

DIABETE E CUORE: IERI UN CONNUBIO DELETERIO, OGGI FORSE CON LIETO FINE

A cura di: d.ssa Raffaella Di Luzio, Nutrizionista e Diabetologa, AUSL Bologna - Ospedale Civile di Bentivoglio

Chi si occupa di malattie cardio-metaboliche conosce il peso negativo che da sempre il diabete esercita sul cuore e che l'unico modo per contrastare questo deleterio rapporto è un approccio multidisciplinare. Fino a qualche anno fa non esistevano molte armi farmacologiche a disposizione e il tutto si risolveva spesso in una terapia antidiabetica di "compromesso aristoteliano" (*in media stat virtus*) che evitasse le temibili iper- ed ipoglicemie. Oggi non ci accontentiamo più di ritardare le complicanze cardiovascolari del paziente diabetico, fino ad un decennio fa conseguenza quasi inevitabile, ma abbiamo le armi per abbattere il rischio cardiovascolare in prevenzione secondaria e qualche segnale per iniziare a ridurre il rischio anche in prevenzione primaria. Oggi possiamo utilizzare con sicurezza farmaci che controllano la glicemia con modalità "intelligente" glucosio-dipendente evitando, per loro natura, le ipoglicemie, da sempre nemiche del cuore in tutti i suoi ambiti: funzionale, ischemico ed aritmico. Tutte le Linee Guida 2018 della Diabetologia mondiale hanno fatto retrocedere all'ultimo posto della scelta terapeutica le sulfoniluree/glinidi gravate, per il loro meccanismo d'azione, del rischio ipoglicemico (1). La metformina, molecola che aumenta l'utilizzazione di glucosio insulino-mediata da parte dei tessuti (muscolo, fegato ed intestino), mantiene il suo primato come farmaco di prima linea nella terapia per il diabete tipo 2, per gli effetti dimostrati anche in prevenzione primaria. La restante terapia del diabete va sempre più verso una modalità sartoriale, scelta anche per i benefici attesi, in un contesto di multidisciplinarietà mirato soprattutto alla cardio- e nefro-protezione. Le incretine (DDP4-I e gli analoghi del GLP-1) sono farmaci che regolano la glicemia comportando un rilascio di insulina glucosio-dipendente, riducendo nel contempo l'iperglicagonemia. Essi offrono significative opportunità terapeutiche in questo connubio cuore-diabete che si fa sempre più evidente. Se il diabetologo può scegliere questi farmaci per il controllo glicemico, il cardiologo scegliendo gli ARNI (antagonisti del recettore della niprilisina e angiotensina) (2) in pazienti scompensati in classe NYHA II-IV e frazione di eiezione < 40%, sfrutta anche il loro effetto periferico incretino-mimetico. Si delinea così un solido asse cardio-nefro-neuro-endocrino nel trattamento delle malattie cardio-metaboliche. I DDP4-I o gliptine (dipeptidil-peptidasi 4 Inibitori) sono inibitori di un enzima che degrada il GLP-1 (glucagon-like peptide 1) intestinale, aumentandone di fatto il livello circolante. Questi farmaci hanno una dimostrata neutralità sul rischio cardiovascolare (3,4) anche nei pazienti più fragili (anziani, insufficienza renale). Gli analoghi del GLP-1, agonisti iniettabili dell'ormone GLP-1 i cui recettori ubiquitari si trovano soprattutto sulle membrane dei cardiomiociti e sui miociti dei vasi arteriosi, hanno invece un effetto sistemico. Essi riducono il senso di fame ed il peso corporeo, riducono la pressione arteriosa e migliorano il profilo lipidico, oltre al controllo della glicemia. La liraglutide, analogo del GLP-1 umano prodotto con tecnologia del DNA ricombinante, ha mostrato dati inconfutabili sulla protezione del cuore già interessato da problematiche ischemiche, riducendo la mortalità cardiovascolare (5). Altra importante arma terapeutica, riscoperta, è rappresentata dalle gliflozine o SGLT2-I (Inibitori del Co-Trasportatore Sodio-Glucosio tipo 2), molecole note dal 1835, quando dalla corteccia dell'albero della mela fu isolata la florizina, una sostanza con effetto glicosurico. Questa classe di farmaci agisce inibendo il riassorbimento di glucosio a livello del tubulo prossimale renale provocando, quindi, glicosuria, con un meccanismo la cui entità dipende dalla quantità di glucosio circolante che si annulla in condizioni di euglicemia. Per la loro azione glicosurica e per meccanismi non ancora completamente noti, le glifozine hanno dimostrato di ridurre la prima causa di ricovero per il paziente diabetico, lo scompenso cardiaco (empagliflozin (6), canagliflozin e dapagliflozin(7), con riduzione della mortalità cardiovascolare del 40% (empagliflozin). Anche il pioglitazone, oggi è stato definitivamente rivalutato nella protezione del rischio cardio- e cerebrovascolare (8) e nella terapia della NASH (Steatosi Epatite Non Alcolica), condizione clinica molto diffusa tra i pazienti diabetici. Esso si lega ai recettori PPAR gamma, presenti sulle cellule del tessuto adiposo, ma anche epatiche e muscolari, attivando una serie di segnali intracellulari che comportano un aumento dell'insulino-sensibilità ed un miglioramento del profilo lipidico. Il farmaco, pur apportando questi benefici, rimane

gravato da un significativo aumento ponderale, per effetto anabolizzante ai dosaggi più elevati e per ritenzione idrica, tanto da indurre benefici solo per pazienti con FE > 40% e senza storia di scompenso cardiaco labile, per i quali è controindicato. Infine, per i pazienti con diabete in necessità insulinica, invece, le insuline lente degludec e glargine U300, mantenendo la stabilità glicemica per più di 24 ore, hanno documentato la riduzione delle ipoglicemie notturne, riducendo, pertanto, nel diabete tipo 2, il rischio del primo evento cardiovascolare maggiore (MACE) del 19% rispetto a glargine U100 (9). Tutte queste novità e quelle che verranno nei prossimi anni, stanno trasformando la storia clinica del diabete, da sempre gravato di un elevato rischio di complicanze cardiovascolari. Per questa sorta di connubio “diabete-cuore” con aspetti deleteri, sembra finalmente di intravedere un lieto fine.

- (1) Davies MJ et al. 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* 2018;41(12):2669-2270
- (2) McMurray JJ et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014; 371(11):993-1004.
- (3) Green JB, al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232-242.
- (4) Rosenstock J et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Cardiovascular safety and Renal Microvascular outcomE study with LINAgliptin (CARMELINA®): a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in patients with type 2 diabetes and high cardio-renal risk. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):39.
- (5) Marso SP et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-322.
- (6) Zinman B et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes and Mortality in Type 2 Diabetes., *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128.
- (7) Kosiborod M. et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodio-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs. The CVD -REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of SGLT2-I. *Circulation* 2017; 136: 249-259.
- (8) Dormandy JA et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366(9493):1279-1289.
- (9) Marso SP et al. Efficay and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 723-732.