HF. In fact, in patients with diabetes a 1% increase in HbA1c is associated with an 8% increase in the risk of HF and still the improvement of the glycometabolic control reduces the risk of HF (in the UKPDS the 1% reduction in HbA1c was associated with a 16% reduction in the risk of HF occurring).

KEY WORDS T2DM; heart failure; SGLT2-inhibitors; diabetic cardiomyopathy.

Riassunto

Il grande interesse per il problema "Scompenso Cardiaco" da parte del diabetologo è nato in questi ultimi anni ed è legato soprattutto alla disponibilità di nuovi farmaci antidiabetici che hanno dimostrato un evidente beneficio nella riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e riduzione della mortalità cardiovascolare.

I pazienti con diabete mellito hanno oltre il doppio del rischio di sviluppo di SC rispetto ai pazienti senza diabete. Dallo studio Framingham si evince che il diabete aumenta il rischio di scompenso cardiaco fino a 2



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation F. Tuccinardi, M. D'Errico, S. De Cosmo (2020). La terapia dello scompenso cardiaco nel paziente diabetico. JAMD Vol. 23/2

DOI 10.36171/jamd.20.23.2.5

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received May, 2020

Accepted May, 2020

Published July, 2020

Copyright © 2020 Tuccinardi et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

volte negli uomini e 5 volte nelle donne rispetto ai controlli di pari età. Inoltre il 12% dei pazienti con DMT2 è affetto da scompenso cardiaco ed il 30% dei ricoverati per scompenso cardiaco è diabetico.

Il ricovero per SC è associato a tassi molto elevati sia di mortalità post-dimissione sia di nuovi ricoveri.

I tassi di riammissione per i pazienti clinicamente stabili dimessi di recente dopo un ricovero per SC sono circa del 25% a 6 mesi e la mortalità per tutte le cause supera il 30% a 1 anno. In particolare, nei pazienti con diabete ospedalizzati si osserva una prognosi peggiore e una degenza ospedaliera più lunga.

C'è una stretta correlazione tra compenso metabolico e SC infatti nei pazienti con diabete un aumento dell'1% dell'emoglobina glicosilata è associato ad un aumento dell'8% del rischio di SC e ancora il miglioramento dell'assetto glicometabolico riduce il rischio di SC (nell'UKPDS la riduzione dell'1% di HbA1c era associata a una riduzione del 16% del rischio di comparsa di SC).

PAROLE CHIAVE T2DM; scompenso cardiaco; SGLT2 inibitori; cardiomiopatia diabetica.

Introduzione

Lo scompenso cardiaco (SC) è una sindrome clinica caratterizzata da sintomi tipici (edemi declivi, dispnea, astenia e facile faticabilità) che sono accompagnati da segni clinici (rattoli polmonari, elevata pressione venosa giugulare, ed edema periferico), ed è causato da alterazioni strutturali e funzionali cardiache, che determinano una ridotta gittata cardiaca e/o elevate pressioni intracardiache di riempimento a riposo o durante stress. La Società Europea di Cardiologia suggerisce di distinguere tre forme di SC: SC a frazione d'ieiezione (FE) bassa se la FE è <40%, SC a FE media se FE compresa tra 40 e 49 % e SC a FE conservata se a ≥50%. La forma di SC prevalente nel diabete è quello a FE conservata.

Prima della manifestazione dei sintomi tipici, i pazienti possono presentare alterazioni cardiache asintomatiche strutturali o funzionali (disfunzione ventricolare sinistra sistolica o diastolica), che sono precursori di scompenso cardiaco conclamato. Il riconoscimento di queste alterazioni è importante perché l'inizio del trattamento ad uno stadio precoce può ridurre la mortalità in pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica.

Risulta quindi fondamentale la capacità di fare una diagnosi precoce di scompenso, diagnosi che è basata sulla valutazione clinica e che si fonda sulla

storia clinica, l'esame fisico e su appropriate indagini strumentali. Il gold standard per la diagnosi di ridotta funzione ventricolare sinistra è sicuramente l'ecocardiogramma. L'attuazione di uno screening, per mettere in evidenza la ridotta funzione ventricolare sinistra asintomatica che sia fondato solo sulla esecuzione di un ecocardiogramma, avrebbe sicuramente dei costi elevati ed un impegno di risorse difficilmente sostenibili. È sicuramente più appropriato effettuare una selezione di pazienti da inserire nel programma di screening tramite un processo di valutazione di parametri ad elevata sensibilità clinica (storia clinica, elettrocardiogramma, peptidi natriuretici) che consentirà una prima selezione di pazienti a rischio veramente elevato di disfunzione ventricolare sinistra asintomatica e da avviare in seguito a valutazioni più complesse. L'attuazione di questa tipologia di percorso diagnostico può aumentare la probabilità di malattia e, di conseguenza, il potere di predizione il rapporto costo-efficacia dei test utilizzati per lo screening (Figura 1).

Scompenso cardiaco e diabete: fisiopatologia

Il diabete e lo scompenso cardiaco sono strettamente correlati: i pazienti con diabete hanno un aumentato rischio di sviluppare insufficienza cardiaca e quelli con insufficienza cardiaca

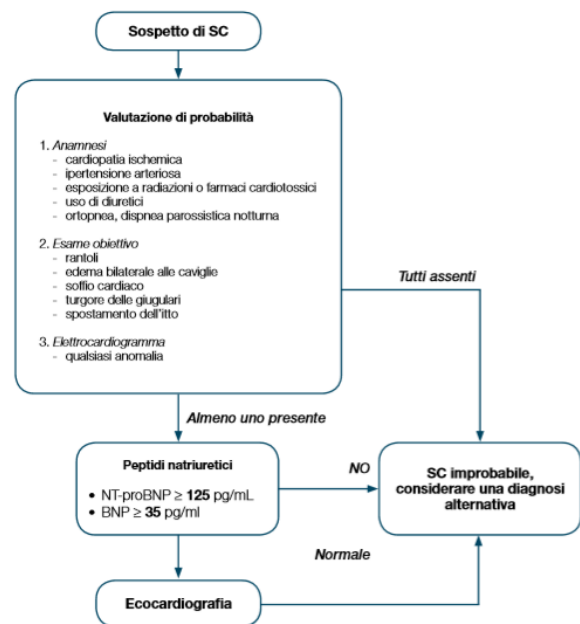


Figura 1 | Algoritmo diagnostico per la diagnosi di Scompenso Cardiaco ad insorgenza non acuta. Modificata da: (1).

sono a maggior rischio di sviluppare il diabete. La stretta associazione tra diabete e SC trova giustificazione nel fatto che alcuni dei meccanismi fisiopatologici coinvolti nelle due patologie sono simili. Tuttavia l'aumentata incidenza di scompenso cardiaco nei pazienti diabetici persiste anche dopo l'aggiustamento per altri fattori di rischio come età, ipertensione, ipercolesterolemia e malattia coronarica come a significare che il diabete rappresenta un fattore di rischio indipendente per la comparsa di SC. Evidenze sperimentali e cliniche suggeriscono che i soggetti diabetici sono predisposti a una cardiomiopatia, indipendente da disturbi macro e microvascolari concomitanti. La "cardiomiopatia diabetica" è caratterizzata da una precoce alterazione della funzione diastolica, accompagnata dallo sviluppo di ipertrofia e apoptosi dei cardiomiociti e fibrosi miocardica. La fisiopatologia è complessa e multifattoriale e l'incremento dello stress ossidativo rappresenta un fattore chiave. Dal punto di vista fisiopatologico è nota, da anni, l'influenza dell'aumento dei livelli ematici degli acidi grassi liberi, dell'iperglicemia e dell'iperinsulinemia nell'insorgenza delle alterazioni che compaiono a carico dei cardiomiociti in presenza di diabete. L'iperglicemia può causare danni sia diretti sia mediati dall'attivazione di alcune vie metaboliche indotte dalla maggiore disponibilità di glucosio, come quella dei polioli, della formazione di prodotti di glicazione avanzata (AGE) e la via delle esosamine. L'attivazione di queste vie metaboliche determina un aumento dello stress ossidativo con conseguente ridotta biodisponibilità di ossido nitrico (NO) che favorisce e amplifica i processi infiammatori e pro-aterogeni con conseguente aggravamento del danno miocardico nel paziente diabetico. In particolare, l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) partecipa all'espansione di volume aumentando il riassorbimento di Na⁺ e acqua a livello renale. Oltre all'attivazione del SRAA, vanno ricordati gli effetti dell'aumento dei livelli circolanti degli acidi grassi liberi (FFA), dello stress ossidativo e della disfunzione endoteliale. L'incremento degli FFA, dovuto all'aumentata lipolisi nei pazienti diabetici a causa della ridotta azione dell'insulina sulla lipoproteinlipasi (LPL), condiziona un maggiore utilizzo di questi substrati a livello miocardico e un aumento del consumo di ossigeno per la formazione d'ATP. L'assorbimento miocardico di FFA può portare all'accumulo di trigliceridi all'interno dei miociti e del

tessuto epicardico e alla produzione di prodotti intermedi lipidici tossici come diacilglicerolo e ceramidi, che promuovono entrambi lo stress ossidativo. L'insieme di questi fenomeni comporta la riduzione dell'efficienza contrattile miocardica. Inoltre questi mediatori lipidici promuovono lo stress ossidativo, la disfunzione mitocondriale ed il danno lipotossico del cardiomiocita con conseguente apoptosi e sostituzione fibrotica, ulteriormente favorita dall'attivazione del SRAA e del SNS. In particolare, angiotensina II e aldosterone, inducono ipertrofia dei cardiomiociti e proliferazione dei fibroblasti con aumento della quota fibrotica miocardica. Il miocardio diventa, dunque, ipertrofico per l'importante quota di collagene che, dal punto di vista fisiopatologico, connota la tipica disfunzione diastolica con elevate pressioni di riempimento ventricolare; elementi questi che caratterizzano lo SC con frazione d'eiezione conservata, tipico dei soggetti diabetici (Figura 2).

La terapia dello scompenso cardiaco oggi

L'approccio terapeutico allo SC con FE ridotta, diversamente da quello a FE conservata, è ormai consolidato e prevede l'utilizzo di farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina (RAS), betabloccanti, gli antialdosteronici, i diuretici e, più recentemente, gli ARNI (Tabella 1).

ACE INIBITORI

Per quanto riguarda gli ACE inibitori vi sono diverse evidenze che mostrano come questa classe di farmaci sia in grado di migliorare i sintomi e ridurre la morbilità e mortalità nei pazienti con SC. Un'ampia meta-analisi che includeva 7 trial randomizzati ha recentemente valutato l'efficacia degli ACE inibitori in pazienti con SC o disfunzione sistolica ventricolare sinistra dopo infarto del miocardio. L'efficacia del trattamento attivo in termini di riduzione della mortalità per tutte le cause non era differente nei pazienti con e senza DMT2⁽³⁾.

SARTANI

Lo studio CHARM ha dimostrato l'efficacia del candesartan nel ridurre il rischio di morte CV, ospedalizzazione per SC e mortalità per tutte le cause in pazienti con SC, indipendentemente dalla presenza di DMT2. Risultati positivi si sono avuti anche con il valsartan nello studio Val-HeFT⁽⁴⁾ e con il losartan

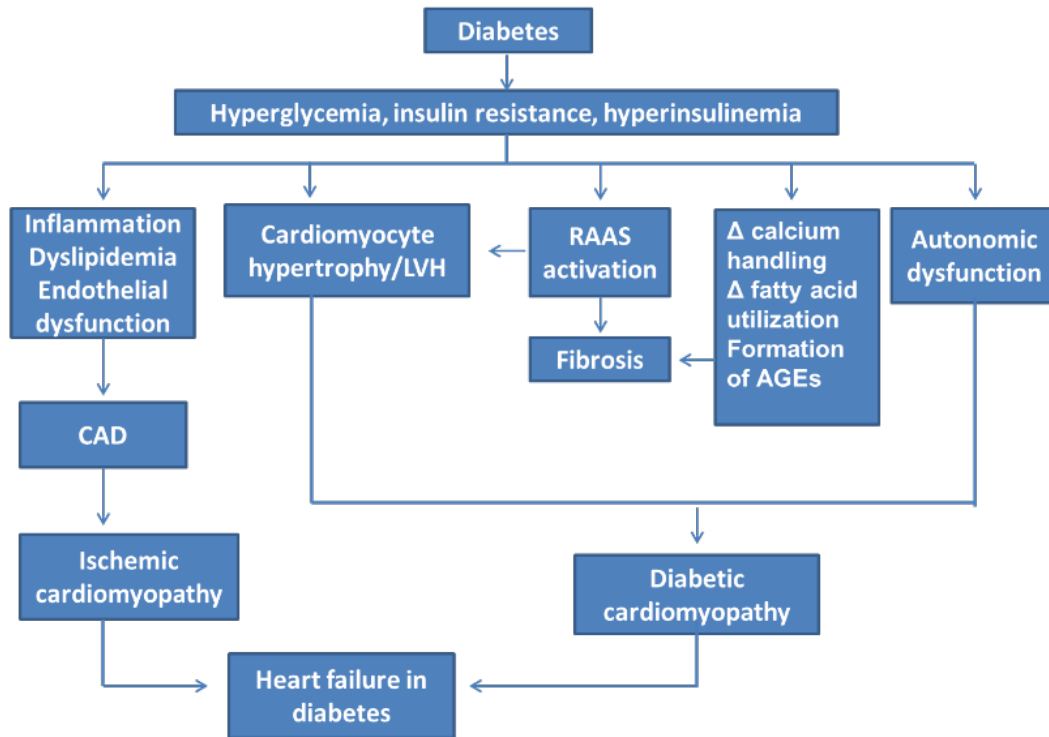


Figura 2 | Fisiopatologia dello scompenso cardiaco in presenza di diabete mellito. Da: (2).

nello studio HEAL⁽⁵⁾. È opportuno ricordare che l'utilizzo sia degli ACE inibitori che dei Sartani è associato ad un aumento rischio di iperkalemia.

BETA-BLOCCANTI

Una serie di trial condotti in pazienti con SC, moderato o grave, hanno mostrato che l'utilizzo dei beta-bloccanti, nei pazienti con DMT2 e SC porta ad una significativa riduzione della morbilità e mortalità simile a quanto dimostrato anche nei pazienti senza diabete. Una metanalisi che ha valutato sette trial con il carvedilolo ha mostrato una simile riduzione del rischio di mortalità con il trattamento attivo sia nei pazienti con che senza DMT2⁽⁶⁾.

ANTAGONISTI DEI MINERALCORTICOIDI

I benefici in termini di riduzione di mortalità documentati dagli studi RALES⁽⁷⁾ ed EMPHASIS-HF⁽⁸⁾ trial che hanno valutato lo spironolattone e l'eplerenone, rispettivamente, erano presenti sia nei pazienti con che senza DMT2. Di interesse, l'eplerenone appare non aver rilevanti effetti metabolici rispetto allo spironolattone. Anche con questi farmaci è necessaria particolare cautela per il rischio di iperkalemia e quindi non sono suggeriti in associazione a farmaci bloccanti il RAS.

DIURETICI

I diuretici sono generalmente utilizzati per trattare i sintomi e segni del sovraccarico di liquidi presenti nei pazienti con SC. Non vi sono studi che abbiano arruolato pazienti con DMT2 e SC. I diuretici tiazidici potrebbero portare ad un aumento della insulino resistenza e quindi peggioramento del controllo glicemico. (Tabella 2).

ARNI

L'associazione sacubitril più valsartan è stata studiata nel trial PARADIGM-HF e qui si è dimostrata essere superiore rispetto all'ACE inibitore (enalapril) nella riduzione dell'*endpoint* primario (morte o ospedalizzazione per SC)⁽⁹⁾ Un'analisi dei sottogruppi ha documentato che l'efficacia del sacubitril/valsartan era simile nei pazienti con e senza DMT2⁽¹⁰⁾.

Farmaci anti-iper-glicemici e scompenso cardiaco

METFORMINA

Nelle linee guida ESC del 2016 la metformina è considerato un farmaco sicuro nel trattamento dello SC rimanendo comunque l'indicazione a non utilizzarla nei pazienti con eGFR < 30 mL/

Tabella 1 | Dosaggi efficaci di farmaci rilevati negli studi randomizzati relativi allo scompenso cardiaco con ridotta frazione di eiezione (o dopo infarto miocardico).

	Starting dose (mg)		Target dose (mg)	
ACE-I				
Captopril	6.25	t.i.d.	50	t.i.d.
Enalapril	2.5	b.i.d.	10-20	b.i.d.
Lisinopril	2.5-5.0	o.d.	20-35	o.d.
Ramipril	2.5	o.d.	10	o.d.
Trandolapril	0.5	o.d.	4	o.d.
Beta-blockers				
Bisoprolol	1.25	o.d.	10	o.d.
Carvedilol	3.125	b.i.d.	25	b.i.d.
Metoprolol succinate (CR/XL)	12.5-25	o.d.	200	o.d.
Nebivolol	1.25	o.d.	10	o.d.
ARBs				
Candesartan	4-8	o.d.	32	o.d.
Valsartan	40	b.i.d.	160	b.i.d.
Losartan	50	o.d.	150	o.d.
MRAs				
Eplerenone	25	o.d.	50	o.d.
Spironolactone	25	o.d.	50	o.d.
ARNI				
Sacubitril/valsartan	49/51	b.i.d.	97/103	b.i.d.
If-channel blocker				
Ivabradine	5	b.i.d.	7.5	b.i.d.

min/1.73 m². L'uso della metformina nei soggetti con scompenso cardiaco è stato a lungo sconsigliato per il temuto pericolo di acidosi lattica. Studi osservazionali hanno messo in evidenza una riduzione della mortalità in soggetti con SC trattati con metformina⁽¹¹⁾. Una recente meta-analisi di 17 studi osservazionali che ha messo a confronto diversi regimi terapeutici compreso la metformina in pazienti diabetici con insufficienza renale moderata, scompenso cardiaco ed epatopatia cronica ha dimostrato che l'uso della metformina era associato ad una ridotta mortalità e ad una riduzione dei ricoveri per scompenso⁽¹²⁾. E ancora in una meta-analisi di studi randomizzati controllati l'uso della metformina non ha messo in evidenza una riduzione degli eventi di scompenso cardiaco dimostrando un effetto neutro⁽¹³⁾.

PIOGLITAZONE

Nello studio PROactive l'incidenza dello SC aumentava nel gruppo a trattamento con pioglitazone ma non aumentava contestualmente la mortalità anzi la mortalità totale e cardiovascolare tendeva a ridursi nel gruppo con SC trattato con pioglitazone. È noto che la mortalità nei pazienti con SC è di circa il 50% a cinque anni ed è veramente difficile pensare che questi pazienti dello studio PROactive hanno avuto un reale SC (senza aumento della mortalità) piuttosto che un aumento di edema secondario alla ritenzione idrica legata all'uso del pioglitazone⁽¹⁴⁾. Va sottolineato che il pioglitazone non esercita un effetto negativo sulla funzione ventricolare sinistra, ma migliora la disfunzione diastolica, riduce la pressione sanguigna (postcarico), migliora la disfunzione endoteliale e migliora sensibilità miocardica all'insulina⁽¹⁵⁾. Quindi il fenomeno dello scompenso da pioglitazone non sarebbe dovuto ad una azione cardiaca diretta del farmaco, ma soltanto alla ritenzione idrica da questo indotta, che può rendere clinicamente manifesta una disfunzione cardiaca precedentemente silente. Gli agonisti del PPAR-γ, infatti, agiscono sul rene a livello del tubulo distale, favorendo il riassorbimento dell'acqua e dei sali minerali; ne risulta una espansione del volume dei liquidi extracellulari che può provocare, in alcuni pa-

Tabella 2 | Dosaggi dei diuretici più comunemente utilizzati in pazienti affetti da scompenso cardiaco.

Diuretics	Initial dose (mg)		Usual daily dose(mg)	
Loop diuretics				
Furosemide	20-40		40-240	
Bumetanide	0.5-1.0		1-5	
Torsemide	5-10		10-20	
Thiazides				
Bendroflumethiazide	2.5		2.5-10	
Hydrochlorothiazide	25		12.5-100	
Metolazone	2.5		2.5-10	
Indapamide	2.5		2.5-5	
Potassium-sparing diuretics				
	+ACE-I/	-ACE-I/	+ACE-I/	-ACE-I/
	ARB	ARB	ARB	ARB
Spironolactone/ eplerenone	12.5-25	50	50	100-200
Amiloride	2.5	5	5-10	10-20
Triamterene	25	50	100	200

zienti, edemi declivi. La semplice presenza di edemi alle caviglie non è comunque un motivo sufficiente per sospendere il farmaco; l'effetto collaterale può essere facilmente controllato con una bassa dose di diuretico risparmiatore di potassio (canrenoato o spironolattone 25 mg/die). Qualora sia presente una disfunzione cardiaca, l'espansione della volemia ed il sovraccarico di volume possono, tuttavia, precipitare i sintomi dello scompenso cardiaco e per tale motivo il farmaco è controindicato in pazienti con disfunzione ventricolare, dalla classe NYHA I a IV per EMA e dalla classe III alla IV per FDA. Questo rischio è maggiore quando i pazienti ricevono i tiazolidinedioni in combinazione con l'insulina e pertanto tale associazione deve essere considerata con cautela⁽¹⁶⁾. È da sottolineare che nello studio TOSCA non si è avuto un aumento di scompenso cardiaco nel gruppo trattato con pioglitazone⁽¹⁷⁾.

DPP4 INIBITORI

Tre trials di outcome cardiovascolare disegnati per la sicurezza CV utilizzando DPP4 inibitori versus placebo (SAVOR-TIMI con saxagliptin, EXAMINE con alogliptin e TECOS con sitagliptin) hanno dimostrato la sicurezza cardiovascolare (CV) in pazienti diabetici ad alto rischio. Nello studio SAVOR-TIMI si è avuto, dato inaspettato, un aumento significativo dei ricoveri per scompenso come *endpoint* secondario dello studio. Recentemente sono stati pubblicati i risultati di un ampio studio retrospettivo di coorte, con l'obiettivo di valutare l'associazione dello SC con l'utilizzo di saxagliptin e sitagliptin. Sono stati analizzati pazienti con diabete mellito tipo 2 in terapia dal 2006 al 2013 con saxagliptin, sitagliptin, pioglitazone, sulfaniluree di seconda generazione o insulina basale. Sono stati studiati un totale di 78.553 pazienti "new-users" con saxagliptin e 298.124 con sitagliptin per un periodo di 7 e 9 mesi. Le caratteristiche al basale della popolazione studiata erano simili. La percentuale di pazienti con pregresso SC era del 5% con saxagliptin, 7% con sitagliptin, 7% con sulfaniluree, 11% con insulina. Dall'analisi dei dati non è emersa alcuna differenza del rischio di ospedalizzazione per SC tra i pazienti in terapia con DPP4 inibitori e altri ipoglicemizzanti. Non c'è stata alcuna differenza anche nel sottogruppo di pazienti con pregressa malattia CV e a più alto rischio di SC. In conclusione, i risultati di questo ampio studio rafforzano i dati dello studio TECOS sulla neutralità del sitagliptin sullo SC, mentre non confermano l'aumentato rischio del saxagliptin emerso nello studio SAVOR-TIMI 53⁽¹⁸⁾.

GLP-1 AGONISTI RECETTORIALI

Nessun aumento del rischio di ricovero per SC è stato riportato con GLP-1Ras una in meta-analisi di studi di fase II/III (exenatide, albiglutide, dulaglutide, liraglutide) che hanno dimostrato la sicurezza di questa classe farmacologica. Tali risultati sono stati confermati da tre grandi studi prospettici sull'esito cardiovascolare (ELIXA con lixisenatide, LEADER con liraglutide e SUSTAIN-6 con semaglutide). Nessuna differenza per l'incidenza di ricovero per scompenso cardiaco è stata vista nello studio EXCEL con exenatide LAR e nello studio REWIND con dulaglutide.

Una meta-analisi di 25 studi randomizzati controllati e di 4 studi osservazionali ha valutato l'incidenza di SC con l'uso di GLP1-RAs versus controllo dimostrando che questa classe di farmaci non aumenta né il rischio di SC né il rischio di ospedalizzazione di scompenso cardiaco⁽¹⁹⁾.

Una recente meta-analisi di sette CVOTs che ha interessato 56.004 pazienti, dei quali il 68,9% con evento CV pregresso, ha dimostrato che l'uso di GLP1-RA era associato oltre che ad una riduzione significativa dei *major adverse cardiovascular events* (MACE) anche ad una riduzione del 9% di ricoveri per scompenso cardiaco⁽²⁰⁾.

SULFONILUREE

Pochi studi hanno esaminato direttamente la relazione tra uso di sulfoniluree (SU) e SC. Uno studio osservazionale che ha valutato oltre 500 000 pazienti, ha mostrato un aumento del rischio di mortalità per tutte le cause associato all'utilizzo delle SU mentre non vi era un aumento statistico di SC⁽²¹⁾.

Nessuna differenza sulla incidenza dello SC è stata trovata nello UKPDS tra il trattamento con SU o insulina rispetto alla sola terapia dietetica in 3867 pazienti diabetici neodiagnosticati.

Uno studio osservazionale in pazienti che iniziavano la terapia del diabete con SU piuttosto che con metformina avevano un aumentato rischio di ricovero per scompenso cardiaco e mortalità cardiovascolare.

INSULINA

Alcuni studi osservazionali hanno messo in evidenza l'associazione dell'uso dell'insulina con un aumento della prevalenza dello SC e di un peggioramento della prognosi dello stesso⁽²²⁾. In uno studio, effettuato su pazienti con grave scompenso cardiaco, il trattamento con insulina si associava ad un aumento della mortalità. Nello studio UKPDS non si era avuta nessuna differenza di eventi di SC nel gruppo

di pazienti trattati con sulfaniluree o insulina rispetto a quelli in trattamento con sola dieta.

Una recente analisi sulla comparsa di eventi di SC nello studio ORIGIN non ha messo in evidenza alcun mancato aumento sia della ospedalizzazione che della riammissione per scompenso cardiaco.

Lo studio DEVOTE (studio che mette a confronto la sicurezza CV dell'insulina Degludec rispetto all'insulina Glargine in pazienti diabetici di tipo 2 ad alto rischio CV) non evidenzia un aumento di SC.

SGLT2 INIBITORI

Gli SGLT2 inibitori rappresentano sicuramente, oggi, i farmaci di prima scelta per la riduzione del rischio di scompenso cardiaco nei pazienti con diabete mellito di tipo 2. L'EMPAREG-OUTCOME trial è stato il primo studio di intervento che ha utilizzato un SGLT2 inibitore (empagliflozin) contro placebo in aggiunta entrambi al trattamento standard in pazienti con diabete mellito tipo 2 ad alto rischio CV. Nello studio EMPAREG si è osservata una riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco del 35 % nei pazienti in trattamento attivo.

Nello studio CANVAS, in cui canagliflozin veniva messo a confronto con placebo sempre in aggiunta al trattamento standard in una coorte di oltre 10.000 pazienti con diabete mellito tipo 2 e alto rischio CV, si è avuto una riduzione del 33% delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco.

Nello studio CREDENCE, sono stati valutati gli effetti renali del Canagliflozin in pazienti con DT2 e malattia renale cronica con macroalbuminuria. Sono stati reclutati 4401 pazienti con diabete mellito di tipo 2, con filtrato glomerulare stimato compreso fra 30 e 90 ml/min per 1,73 m² (il 60% di essi con filtrato fra 30 e 60 ml/min) e macroalbuminuria, in terapia stabile con ACE-I o sartano, randomizzati a ricevere canagliflozin 100 mg/die o placebo. L'*outcome* primario composito era costituito dall'incidenza di malattia renale terminale, raddoppio dei livelli basali di creatinina o morte per cause renali o CV. Sono stati prespecificati vari *outcome* anche cardiovascolari secondari, tra cui l'incidenza di ospedalizzazione per scompenso cardiaco.

Lo studio è stato interrotto precocemente per la chiara evidenza, durante un'analisi ad interim, di beneficio legato al trattamento per quanto riguardava l'*outcome* primario; il follow-up mediano è stato di 2,62 anni. L'incidenza dell'*outcome* primario è stata significativamente più bassa nel gruppo canagliflozin (HR 0,70; IC 95%, 0,54-0,82; p = 0,00001) con, in particolare, una riduzione del 40% del rischio

di raddoppio dei livelli basali di creatinina e del 32% del rischio di malattia renale terminale.

I pazienti nel gruppo canagliflozin hanno, inoltre, avuto una incidenza minore dell'*outcome* secondario composito morte CV e ospedalizzazione per scompenso cardiaco (HR 0,69; IC 95%, 0,57-0,83; p <0,001), dell'*outcome* secondario composito morte CV, IM e ictus ischemico (HR 0,80; IC 95, 0,67-0,95; p = 0,01) e dell'*outcome* ospedalizzazione per scompenso cardiaco (HR 0,61; IC 95%, 0,47-0,80; p <0,001). Sulla base di questi risultati, gli autori concludono che, in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e nefropatia, la terapia con il canagliflozin è in grado di ridurre significativamente il rischio di progressione della malattia renale e la malattia renale terminale, nonché il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e l'incidenza dell'*outcome* composito morte CV, IM e ictus.

Nello studio DECLARE-TIMI 58 sono stati arruolati 17.160 pazienti affetti da diabete mellito tipo 2, 60% con fattori di rischio CV (prevenzione primaria) e 40% con evento CV (prevenzione secondaria), randomizzati in due gruppi: un gruppo trattato con dapagliflozin e l'altro con placebo. In questo studio vi era un *co-endpoint* primario rappresentato dai MACE e da ospedalizzazione per SC o morte CV. I risultati del trial hanno mostrato una riduzione significativa della ospedalizzazione per SC/morte CV ma non dei MACE che invece venivano ridotti solo nei pazienti con pregresso infarto miocardico con un NNT di 38 in questa coorte. Un effetto benefico ancora maggiore si osserva nei pazienti con diabete mellito tipo 2 e infarto del miocardio occorso negli ultimi 2 anni. La riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, con un NNT di 53 ed i benefici renali si sono osservati in tutti i gruppi, dimostrando di poter essere utile sia in prevenzione primaria che in prevenzione secondaria.

Recentemente sono stati pubblicati i dati dello studio DAPA-HF che è il primo studio clinico condotto in pazienti con SC a frazione di eiezione ridotta (HFrEF), con e senza diabete di tipo 2. I risultati dello studio hanno mostrato che dapagliflozin in aggiunta alla terapia standard ha ridotto significativamente del 26% (p<0.0001) il rischio dell'*endpoint* composito primario rappresentato da morte per causa cardiovascolare o peggioramento dello scompenso cardiaco (definito come ricovero ospedaliero o necessità di una visita urgente) rispetto al placebo. I dati hanno mostrato un beneficio del trattamento anche per ognuno dei singoli componenti dell'*endpoint* combinato, con una riduzione significativa, pari al 30%, del rischio di peggioramento dello scompenso

cardiaco, una riduzione del 18% del rischio di mortalità per cause cardiovascolari e una riduzione del 17% del rischio di mortalità per tutte cause. I risultati nei pazienti diabetici erano simili a quelli nei pazienti senza diabete.

I meccanismi responsabili della cardio e nefroprotezione degli SGLT2 inibitori non sono conosciuti in dettaglio, potrebbero però riconoscere effetti distinti in metabolici e emodinamici.

Tra i possibili effetti metabolici, oltre alla correzione della glicemia, ci sono gli effetti sulla lipolisi con aumento della mobilizzazione degli acidi grassi dal tessuto adiposo, per la necessità di utilizzare nuovi substrati in presenza di glicosuria e di un aumento del glucagone. L'aumento degli acidi grassi circolanti porterebbe ad un aumento dei corpi chetoni (come il beta-idrossibutirrato) che rappresentano una sorgente di energia per il miocardio più efficiente rispetto al glucosio.

Gli effetti diretti cardiaci degli inibitori degli SGLT2 comprendono un miglioramento sia del precarico, secondario alla riduzione di volume indotto dalla natriuresi e dalla conseguente diuresi osmotica, sia del postcarico conseguente alla riduzione della pressione arteriosa (in media 4 mmHg), secondaria anch'essa alla sodiuria con riduzione del volume circolante. La natriuresi è anche uno stimolo per il feedback tubulo-glomerulare che, a sua volta, provoca attraverso la macula densa, vasocostrizione dell'arteriola afferente e conseguente riduzione della pressione intraglomerulare. La *mediation analysis* effettuata per verificare quali erano i "mediatori" degli effetti cardioprotettivi osservati nello studio EMPA-REG OUTCOME indica che la contrazione del volume è un fattore determinante per i benefici rilevati nell'ambito dello studio. In effetti, secondo questa analisi, circa il 50% del beneficio cardiovascolare osservato durante lo studio è stato attribuito all'emoconcentrazione indotta dall'empagliflozin⁽²³⁾. L'effetto emodinamico può spiegare la separazione precoce osservata delle curve di Kaplan-Meier negli studi clinici quando si confrontano il trattamento con empagliflozin, canagliflozin e dapagliflozin con il placebo. Ma l'effetto diuretico può realmente spiegare questi benefici quando l'uso di altri diuretici non ha cambiato la prognosi nell'insufficienza cardiaca?

Studi recenti indicano importanti differenze tra gli inibitori SGLT2 e i diuretici classici. In uno studio comparativo di dapagliflozin e idroclorotiazide, è stata osservata una riduzione del volume plasmatico e un aumento della massa eritrocitaria con dapagliflozin ma non con idroclorotiazide per un periodo di trattamento di 12 settimane. Questo porterebbe ad una maggiore ossigenazione renale. In un

altro studio che ha confrontato dapagliflozin con bumetanide diuretico dell'ansa, sebbene entrambi gli agenti fossero associati a una riduzione del sodio e del fluido interstiziale, dapagliflozin ha fornito questi effetti con una variazione minima o nulla del volume del sangue, mentre bumetanide era associata a maggiori riduzioni del volume intravascolare⁽²⁴⁾. Un effetto diverso nella regolazione del fluido interstiziale può essere particolarmente importante nei pazienti con insufficienza cardiaca in cui, in molti casi, è presente una contrazione intravascolare spesso aggravata dalla diuresi. La capacità di ridurre selettivamente il fluido interstiziale piuttosto che il volume intravascolare può essere una caratteristica unica degli inibitori SGLT2 rispetto ad altri diuretici e ciò può limitare la stimolazione neuromorale riflessa che si verifica in risposta alla contrazione del volume intravascolare con i diuretici tradizionali.

Un'altra differenza tra i diuretici convenzionali e gli inibitori SGLT2 riguarda i loro effetti sui livelli sierici di acido urico. Mentre gli inibitori dell'SGLT2 sono uricosurici, i diuretici dell'ansa sono associati ad un aumento dei livelli di acido urico, probabilmente mediando le differenze negli esiti cardiovascolari.

A breve, inoltre, conosceremo i risultati degli studi EMPEROR-reduced ed EMPEROR-preserved che stanno valutando l'efficacia dell'empagliflozin in pazienti con SC con e senza diabete e soprattutto con ridotta o conservata FE.

Conclusioni

L'incidenza dello scompenso cardiaco congestizio nel paziente diabetico è 2-5 volte superiore rispetto alla popolazione generale. Nel registro Kaiser Permanente Northwest Division (KPNW) la prevalenza è risultata dell'11.8% rispetto al 4.5% della popolazione di controllo.

Negli ultimi anni si è assistito ad una vera e propria esplosione di nuove classi di farmaci antidiabetici con meccanismi di azione molto diversi tra loro che hanno dimostrato di ridurre non solo la glicemia ma anche le gravi complicanze cardiovascolari e renali ad essa correlate. In particolar modo, la nuova classe farmacologica degli inibitori del cotrasportatore SGLT2, ha dimostrato di ridurre in maniera significativa il rischio di morte cardiovascolare e di ospedalizzazione nei pazienti affetti da scompenso cardiaco. Abbiamo inoltre dati che evidenziano che sebbene l'effetto ipoglicemizzante degli SGLT2 inibitori richieda una funzione renale preservata, gli effetti sulla protezione cardiorenale sembrano verificarsi indipendentemente

dalla riduzione della glicemia. Alla luce delle evidenze a disposizione le linee guida nazionali ed internazionali, suggeriscono che i farmaci da utilizzare per la riduzione del rischio di SC e di ospedalizzazione per scompenso sono gli SGLT2 inibitori.

Bibliografia

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 27, Pages 2129–2200, 2016.
2. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 140: e294–e324, 2019.
3. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, Rhodes S, Barrett M, Fonarow GC, Greenberg B, Heidenreich PA, Knabel T, Konstam MA, Steinkle A, Warner Stevenson L. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 41:1529–1538, 2003.
4. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN; Val-HeFT Investigators (Valsartan Heart Failure Trial). Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 40:1414–1421, 2002.
5. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, Riegger GA, Malbecq W, Smith RD, Gupta S, Poole-Wilson PA; HEAAL Investigators. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 374:1840–1848, 2009.
6. Bell DS, Lukas MA, Holdbrook FK, Fowler MB. The effect of carvedilol on mortality risk in heart failure patients with diabetes: results of a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 22:287–296, 2006.
7. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 341:709–717, 1999.
8. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med* 364:11–21, 2011.
9. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 371:993–1004, 2014.
10. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, Squire I, Cardoso JS, Merkely B, Martinez F, Starling RC, Desai AS, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, McMurray JJ, Packer M; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction: insights from Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail* 9:e002560, 2016.
11. Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circ Heart Fail* 4:53–58, 2011.
12. Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, et al. Clinical outcomes of metformin use in populations with chronic kidney disease, congestive heart failure, or chronic liver disease: a systematic review. *Ann Intern Med* 166:191–200, 2017.
13. Boussageon R et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a metaanalysis of randomised controlled trials. *PLoS Med* 9: e1001204, 2012.
14. Geoffrey D. Clarke, Carolina Solis-Herrera, Marjorie Molina-Wilkins, Sandra Martinez, Aurora Merovci, Eugenio Cersosimo, Robert J. Chilton, Patricia Iozzo, Amalia Gastaldelli, Muhammad Abdul-Ghani and Ralph A. Pioglitazone Improves Left Ventricular Diastolic Function in Subjects with Diabetes. *Diabetes Care* 40:1530–1536, 2017.
15. Scherthaner G. Pleiotropic effects of thiazolidinediones on traditional and non-traditional atherosclerotic risk factors. *Int J Clin Pract* 63: 912–929, 2009.
16. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Winners and losers at the rosiglitazone gamble: A meta-analytical approach at the definition of the cardiovascular risk profile of rosiglitazone. *Diabetes Res Clin Pract* 82: 48–57, 2008.
17. Vaccaro O et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 5:887–897. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30317-0. Epub 2017 Sep 13, 2017.
18. Toh S, Hampp C, Reichman ME et al. Risk for hospitalized heart failure among new users of saxagliptin, sitagliptin, and other antihyperglycemic drugs. A retrospective cohort study. *Ann Intern Med* 164: 70514, 2016.
19. Ling Li et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies. *BMC Cardiovascular Disorders* volume 16, Article number: 91, 2016.
20. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, Køber L, Petrie MC, McMurray JJV. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7(10):776–785. doi: 10.1016/S2213-858730249-9. Epub 2019 Aug 14, 2019.
21. Hippisley-Cox J, Coupland C. Diabetes treatments and risk of heart failure, cardiovascular disease, and all cause mortality: cohort study in primary care. *BMJ* 354:i3477. doi: 10.1136/bmj.i3477, 2016.
22. Smooke S1, Horwich TB, Fonarow GC. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 149:168–74, 2005.
23. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care* 41:356–363, 2018.
24. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJV, Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab* 20:479–487, 2018.