

**Dalle linee guida  
alla pratica clinica:**

## **l'uso in Medicina Generale degli SGLT2 inibitori nella terapia del paziente diabetico tipo 2**

## Dalle linee guida alla pratica clinica: l'uso in Medicina Generale degli SGLT2 inibitori nella terapia del paziente diabetico tipo 2

### Autori

#### Gerardo Medea

Medico di Medicina Generale, Responsabile Nazionale Area Metabolica SIMG, Brescia

#### Cristiano Crisafulli

Medico di Medicina Generale, Catania, Specialista in Malattie del Fegato e del Ricambio, Area Metabolica SIMG; Vice Presidente AMD Regione Sicilia

#### Gaetano D'Ambrosio

Medico di Medicina Generale, Area Cardiovascolare SIMG

#### Francesco Lapi

Health Search, SIMG, Firenze

#### Ettore Marconi

Health Search, SIMG, Firenze

#### Damiano Parretti

Medico di Medicina Generale, Responsabile Nazionale Area Cardiovascolare SIMG, Perugia

#### Giorgio Sesti

Ordinario di Medicina Interna, Sapienza Università di Roma; Presidente SIMI (Società Italiana di Medicina Interna)

#### Claudio Cricelli

Presidente SIMG

### Indice

#### Introduzione

*Claudio Cricelli* ..... 2

**Capitolo 1.** SGLT2 inibitori: meccanismo d'azione. Farmacodinamica, efficacia ipoglicemizzante e sul compenso metabolico. Riflessi nella pratica clinica

*Cristiano Crisafulli, Gerardo Medea* ..... 4

**Capitolo 2.** SGLT2 inibitori: efficacia nella protezione cardiovascolare e nello scompenso cardiaco nei pazienti non diabetici. Riflessi nella pratica clinica

*Damiano Parretti* ..... 8

**Capitolo 3.** SGLT2 inibitori: efficacia nella protezione cardiovascolare e renale nei pazienti diabetici tipo 2. Riflessi nella pratica clinica

*Gaetano d'Ambrosio* ..... 11

**Capitolo 4.** Posizione dei SGLT2 inibitori nelle linee guida italiane e internazionali: i consigli pratici d'uso per il medico di medicina generale

*Giorgio Sesti* ..... 16

**Capitolo 5.** SGLT2 inibitori: principi attivi disponibili e loro differenze di efficacia sui vari outcome, modalità di somministrazione. Sicurezza, precauzioni e consigli d'uso per il medico di medicina generale

*Gerardo Medea, Cristiano Crisafulli* ..... 20

**Capitolo 6.** Quantificare la popolazione con diabete eleggibile al trattamento con gliflozine: aspetti metodologici

*Francesco Lapi, Ettore Marconi* ..... 29

#### Conclusioni

*Gerardo Medea* ..... 32

# Introduzione

Claudio Cricelli



La prevalenza del diabete mellito tipo 2 (DM2) è in costante aumento anche in Italia. I dati dell'Istituto di Ricerca Health Search indicano nel 2020 una prevalenza nella popolazione oltre i 14 anni intorno all'8,1% (con ampia variabilità regionale, in quanto nel Sud d'Italia si arriva a prevalenze fino al 10-12%). Ogni medico di medicina generale (MMG) (con 1.500 assistiti) può avere in carico fino a 140-150 pazienti diabetici con differenti livelli di complessità clinica e di intensità di cure.

Il MMG è fortemente coinvolto nella gestione delle persone con DM2, dalla prevenzione primaria alla diagnosi precoce, alla stratificazione del rischio cardiovascolare (RCV) e del livello di complessità del paziente, importanti per impostare la terapia e il piano di cura anche in gestione integrata con un Centro di Diabetologia. Il MMG ha in carico tutti i pazienti durante il follow-up della malattia e deve gestire molti aspetti della terapia farmacologica e non (modulazione dei dosaggi, interazioni farmacologiche, controindicazioni) <sup>1</sup>.

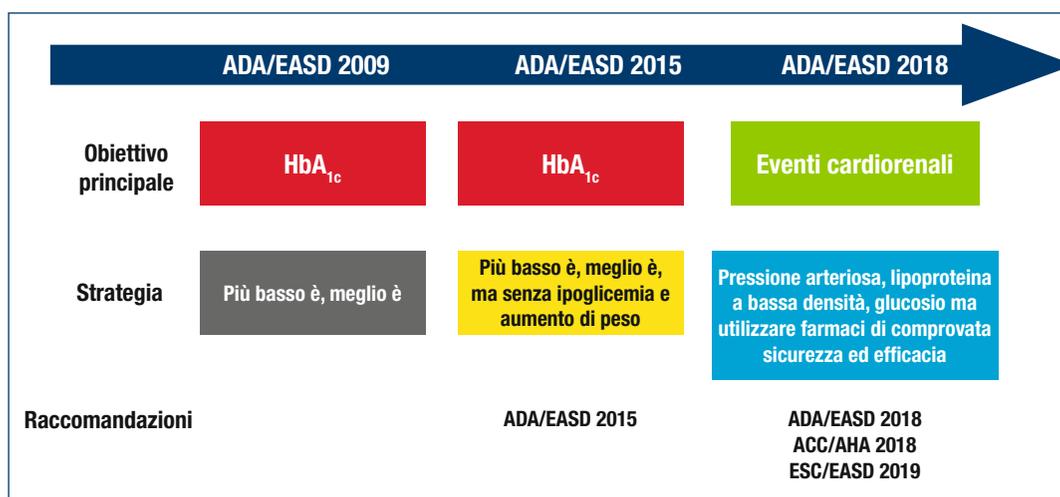
Questi compiti, sia pur complessi per i carichi di la-

voro e i rapidi mutamenti delle conoscenze scientifiche, rappresentano tuttavia un'importante opportunità di crescita professionale per il MMG.

È necessario perciò che i MMG siano informati e aggiornati circa i nuovi farmaci e le linee guida (LLGG) di trattamento poiché molte cose sono cambiate in questi ultimi anni.

Infatti, è sempre più chiaro l'intreccio fisiopatologico tra l'attività cardiaca e quella renale, tant'è che oggi si parla di "asse cardiorenale" e addirittura di "sindrome cardiorenale" quale punto di partenza dello scompenso cardiaco e della malattia renale cronica e, quindi, dell'insufficienza renale, attraverso meccanismi quali l'infiammazione, l'attivazione del sistema nervoso simpatico, il sistema renina-angiotensina, il bilanciamento tra produzione di ossido nitrico (NO) e di *Reactive Oxygen Species* (ROS), che giocano un ruolo chiave nell'omeostasi cardiocircolatoria <sup>2</sup>.

Di conseguenza c'è stato un adeguamento progressivo delle LLGG terapeutiche italiane e internazionali, per cui dall'obiettivo "the lower the better"



**FIGURA 1.** L'evoluzione del trattamento del DM2: aggiornamento delle LLGG <sup>3</sup>.

(2009) si è passati attraverso obiettivi intermedi, quali il raggiungimento di valori di emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>) personalizzati (per evitare l'ipoglicemia e l'aumento di peso), alle attuali raccomandazioni per ridurre il rischio cardiorenale<sup>3</sup>.

Questo testo nasce dunque con l'obiettivo di fornire un'ampia e dettagliata analisi e un aggiornamento (con pratici consigli d'uso) sugli SGLT2 inibitori (SGLT2i o gliflozine), per i quali una mole ormai imponente di studi e una già consolidata pratica clinica hanno permesso di confermare il loro notevole profilo di sicurezza e di efficacia ipoglicemizante, ma soprattutto la capacità di proteggere il paziente diabetico (e non diabetico, come leggete nel capitolo 2) dal danno cardiorenale. Quindi molto di più di "semplici" farmaci ipoglicemizanti. La solidità, l'imponente mole di dati e le prospettive di sviluppo futuro in ambito terapeutico di questa

classe di farmaci ci hanno convinto che era necessaria una monografia destinata ai MMG.

Buona lettura!

### **Bibliografia**

- <sup>1</sup> Harris SB, Cheng AYY, Davies MJ, et al. Person-centered, outcomes-driven treatment: a new paradigm for type 2 diabetes in Primary Care. Arlington, VA: American Diabetes Association 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559432/>
- <sup>2</sup> Ronco C, Bellasi A, Di Lullo L. Cardiorenal syndrome: an overview. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018;25:382-390. [https://www.ackdjournal.org/article/S1548-5595\(18\)30120-4/fulltext](https://www.ackdjournal.org/article/S1548-5595(18)30120-4/fulltext)
- <sup>3</sup> Jacob S, Krentz AJ, Deanfield J, et al. Evolution of type 2 diabetes management from a glucocentric approach to cardio-renal risk reduction: the new paradigm of care. *Drugs* 2021;81:1373-1379. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40265-021-01554-6>

# Capitolo 1

## SGLT2 inibitori: meccanismo d'azione.

### Farmacodinamica, efficacia ipoglicemizzante e sul compenso metabolico

### Riflessi nella pratica clinica

**Cristiano Crisafulli, Gerardo Medea**

Il glucosio viene trasportato all'interno delle cellule da due diversi tipi di trasportatori: trasportatori del glucosio (*GLUcose Transporter*, GLUT) e proteine trasportatrici di sodio-glucosio (*Sodium GLUcose Transporter*, SGLT). Di SGLT ne esistono sei tipi presenti in diverse parti del corpo (intestino, cuore, rene, utero, polmoni, fegato, cervello).

L'SGLT2 riassorbe il 90% del glucosio filtrato nel segmento convoluto del tubulo renale prossimale, l'SGLT1 riassorbe il 10% nel tratto distale. Le SGLT trasportano il glucosio attraverso la membrana del tubulo renale trasportandolo dalle urine e riportandolo nel plasma. Sfruttano un processo attivo che si basa sul trasporto contro gradiente di sodio. Il riassorbimento avviene in maniera stechiometrica con un rapporto di una molecola di sodio e una di glucosio. Nei soggetti diabetici tipo 2, l'espressione dei SGLT2 è aumentata di 3 volte. La regolazione dell'attività del SGLT2 attraverso la sua inibizione rappresenta un potenziale mezzo per gestire l'iperglicemia prevenendo così le complicanze del diabete. La florizina è un glucoside presente nella radice e nella corteccia di pomacee e di drupacee, di cui fanno parte melo, pero, pesco, mandorlo e ciliegio. Inibisce il trasporto del glucosio nell'intestino e nel rene bloccandone il riassorbimento. Da questa molecola iniziale è stata studiata una nuova classe di farmaci per la terapia del diabete, gli SGLT2i o gliflozine (Fig. 2).

Questi farmaci, inibendo il riassorbimento tubulare renale del glucosio, fanno sì che venga incrementata l'escrezione urinaria del glucosio stesso in eccesso (circa 70 g/die)<sup>1</sup> (Fig. 3).

Gli SGLT2i determinano glicosuria con uno dei seguenti tre meccanismi:

1. diminuendo la capacità tubulare massima di riassorbire glucosio a livello renale (TmG);

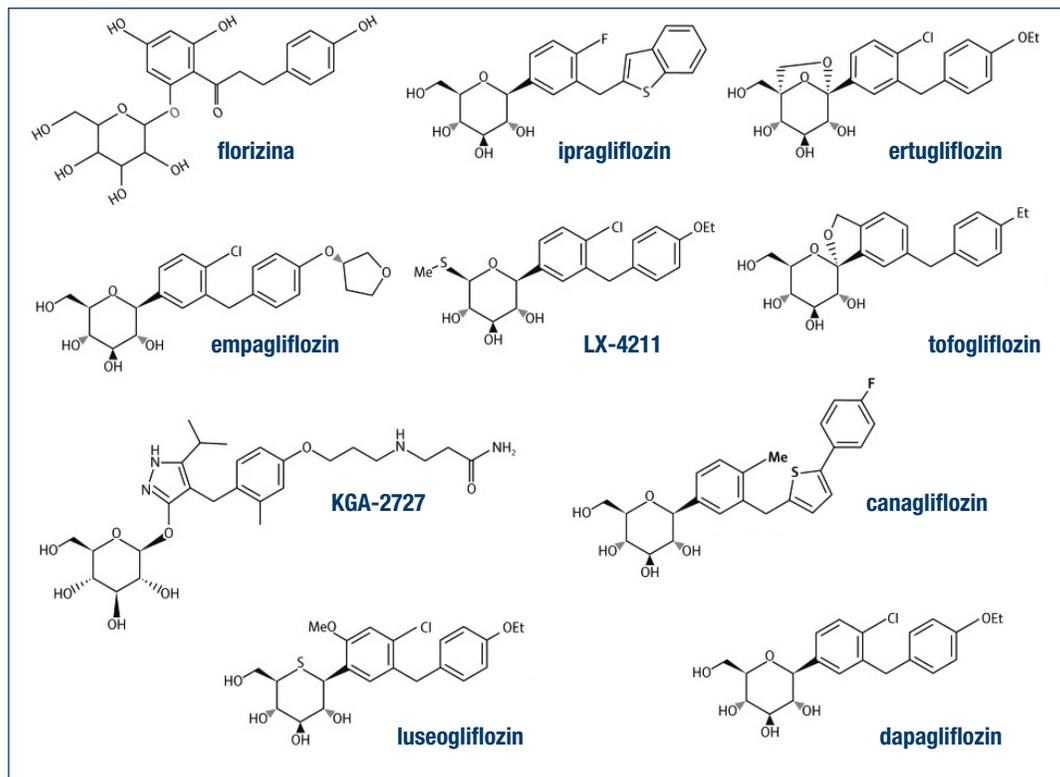
2. abbassando la soglia della glicosuria;
3. diminuendo la velocità di riassorbimento del glucosio filtrato che aumenta con la crescita della quota di glucosio filtrato<sup>2</sup>.

Il trattamento con gli SGLT2i riduce TmG, con perdita di glucosio e sodio nel filtrato glomerulare e aumentando la concentrazione di sodio che raggiunge l'apparato juxtaglomerulare<sup>3</sup>.

L'apparato juxtaglomerulare attua il monitoraggio del volume circolante tramite il rilevamento della concentrazione di Na<sup>+</sup> presente nel filtrato glomerulare. Un basso contenuto di Na<sup>+</sup> nel filtrato è codificato dall'apparato juxtaglomerulare come un segnale di ridotta perfusione del rene dovuta a diminuzione del volume circolante, attivando il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)<sup>2</sup>. La maggiore concentrazione di Na<sup>+</sup> ristabilisce il tono dell'arteriola afferente ripristinando il "segnale" di adeguata perfusione renale (feedback tubulo-glomerulare) inibendo il RAAS<sup>3</sup>.

Alla base dell'effetto nefroprotettivo vi sarebbe, quindi, l'azione sul feedback tubulo-glomerulare. La maggiore concentrazione di Na<sup>+</sup> associata all'effetto glicosurico da parte di SGLT2i determinerebbe, a livello dell'apparato iuxtaglomerulare, la vasocostrizione dell'arteriola afferente, riducendo l'iperfiltrazione, la proteinuria e la glomerulosclerosi<sup>5</sup>.

La vera innovazione di questa classe di farmaci è la capacità di abbassare il glucosio plasmatico indipendentemente dalla funzionalità  $\beta$ -cellulare e dalla quantità di secrezione insulinica. La terapia con SGLT2i nel DM2 riduce i livelli plasmatici di glucosio in maniera proporzionale alla concentrazione di glucosio e alla capacità di filtrazione glomerulare. In sperimentazioni cliniche, gli SGLT2i sono associati a una riduzione di HbA<sub>1c</sub> di 7-10 mmol/mol



**FIGURA 2.** Molecole di SGLT2i attualmente in commercio e in fase di studio (da Tahrani et al., 2013, mod.)<sup>4</sup>.

(0,6-0,9%) rispetto al placebo, indipendentemente dalla terapia di base<sup>6</sup>.

Questo risultato è simile ai risultati ottenuti con altri agenti ipoglicemizzanti orali. Tuttavia, a causa dell'elevata glicosuria e dell'iperfiltrazione, maggiori riduzioni di glicemia possono essere osservate nei pazienti con scarso controllo glicemico, potenzialmente in misura maggiore rispetto ad altri agenti<sup>6</sup>.

Gli SGLT2i hanno prodotto riduzioni statisticamente significative della glicemia a digiuno (da -1,90 a -1,20 mmol/l [da -34,2 a -21,7 mg/dl]), rispetto al placebo (da -0,58 a 0,18 mmol/l [da -10,4 a 3,3 mg/dl]). Questo effetto è stato osservato dopo la prima settimana di trattamento, essendo ancora presente negli studi di estensione fino alla settimana 104.

Gli SGLT2i riducono anche i livelli di glucosio post-prandiale in maniera significativa<sup>6</sup>. Infine, l'effetto

ipoglicemizzante degli SGLT2i dipende anche dalla filtrazione renale del glucosio. A parità di livelli di glucosio, individui con un elevato filtrato glomerulare (eGFR) presentano più glucosio nelle loro urine e rispetto a quelli con basso eGFR.

Sussiste un'eterogeneità per ciò che concerne l'impiego di SGLT2i nella popolazione affetta da malattia renale cronica. La maggior parte delle molecole della classe trovano indicazione fino a una soglia di GFR fino a 30 ml/min e in un caso (dapagliflozin) fino a < 25 mL/min al di sotto della quale, a causa dell'esperienza limitata, non è raccomandato iniziare il trattamento con SGLT2i.

L'escrezione urinaria di glucosio indotta dagli SGLT2i determina una diuresi osmotica e determina incrementi del volume urinario. Gli aumenti del volume urinario in soggetti con DM2 perdurano fino a 12 settimane e corrispondono approssimativamente a 375 mL/die. Anche l'escrezione urinaria



**FIGURA 3.**  
Meccanismo d'azione dei SGLT2i.

di acido urico è aumentata temporaneamente (per 3-7 giorni) ed è associata a una diminuzione prolungata della sua concentrazione sierica.

A causa del suo meccanismo d'azione, con l'utilizzo di SGLT2i i pazienti trattati con questi farmaci avranno valori elevati di glucosio nelle urine. Oltre alle sue azioni sul controllo del metabolismo glicidico, gli SGLT2i hanno un effetto metabolico sulle cellule cardiache. Infatti, migliorano il metabolismo del miocardiocita, modificando l'utilizzo dei substrati energetici, la contrattilità miocardica e l'efficienza cardiaca attraverso l'utilizzo di substrati più energetici, come i corpi chetonici invece dell'utilizzo di glucosio e acidi grassi <sup>7</sup>.

Alla base del miglioramento della funzione miocardica vi sarebbero meccanismi metabolici sia a livello sistemico che miocardico. A livello sistemico, l'utilizzo degli SGLT2i si traduce in una indipendente riduzione dell'insulino-resistenza, del peso corporeo e del tessuto adiposo <sup>8</sup>. L'azione sul tessuto adiposo, inoltre, si associa a una diversa espressione delle adipochine e della leptina con conseguenti effetti di riduzione dello stato infiammatorio <sup>9,10</sup> e dello stress ossidativo a livello endoteliale <sup>11,12</sup>.

Con la somministrazione di SGLT2i, infine, aumenterebbe la produzione di corpi chetonici a livello

epatico che, utilizzati dai cardiomiociti, ne migliorerebbero l'efficienza energetica <sup>13,14</sup>, compensando la ridotta capacità di ossidazione a livello mitocondriale presente nei pazienti con scompenso cardiaco <sup>15,16</sup>. La migliorata efficienza energetica dei miocardiociti sarebbe anche legata a una variazione della metabolizzazione degli altri substrati energetici <sup>13,14</sup>.

Due molecole, il dapagliflozin e l'empagliflozin, hanno anche ottenuto indicazione per il trattamento del trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica sintomatica con frazione di eiezione ridotta, indipendentemente dalla presenza di diabete o meno. Il dapagliflozin ha anche l'indicazione negli per il trattamento della malattia renale cronica, indipendentemente dalla presenza di diabete.

Si ritiene che sia per l'indicazione di insufficienza cardiaca che per la malattia renale, il probabile meccanismo di protezione sia legato all'effetto che gli SGLT2i hanno sullo scambiatore Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>. Nei reni l'SGLT2 interagisce in modo funzionale con lo scambiatore Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>, responsabile della maggior parte del re-uptake tubulare di sodio dopo la filtrazione.

L'espressione dello scambiatore Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> è aumentata nei pazienti con scompenso cardiaco. A livello cardiaco, gli SGLT2i sembrerebbero quindi

inibire lo scambio  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , che può a sua volta portare a una riduzione di danno cardiaco, ipertrofia, fibrosi, rimodellamento e disfunzione sistolica. Il blocco dello scambiatore  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  porterebbe inoltre a un'aumentata escrezione renale di sodio, una riduzione del peso corporeo, della pressione arteriosa e dello stress meccanico esercitato sulla parete cardiaca<sup>17,18</sup>.

## Bibliografia

- 1 Marsenic O. Glucose control by the kidney: an emerging target in diabetes. *Am J Kidney Dis* 2009;53:875-885.
- 2 Gronda E, Iacoviello M, Caldarola P, et al. Inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2: meccanismi d'azione renale. Le implicazioni nel diabete e nello scompenso cardiaco. *G Ital Cardiol* 2021;22:284-291.
- 3 Gronda E, Napoli C, Iacoviello M, et al. ANMCO POSITION PAPER: on administration of type 2 sodium-glucose co-transporter inhibitors to prevent heart failure in diabetic patients and to treat heart failure patients with and without diabetes. *Eur Heart J* 202;23 (Suppl C):C184-C195.
- 4 Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:140-151.
- 5 Rosano G, Iacoviello M, Perrone Filardi P. La "serendipity" degli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2: un nuovo paradigma nello scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta. *G Ital Cardiol* 2021;22:277-283.
- 6 Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:783-794.
- 7 Mudaliar S, Aljoju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the emp-a-reg outcome study? a unifying Hypothesis. *Diabetes Care* 2016;39:1115-1122.
- 8 Kahl S, Gancheva S, Straßburger K, et al. Empagliflozin effectively lowers liver fat content in well-controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, phase 4, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2020;43:298-305.
- 9 Iannantuoni F, M de Marañon A, Diaz-Morales N, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin ameliorates the inflammatory profile in type 2 diabetic patients and promotes an antioxidant response in leukocytes. *J Clin Med* 2019;8:1814.
- 10 Heerspink HJL, Perco P, Mulder S, et al. Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: a potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease. *Diabetologia* 2019;62:1154-1166.
- 11 Li C, Zhang J, Xue M, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:15.
- 12 Uthman L, Homayr A, Juni RP, et al. Empagliflozin and dapagliflozin reduce ROS generation and restore NO bioavailability in tumor necrosis factor  $\alpha$ -stimulated human coronary arterial endothelial cells. *Cell Physiol Biochem* 2019;53:865-886.
- 13 Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Shift to fatty substrates utilization in response to sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in nondiabetic subjects and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2016;65:1190-1195.
- 14 Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a "thrifty substrate" hypothesis. *Diabetes Care* 2016;39:1108-1114.
- 15 Neubauer S. The failing heart – an engine out of fuel. *N Engl J Med* 2007;356:1140.
- 16 Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors. a state-of-the-art review. *JACC Basic Transl Sci* 2020;5:632-644.
- 17 Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: proposal of a novel mechanism of action. *JAMA Cardiol* 2017;2:1025-1029.
- 18 Packer M, D Anker S, Butler J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: proposal of a novel mechanism of action. *Diabetologia* 2017;60:395-398.

## Capitolo 2

# SGLT2 inibitori: efficacia nella protezione cardiovascolare e nello scompenso cardiaco nei pazienti non diabetici

## Riflessi nella pratica clinica

**Damiano Parretti**

I SGLTs sono proteine presenti nel rene, dove hanno un'importante funzione di regolazione omeostatica del glucosio: esiste un SGLT1 che si trova principalmente nel tubulo contorto distale ed è responsabile del 10% del riassorbimento del glucosio, e un SGLT2 che si trova nel tubulo contorto prossimale e determina il riassorbimento del 90% del glucosio. Il riassorbimento di glucosio a livello renale si associa al riassorbimento di sodio, per l'azione combinata degli stessi co-trasportatori.

L'inibizione dei SGLT2 determina quindi glicosuria e natriuresi. Questa azione determina anche i benefici cardiovascolari (CV) che sono stati dimostrati con sempre maggiori evidenze: tra le principali, la riduzione della mortalità CV e il rischio di ospedalizzazione in pazienti affetti da scompenso cardiaco; a ciò si aggiungono anche benefici indipendenti nella protezione CV, grazie al miglioramento del precarico, secondario a natriuresi e diuresi osmotica, e del postcarico attraverso la riduzione della pressione arteriosa (in media 4 mmHg) secondaria alla riduzione del sodio e del volume circolante.

### Le evidenze sulla protezione CV

Grazie al loro meccanismo d'azione questa classe di farmaci determina benefici a livello di RCV, in primo luogo per gli effetti diuretici e antipertensivi <sup>1</sup> legati alla natriuresi. L'effetto antipertensivo determinato non è tuttavia solo legato alla natriuresi: infatti, si mantiene anche con il deterioramento della velocità di filtrazione glomerulare, per cui è stato suggerito di essere più probabilmente secondario anche al miglioramento della funzione endoteliale, alla ridotta rigidità arteriosa e alle alterazioni dell'attività nervosa simpatica <sup>2,3</sup>.

Una meta-analisi di 43 trial randomizzati conferma che l'effetto antipertensivo indotto da SGLT2

è globalmente modesto, con riduzione di pochi mmHg <sup>4</sup>. Anche se questo effetto risulta benefico in termini di RCV, è comunque improbabile che a esso possano essere ascritti i notevoli benefici in termini di riduzione di morbilità e mortalità CV che questi farmaci producono. Ai modesti effetti ipotensivi si deve aggiungere anche la riduzione del peso (oltre al migliore controllo glicemico) e questo dato può essere alla base dell'effetto cardioprotettivo dei SGLT2i.

Questo beneficio si ottiene con un'ottimizzazione del rapporto glucagone/insulina che causa aumento della mobilizzazione dei lipidi e si pensa che sia uno dei meccanismi coinvolti nella riduzione della mortalità per insufficienza cardiaca.

### Le evidenze sullo scompenso cardiaco

Le LLGG europee 2021 per la diagnosi e il trattamento dello scompenso cardiaco <sup>5</sup> hanno inserito l'indicazione all'utilizzo dei SGLT2i in questa patologia, al di là della presenza o meno di diabete mellito. Nei pazienti con insufficienza cardiaca con ridotta frazione di eiezione (HFrEF) espressa da un valore  $\leq 40\%$ , i SGLT2i vengono considerati farmaci di prima scelta, in quanto hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa del rischio composito di morte da causa CV o peggioramento degli episodi di scompenso, inclusa l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco.

Mantengono ovviamente l'indicazione di farmaci di prima scelta in questa condizione clinica gli ACE-inibitori/ARNI (inibitori della neprilina/antagonisti della angiotensina II), i beta-bloccanti e gli inibitori del recettore dei mineralcorticoidi (MRA). Gli effetti prodotti da questo tipo di terapia di associazione sono espressi da un miglioramento

della qualità di vita, riduzione del rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e riduzione dei sintomi, grazie alla modulazione del sistema RAAS e del sistema nervoso simpatico mediante ACE-inibitori o ARNI, beta-bloccanti e MRA, a cui si aggiunge la riduzione del rischio di mortalità CV e di peggioramento dello scompenso cardiaco in pazienti con HFrEF.

Per questi motivi, a meno che non siano controindicati o non tollerati, i SGLT2i, nello specifico dapagliflozin o empagliflozin, sono raccomandati per tutti i pazienti con HFrEF già trattati con un ACE-inibitore/ARNI, un beta-bloccante o un MRA, indipendentemente dal fatto che abbiano o meno il diabete. I dati derivano da due trial clinici costruiti per valutare se il beneficio concreto si ottenesse anche nei pazienti non diabetici: il DAPA HF<sup>®</sup> trial e l'EMPEROR-Reduced Trial<sup>7</sup>.

Il DAPA-HF, studio multicentrico in doppio cieco vs placebo, ha arruolato pazienti diabetici e non diabetici con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta che già assumevano la terapia ottimale per HFrEF, assegnandoli a un gruppo attivo in cui ricevevano dapagliflozin 10 mg/die, e a un gruppo di controllo con placebo. L'outcome composito primario era la riduzione di incidenza di riacutizzazione di scompenso cardiaco (ospedalizzazione o visita urgente con somministrazione di una terapia endovenosa) o il decesso per cause CV. Nel gruppo in trattamento con dapagliflozin si è dimostrata una riduzione statisticamente significativa dell'endpoint primario (dapagliflozin 16,3% vs placebo 21,2%; HR 0,74,  $p < 0,001$ ), del tasso di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (da-

pagliflozin 9,7% vs placebo 13,4%; HR 0,70) e del numero di decessi per cause CV (9,6% vs 11,5%; HR 0,82). Non sono state riscontrate differenze tra i due gruppi nel tasso di eventi avversi legati alla deplezione di volume, peggioramento della funzionalità renale e ipoglicemia.

L'EMPEROR-Reduced, studio multicentrico in doppio cieco vs placebo, ha arruolato pazienti con insufficienza cardiaca e frazione di eiezione  $\leq 40\%$  che già assumevano la terapia ottimale per HFrEF, che sono stati assegnati a un gruppo di trattamento attivo con empagliflozin 10 mg/die, o placebo. Empagliflozin si è dimostrato efficace rispetto al placebo nel ridurre i decessi per cause CV e il tasso di ospedalizzazione per scompenso cardiaco (19,4% vs 24,7%; HR 0,75,  $p < 0,001$ ) nei pazienti con e senza DM2. Empagliflozin ha influito in maniera favorevole rispetto al placebo anche su ospedalizzazioni per scompenso cardiaco. Il numero di pazienti sottoposti a trattamento necessari per prevenire un endpoint primario è stato 19 (NNT).

In conclusione, le LLGG ESC 2021 pongono dapagliflozin e empagliflozin come farmaci di prima scelta nel HFrEF, con la stessa forza di evidenza rispetto alla terapia ottimale precedentemente indicata, come risulta dalla Tabella I.

## I riflessi nella pratica clinica

La collocazione di questi farmaci nella terapia dei pazienti con scompenso cardiaco presuppone che ci sia chiarezza su alcuni aspetti. A questo contribuisce una tabella presente nel documento sui dati supplementari delle LLGG ESC 2021 sullo scom-

**Tabella I. Trattamento farmacologico indicato in pazienti con scompenso cardiaco (classe NYHA II-IV) con ridotta frazione di eiezione ( $\leq 40\%$ ).**

	Classe	Livello
Un ACE-inibitore è raccomandato per pazienti con HFrEF per ridurre il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e morte	I	A
Un beta-bloccante è raccomandato per pazienti con HFrEF stabile per ridurre il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e morte	I	A
Un MRA è raccomandato per pazienti con HFrEF per ridurre il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e morte	I	A
Dapagliflozin o empagliflozin sono raccomandati per pazienti con HFrEF per ridurre il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e morte	I	A
Sacubitril/valsartan è raccomandato come sostituto di un ACE-inibitore per pazienti con HFrEF per ridurre il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e morte	I	B

HFrEF: ridotta frazione di eiezione; MRA: antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi.

Tabella II. Guida pratica sull'uso dei SGLT2i, dapagliflozin e empagliflozin, in pazienti con scompenso cardiaco e ridotta frazione di eiezione.		
Perché	Per migliorare la qualità di vita, ridurre il rischio di ospedalizzazione e aumentare la sopravvivenza	
In chi e quando?	Indicazioni	Pazienti con HFrEF, indipendentemente dalla presenza o meno di diabete mellito
	Controindicazioni	Reazioni allergiche conosciute farmaco specifiche
		Gravidanza, rischio di gravidanza o allattamento
		GFR < 20 ml/min
		Sintomi di ipotensione o PAS < 95 mm/Hg
	Diabete mellito di tipo I, per mancanza di dati su efficacia e sicurezza (nota informativa AIFA di ottobre 2021)	
Quale dosaggio?	Dapagliflozin	Dose di partenza/mantenimento 10 mg una volta/die
	Empagliflozin	Dose di partenza/mantenimento 10 mg una volta/die
Dove?	Nelle cure ospedaliere e nelle cure domiciliari	
Come usarli?	Definire la funzione renale all'inizio della terapia e poi monitorarla regolarmente	
	Monitorare regolarmente la glicemia (soprattutto nei pazienti diabetici)	
	Identificare eventuali fattori di rischio per chetoacidosi, e possibilmente eliminarli	
	Monitorare regolarmente il bilancio dei liquidi, particolarmente se il paziente assume diuretici, se è anziano o fragile	
Situazioni particolari che necessitano di controllo clinico durante il trattamento	Glicosuria indotta da questi farmaci	Può predisporre a infezioni fungine genito-urinarie
	Interazioni farmacologiche	Considerare insulina, sulfoniluree e altri farmaci ipoglicemizzanti
	Tiazidici e altri diuretici	Considerare diuresi, eventuale disidratazione e ipotensione sintomatica

HRrEF: ridotta frazione di eiezione; GFR: *Glomerular Filtration Rate*; PAS: pressione arteriosa sistolica; AIFA: Agenzia Italiana del F farmaco.

penso cardiaco<sup>8</sup>, di cui riportiamo qui alcuni punti (Tab. II).

### Bibliografia

- Sha S, Polidori D, Heise T, et al. Effect of the sodium glucose co-transporter2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:1087-1095.
- Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:28.
- Pfeifer M, Townsend RR, Davies MJ, et al. Effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, on blood pressure and markers of arterial stiffness inpatients with type 2 diabetes mellitus: a post hoc analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16:29.
- Mazidi M, Rezaie P, Gao H-K, et al. Effect of sodium-glucose cotransport-2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 43 randomized control trials with 22 528 patients. *J Am Heart Assoc* 2017;6.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;00:1-128.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *Engl J Med* 2020;383:1413-1424.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: supplementary data. *Eur Heart J* 2021;00:1-42.

# SGLT2 inibitori: efficacia nella protezione cardiovascolare e renale nei pazienti diabetici tipo 2

## Riflessi nella pratica clinica

Gaetano D'Ambrosio

Il DM2 è un importante fattore di RCV e per questo il suo trattamento deve porsi l'obiettivo di migliorare la prognosi CV oltre a perseguire il compenso glico-metabolico. È la ragione per la quale fin dal 2008 la *Food and Drug Administration* (FDA) e da 2012 l'*European Medicines Agency* (EMA) richiedono che i farmaci anti-diabetici siano sottoposti a studi finalizzati a valutarne il profilo CV.

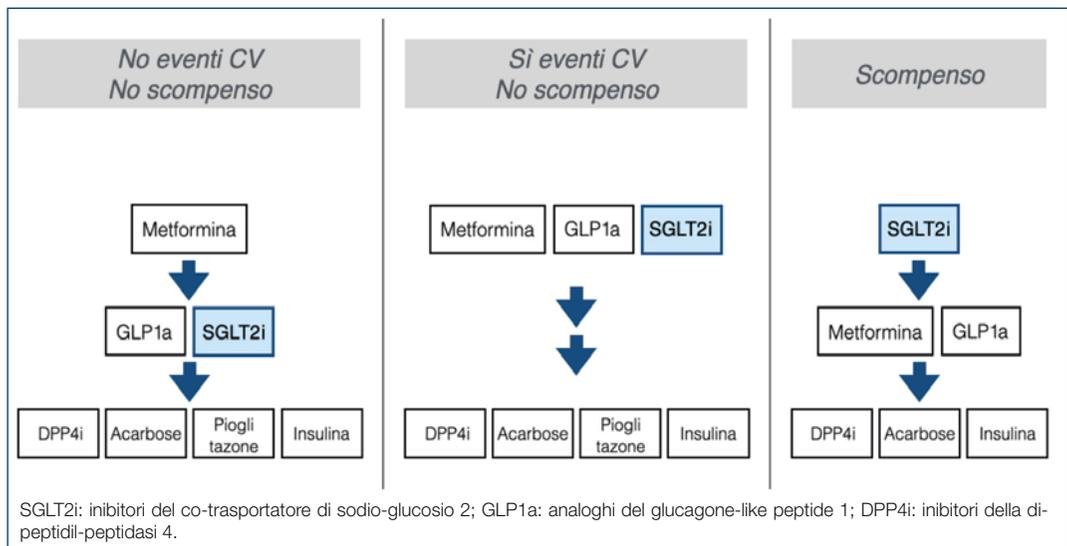
Gli SGLT2i (gliflozine) e gli analoghi del *glucagone-like peptide 1* (GLP1a, incretinomimetici) sono le sole classi di farmaci antidiabetici che hanno chiaramente dimostrato di poter migliorare la prognosi CV riducendo l'incidenza di eventi e per questo motivo le più recenti LLGG<sup>1-3</sup>, considerando efficacia e sicurezza CV come un importante criterio per

l'impostazione della terapia farmacologica (Fig. 4), propongono SGLT2i e GLP1a come farmaci di prima scelta nei pazienti diabetici con malattia CV e/o scompenso cardiaco.

La classe dei SGLT2i (Tab. III), in particolare, ha dimostrato un effetto favorevole nei confronti degli eventi legati allo scompenso cardiaco.

### Evidenze

Il primo studio che ha valutato gli effetti CV delle gliflozine nei pazienti diabetici è stato il trial EMPAREG OUTCOME<sup>4,5</sup> (Fig. 5), un trial clinico randomizzato e controllato che ha confrontato, in doppio cieco, empagliflozin alla dose di 10 o 25 mg/die con il placebo in oltre 7.000 pazienti con DM2



**FIGURA 4.**

Algoritmo terapeutico del DM2 secondo le LLGG 2021 della Società Italiana di Diabetologia e dell'Associazione Medici Diabetologi<sup>3</sup>.

**Tabella III. Le gliflozine autorizzate in Italia (da riassunto delle caratteristiche del prodotto, consultato il 7.12.2021).**

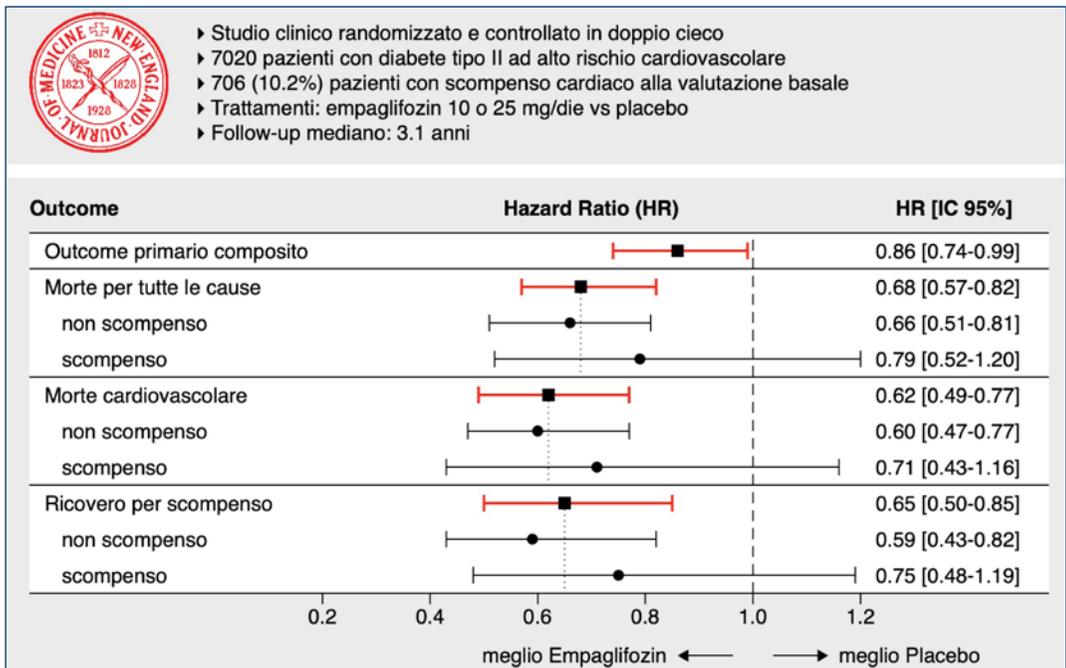
Molecola	Formulazione	Indicazioni		
		DM2	SC	MRC
Dapagliflozin	cp 5-10 mg	*	*	*
Canagliflozin	cp 100-300 mg	*		
Empagliflozin	cp 10-25 mg	*	*	
Ertugliflozin	cp 5-15 mg	*		

DM2: diabete mellito tipo 2; SC: scompenso cardiaco; MRC: malattia renale cronica.

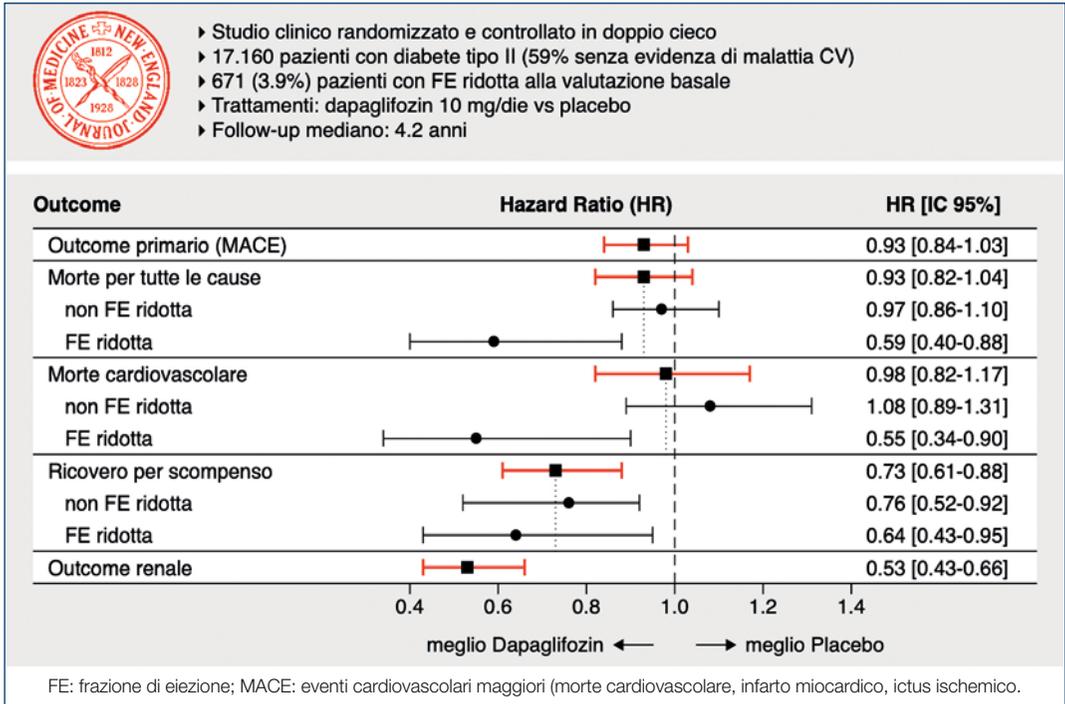
ad alto RCV. I risultati hanno documentato una riduzione dell'outcome primario composito (morte CV, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale) del 14%, della mortalità totale (-32%), della morte per cause CV (-38%) e del ricovero per scompenso cardiaco (-35%). È interessante notare che tali risultati si mantengono stratificando i pazienti in funzione della presenza/assenza di scompenso cardiaco alla valutazione basale, il che documen-

ta un'efficacia preventiva del farmaco e non solo curativa.

Lo studio DECLARE-TIMI <sup>6,7</sup> (Fig. 6) ha arruolato pazienti con un profilo di RCV molto più basso (il 59% di essi poteva essere considerato in prevenzione primaria), trattati con dapagliflozin 10 mg/die o placebo. In questo trial non si è ottenuto un beneficio statisticamente significativo sull'incidenza di eventi CV maggiori (MACE) e sulla morte CV. Al contrario si è osservata un'importante riduzione (-27%) dei ricoveri per scompenso cardiaco e di un outcome renale composito (-47%) rappresentato da: riduzione di almeno il 40% del filtrato glomerulare, insufficienza renale terminale, morte per cause renali (riduzione di almeno il 40% del filtrato glomerulare, insufficienza renale terminale, morte per cause renali). Quest'ultimo risultato ha fatto intravedere la possibilità di utilizzare le gliflozine anche per contrastare il declino della funzione renale che si osserva nei pazienti diabetici, come confermato dallo studio CREDENCE <sup>10</sup> che ha documentato una riduzione della progressione del danno renale e del rischio di insufficienza



**FIGURA 5.** I principali risultati dello studio EMPA-REG OUTCOME <sup>4,5</sup>.



**FIGURA 6.** I principali risultati dello studio DECLARE-TIMI 58 <sup>6,7</sup>.

renale terminale in pazienti diabetici trattati con canagliflozin.

I risultati dello studio DAPA-CKD <sup>11</sup>, lavoro tra i CVOT con la più ampia popolazione di pazienti con CKD, composto per circa due terzi da pazienti con DM2 e un terzo senza, hanno dimostrato che il dapagliflozin, ha conferito una protezione renale nei pazienti con insufficienza renale cronica. Per l'outcome primario composito (diminuzione dell'eGFR di almeno il 50%, malattia renale allo stadio terminale o morte per causa renale o CV) vi è stata una riduzione del 39%.

Altro studio di intervento in corso di svolgimento, l'EMPA-Kidney, valuterà la somministrazione di empagliflozin in pazienti con insufficienza renale cronica, con o senza DM2. I risultati di questo ulteriore studio, probabilmente consentirà l'approvazione di utilizzo degli SGLT2i, (oltre al dapagliflozin che al momento attuale ha l'indicazione ma non la rimborsabilità), nei pazienti con malattia renale cronica, con o senza diabete.

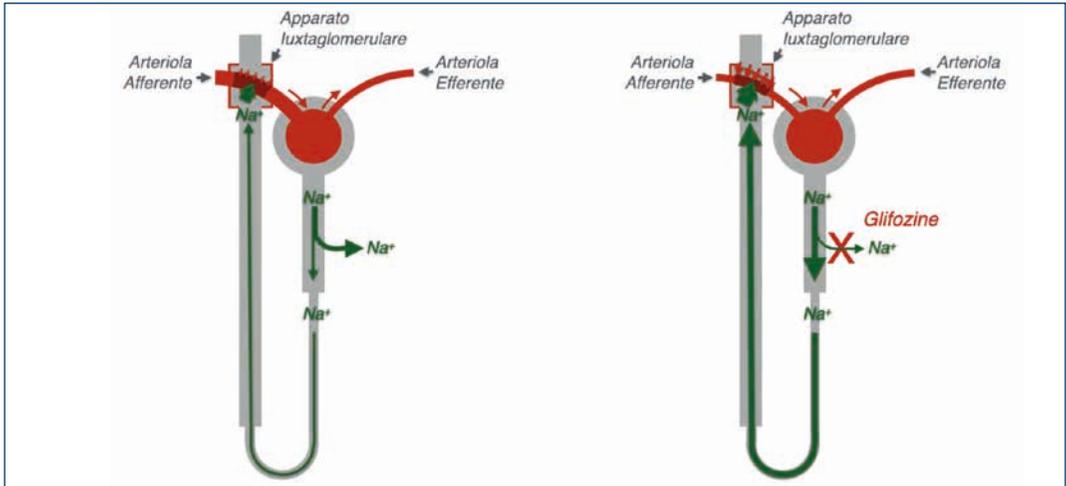
Anche nel DECLARE-TIMI <sup>6,7</sup> (Fig. 6) è stata effet-

tuata un'analisi per sottogruppi che ha evidenziato una riduzione significativa dei decessi per cause CV nei pazienti con frazione di eiezione ridotta e una simile efficacia per quanto riguarda i ricoveri per scompenso nei pazienti con o senza riduzione della frazione di eiezione in condizioni basali.

Analoghi risultati sono stati ottenuti dagli studi CANVAS <sup>8,9</sup> e VERTIS-CV <sup>12</sup> che hanno documentato l'efficacia rispettivamente del canagliflozin e dell'ertugliflozin nel ridurre le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco.

## Meccanismi

Le glicofine, riducendo il riassorbimento di sodio da parte del tubulo renale, determinano un effetto diuretico con un meccanismo osmotico differente da quello dei diuretici comunemente utilizzati. Tale azione provocherebbe un maggior riassorbimento dei fluidi a livello interstiziale rispetto ai vasi, determinando così una riduzione della congestione senza compromettere la perfusione degli organi <sup>13</sup>. Sono inoltre stati ipotizzati molti altri possibili mec-



**FIGURA 7.**

Azione delle glifozine sul rene. Il ridotto riassorbimento tubolare di sodio, oltre che di glucosio, fa sì che una maggiore concentrazione di sodio a livello dell'apparato iuxtaglomerulare determini una costrizione dell'arteriola afferente riducendo così l'iperafflusso, l'iperfiltrazione glomerulare, la proteinuria e, in ultima analisi, la glomerulosclerosi.

canismi, tuttora in fase di studio, quali: aumento dell'ematokrito, riduzione dell'insulino-resistenza e del peso corporeo, riduzione dello stress-ossidativo a livello endoteliale.

Maggiormente definito è il meccanismo d'azione a livello renale (Fig. 7). L'inibizione del riassorbimento tubolare di sodio, oltre che di glucosio, determina un'aumentata concentrazione di sodio a livello dell'apparato iuxtaglomerulare e, conseguentemente, una costrizione dell'arteriola afferente. In questo modo si riducono l'iperafflusso, l'iperfiltrazione e la proteinuria, fattori che caratterizzano la fisiopatologia del danno renale nel paziente diabetico. Tale meccanismo risulta sinergico con quello dei farmaci (ACE-inibitori e sartani) che inibiscono il sistema renina-angiotensina provocando una dilatazione dell'arteriola efferente. La riduzione della pressione di filtrazione glomerulare, che consegue alla costrizione dell'arteriola afferente e alla dilatazione dell'arteriola efferente, determina inizialmente una riduzione del filtrato glomerulare che tuttavia successivamente tende a stabilizzarsi, evitando il progressivo declino che caratterizza la storia naturale del danno renale nel paziente diabetico.

## Implicazioni per la pratica clinica

Alla luce delle attuali conoscenze, le glifozine sembrano essere dotate di un importante effetto car-

dio-protettivo nel paziente diabetico, soprattutto nei confronti dello scompenso cardiaco. Per questa ragione, le recenti LLGG italiane (Fig. 4) le considerano, insieme agli incretinomimetici, farmaci di secondo livello da utilizzare subito dopo la metformina e prima delle altre classi di farmaci. In presenza di malattia CV divengono farmaci di prima scelta e in presenza di scompenso scelta obbligata fin dal primo approccio alla terapia farmacologica.

Questa classe di farmaci è soggetta a limitazioni prescrittive da parte dell'agenzia regolatoria (Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA). I MMG possono prescrivere (Nota 100 AIFA) le glifozine in associazione a metformina (anche eventualmente insieme a pioglitazone, acarbose, insulina. In caso fosse necessaria un'associazione tra SGLT2i con GLP1-RA o DPP4i è necessario il piano terapeutico dello specialista). Resta comunque di grande importanza il ruolo che il MMG può svolgere nell'identificare i pazienti che potrebbero trarre beneficio dall'utilizzo di questa classe di farmaci e nel sorvegliarne nel tempo l'efficacia e la tollerabilità.

## Bibliografia

- 1 Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Asso-

- ciation for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2020;63:221-228.
- <sup>2</sup> American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl 1):S111-S124.
  - <sup>3</sup> Società Italiana di Diabetologia e Associazione dei Medici Diabetologi. La terapia del diabete mellito di tipo 2 (accessed on 14 December 2021). Available online: [https://www.siditalia.it/pdf/LG\\_379\\_diabete\\_2\\_sid\\_amd.pdf](https://www.siditalia.it/pdf/LG_379_diabete_2_sid_amd.pdf)
  - <sup>4</sup> Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128.
  - <sup>5</sup> Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al.; EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup> trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup> trial. *Eur Heart J* 2016;37:1526-34.
  - <sup>6</sup> Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al.; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-357.
  - <sup>7</sup> Kato ET, Silverman mg, Mosenzon O, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2019;139:2528-2536.
  - <sup>8</sup> Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type. *N Engl J Med* 2019;380:2295-2306.
  - <sup>9</sup> Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, et al. Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus: results from the CANVAS Program. *Circulation* 2018;138:458-468.
  - <sup>10</sup> Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-657.
  - <sup>11</sup> Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-1446.
  - <sup>12</sup> Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al.; VER-TIS CV Investigators. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:1425-1435.
  - <sup>13</sup> Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, et al. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:479-487.

## Capitolo 4

# Posizione dei SGLT2 inibitori nelle linee guida italiane e internazionali: i consigli pratici d'uso per il medico di medicina generale

Giorgio Sesti

Gli SGLT2i (denominati anche gliflozine) bloccano il riassorbimento del glucosio dal filtrato nei tubuli renali, lasciando che il glucosio filtrato venga eliminato con le urine insieme al sodio e determinando così una riduzione della glicemia, del peso e della pressione arteriosa. Gli studi clinici randomizzati registrativi hanno evidenziato un favorevole profilo di efficacia e sicurezza di SGLT2i nei pazienti con DM2.

Gli SGLT2i hanno, infatti, dimostrato un'elevata efficacia nella riduzione della HbA<sub>1c</sub> associata a riduzione del peso corporeo, della pressione arteriosa e a basso rischio di ipoglicemia a meno che non siano utilizzati in combinazione con sulfoniluree o insulina. Inoltre, gli studi clinici randomizzati di outcome CV e le successive meta-analisi hanno consistentemente dimostrato che gli SGLT2i riducono gli eventi CV maggiori e la mortalità per tutte le cause in misura comparabile nei pazienti con DM2 e malattia CV accertata (Tab. IV) <sup>1-3</sup>.

Il trattamento con SGLT2i ha anche dimostrato effetti favorevoli sul rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (Tab. IV) e benefici sugli outcome renali che includevano varie combinazioni di peggioramento del filtrato glomerulare (eGFR) o dei livelli di creatinina, malattia renale allo stadio terminale con o senza requisito di terapia sostitutiva renale o trapianto, morte renale, o morte per malattia CV in pazienti con malattia CV accertata, fattori di rischio multipli per malattie CV aterosclerotiche o malattia renale diabetica (Tab. IV).

I risultati degli studi con dapagliflozin ed empagliflozin in pazienti con insufficienza cardiaca associata o meno a diabete e con dapagliflozin in pazienti con insufficienza renale cronica supportano ulteriormente l'utilizzo degli SGLT2i in queste condizioni patologiche indipendentemente dalla presenza di diabete (Tab. V). Lo studio DAPA-HF (*Dapagliflozin and Prevention of Adverse Out-*

*comes in Heart Failure*) ha valutato gli effetti di dapagliflozin rispetto al placebo in aggiunta alla terapia medica ottimale sulla morbilità e mortalità nei pazienti con insufficienza cardiaca a frazione di eiezione ridotta (HFrEF) <sup>4</sup>. La terapia con dapagliflozin ha determinato una riduzione del 26% dell'endpoint primario costituito da un peggioramento dell'insufficienza cardiaca composito (ricovero in ospedale o una visita urgente con conseguente terapia endovenosa per l'insufficienza cardiaca) o morte CV.

Inoltre, il trattamento con dapagliflozin ha ridotto la mortalità per tutte le cause. I benefici in termini di sopravvivenza sono stati osservati nella stessa misura nei pazienti con HFrEF con e senza diabete e nell'intero spettro dei valori di HbA<sub>1c</sub> <sup>4</sup>. Successivamente, lo studio EMPEROR-Reduced (*Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction*) ha mostrato che il trattamento con empagliflozin era associato con una riduzione del 25% dell'endpoint primario composito di morte CV o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca in pazienti affetti da HFrEF con e senza diabete <sup>5</sup>. Il trattamento con empagliflozin non induceva una significativa riduzione della mortalità CV e di quella per tutte le cause (Tab. V). Lo studio EMPEROR-Preserved (*Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*), condotto in pazienti con insufficienza cardiaca a frazione di eiezione preservata (HFpEF), ha dimostrato che il trattamento con empagliflozin era associato con una riduzione del 21% dell'endpoint primario composito di morte CV o ospedalizzazione per HF in pazienti con e senza diabete <sup>6</sup>. Il trattamento con empagliflozin non induceva una significativa riduzione della mortalità CV e di quella per tutte le cause (Tab. V). Infine, lo studio DAPA-CKD (*Dapagliflozin and*

Tabella IV. Effetti della terapia con inibitori di SGLT2 sul rischio CV.

	EMPA-REG OUTCOME (n = 7,020)	CANVAS Program (n = 10,142)	DECLARE-TIMI 58 (n = 10,142)	CREDENCE (n = 4,401)	VERTIS CV (n = 8,246)
	Empagliflozin vs placebo	Canagliflozin vs placebo	Dapagliflozin vs placebo	Canagliflozin vs placebo	Ertugliflozin vs placebo
Precedenti eventi CV (%)	100	65,6	40,6	50,4	100
Storia di insufficienza cardiaca	10,1	14,4	10,0	14,8	23,1
Follow-up (anni)	3,1	2,4	4,2	2,62	3,5
Endpoint primario	Mortalità CV, infarto del miocardio non fatale o stroke non fatale	Mortalità CV, infarto del miocardio non fatale o stroke non fatale	Mortalità CV, infarto del miocardio non fatale o stroke non fatale e morte CV + ospedalizzazione per scompenso cardiaco	Insufficienza renale terminale, raddoppio di creatinina, o morte per causa renale o causa CV	Mortalità CV, infarto del miocardio non fatale o stroke non fatale
HR per l'endpoint primario	0,86 (0,74, 0,99)	0,86 (0,75, 0,97)	0,93 (0,84, 1,03)	0,80 * (0,67, 0,95)	0,97 (0,85, 1,11)
HR per mortalità per tutte le cause	0,68 (0,57, 0,82)	0,87 (0,74, 1,01)	0,93 (0,82, 1,04)	0,83 (0,68, 1,02)	0,93 (0,80, 1,08)
HR per ospedalizzazione per insufficienza cardiaca	0,65 (0,50, 0,85)	0,67 (0,52, 0,87)	0,73 (0,61, 0,88)	0,61 (0,47, 0,80)	0,70 (0,54, 0,90)
HR per endpoint renale	0,54 (0,40-0,75)	0,60 (0,47-0,77)	0,53 (0,43-0,66)	0,66 (0,53-0,81)	0,81 (0,64-1,03)

\* Endpoint secondario: mortalità CV, infarto del miocardio non fatale o stroke non fatale. HR: Hazard Ratio; CV: cardiovascolare.

*Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease*) ha mostrato che il trattamento con dapagliflozin condotto in soggetti con un filtrato glomerulare stimato compreso tra 25 e 75 ml per minuto per 1,73 m<sup>2</sup> era associato con una riduzione del 39% dell'endpoint primario composto di declino di almeno il 50% del filtrato glomerulare, malattia renale allo stadio terminale o morte per cause renali o CV <sup>7</sup>. I benefici sull'endpoint primario sono stati osservati nella stessa misura nei pazienti con e senza diabete e, inoltre, il trattamento con dapagliflozin ha ridotto la mortalità per tutte le cause (Tab. V).

Sulla base dei risultati dei trial di outcome CV, l'*American Diabetes Association* (ADA) e l'*European Association for the Study of Diabetes* (EASD) hanno redatto delle raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con DM2 <sup>8</sup>. Secondo queste raccomandazioni successivamente incorporate negli "Standard of Medical Care in Diabetes" dell'ADA, i soggetti con DM2 e malattia CV accertata o con

indicatori di alto rischio CV incluso età ≥ 55 anni con stenosi > 50% delle arterie coronariche, carotidee o degli arti inferiori o con ipertrofia ventricolare sinistra, dovrebbero essere trattati con un SGLT2i o un GLP1-RA con dimostrati benefici CV indipendentemente dai livelli di HbA<sub>1c</sub> e del trattamento con metformina. I pazienti con DM2 e insufficienza cardiaca o insufficienza renale cronica dovrebbero essere trattati con un SGLT2i con dimostrati benefici CV indipendentemente dai livelli di HbA<sub>1c</sub> e del trattamento con metformina. Gli SGLT2i sono anche raccomandati nei soggetti con DM2 in sovrappeso/obesi trattati con metformina che non raggiungono il target di HbA<sub>1c</sub> individualizzato <sup>8</sup>.

Le LLGG della Società Europea di Cardiologia (*2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD*) raccomandano il trattamento con SGLT2i in monoterapia nei soggetti con DM2 non ancora in trattamento farmacologico o in ag-

**Tabella V. Effetti della terapia con inibitori di SGLT2 sul rischio CV in soggetti con o senza diabete.**

	DAPA-HF (n = 4,744)	EMPEROR-Reduced (n = 3,730)	EMPEROR-Preserved (n = 5,988)	DAPA-CKD (n = 4,304)
	Dapagliflozin vs placebo	Empagliflozin vs placebo	Empagliflozin vs placebo	Dapagliflozin vs placebo
Follow-up	18,2 mesi	16 mesi	26,2 mesi	28,8 mesi
Endpoint primario	Ricovero in ospedale o una visita urgente con conseguente terapia endovenosa per l'insufficienza cardiaca o morte CV	Morte CV o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca	Morte CV o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca	Declino di almeno il 50% del filtrato glomerulare, malattia renale allo stadio terminale o morte per cause renali o CV
HR per l'endpoint primario	0,74 (0,65, 0,85)	0,75 (0,65, 0,86)	0,79 (0,69, 0,90)	0,61 (0,51, 0,72)
HR per mortalità per tutte le cause	0,83 (0,71, 0,97)	0,92 (0,77, 1,10)	1,00 (0,87, 1,15)	0,69 (0,53, 0,88)
HR per ospedalizzazione per insufficienza cardiaca	0,70 (0,59, 0,83)	0,69 (0,59, 0,81)	0,71 (0,60, 0,83)	0,71* (0,55, 0,92)

\* Endpoint secondario: mortalità CV o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. HR: Hazard Ratio; CV: cardiovascolare.

giunta a metformina nei casi di pazienti con malattia CV accertata o in quelli a rischio alto o molto alto definito sulla base della presenza di danno d'organo (proteinuria, eGFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, ipertrofia ventricolare sinistra o retinopatia) o di almeno tre fattori di RCV (età, ipertensione, dislipidemia, fumo di tabacco, obesità) <sup>9</sup>.

Le LLGG della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) raccomandano "l'uso di metformina come farmaco di prima scelta per il trattamento a lungo termine in pazienti con DM2 senza pregressi eventi CV: SGLT2i sono raccomandati come farmaci di seconda scelta".

Pioglitazone, Inibitori della dipeptidil-peptidasi IV (DPP4i), acarbosio e insulina dovrebbero essere considerati farmaci di terza scelta". Inoltre, la SID e la AMD raccomandano "l'uso di metformina, SGLT2i e GLP-1-RA come farmaci di prima scelta per il trattamento a lungo termine in pazienti con DM2 con pregressi eventi CV e senza scompenso cardiaco. Pioglitazone, DPP4i, acarbosio e insulina dovrebbero essere considerati farmaci di seconda scelta. Si raccomanda l'uso di SGLT2i come farmaci di prima scelta per il trattamento a lungo termine di pazienti con DM2 con scompenso cardiaco" <sup>10</sup>.

Il principale effetto indesiderato osservato con gli SGLT2i è l'infezione genitale, generalmente di lieve entità, più frequente nel sesso femminile e nei

soggetti con storia di pregresse infezioni genitali. Gli SGLT2i hanno un effetto diuretico e potrebbero determinare fenomeni di deplezione di volume nei pazienti molto anziani.

Sono stati segnalati rari casi di chetoacidosi in associazione con l'uso di SGLT2i in particolare nei soggetti con concomitante trattamento di insulina al momento dell'evento nei quali le dosi di insulina venivano ridotte. I pazienti che possono essere a più alto rischio di chetoacidosi includono anche i soggetti con ridotta assunzione di cibo o severa disidratazione e quelli con un aumentato fabbisogno insulinico a causa di una patologia acuta, intervento chirurgico o abuso di alcool. Nei pazienti ricoverati in ospedale per procedure chirurgiche maggiori o malattie gravi in fase acuta il trattamento con SGLT2i deve essere interrotto.

### Bibliografia

- Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019;139:2022-2031.
- Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31-39.

- <sup>3</sup> 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;6:148-158.
- <sup>4</sup> McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
- <sup>5</sup> Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-1424.
- <sup>6</sup> Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451-1461.
- <sup>7</sup> Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-1446.
- <sup>8</sup> American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2021 *Diabetes Care* 2021;44(Suppl 1):S125-S150.
- <sup>9</sup> Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255-323.
- <sup>10</sup> Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD). La terapia del diabete mellito di tipo 2. [www.siditalia.it](http://www.siditalia.it)

# Capitolo 5

## SGLT2 inibitori: principi attivi disponibili e loro differenze di efficacia sui vari outcome, modalità di somministrazione

### Sicurezza, precauzioni e consigli d'uso per il medico di medicina generale

Gerardo Medea, Cristiano Crisafulli

Le molecole attualmente disponibili in Italia sono: canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin ed ertugliflozin.

Canagliflozin è stato il primo SGLT2i approvato dalla FDA, accettato nel marzo 2013. Dapagliflozin ed empagliflozin sono stati accettati nel 2014. Ertugliflozin è l'ultimo accettato nel 2018 (Tab. VI). Sono già in commercio, inoltre, combinazioni fisse di questi 4 farmaci con la metformina 850 o 1000 mg e di 2 SGLT2i con alcuni DPP4i (Tab. VII). Sono, infine, in fase di immissione in commercio anche triplici combinazioni di dapagliflozin + saxagliptin + metformina.

#### SGLT2i: differenze intraclassa per i diversi outcome derivati dai Cardiovascular Outcome Trial (CVOTs)

Gli SGLT2i rappresentano una classe di farmaci innovativa per il loro meccanismo di azione insulino-indipendente. Recentemente in una review a firma De Fronzo <sup>1</sup> sono stati differenziati dai precedenti farmaci ipoglicemizzanti, *Glucose Lowering Agents* e denominati *Disease/Diabetes Modifying*

*Drugs*, cioè considerati farmaci che agiscono in maniera importante non soltanto sulla riduzione della glicemia e della glicata ma anche sui fattori di RCV. Tutte le molecole ovviamente hanno effetti assimilabili di classe ed effetti personali rispetto alle altre molecole della stessa classe. È stato dimostrato un effetto di classe per quanto riguarda:

- l'efficacia sulla riduzione della HbA<sub>1c</sub> (che è dose-correlata) compresa tra 0,6-1,2%, che si è mantenuta anche negli studi protratti fino alla settimana 104;
- l'efficacia nel ridurre il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco [riduzione del rischio relativo (RR) dal 27 al 35%];
- riduzione della proteinuria e del danno renale (endpoint compositi variabili tra: declino della funzionalità renale, necessità di dialisi, morte x causa renale) dal 47 al 34% <sup>2-6</sup>.

Nella Tabella VIII sono riportati i principali benefi-

**Tabella VI. SGLT1i: principi attivi utilizzabili in terapia.**

Principio attivo	Dosaggi disponibili
Canagliflozin	100-300 mg
Dapagliflozin	5-10 mg
Empagliflozin	10-25 mg
Ertugliflozin	-15 mg

**Tabella VII. Combinazioni fisse di SGLT2i con metformina utilizzabili in terapia.**

Principio Attivo	Dosaggi disponibili
Canagliflozin + metformina	50/850 mg - 50/1.000 mg 150/850 mg - 150/1.000 mg
Dapagliflozin + metformina	5/850 mg - 5/1.000 mg
Empagliflozin + metformina	10/850 mg - 10/1.000 mg 25/850 mg - 25/1.000 mg
Ertugliflozin + metformina	2,5/1000 - 7,5/1.000
Ertugliflozin + sitagliptin	5/100 mg - 15/100 mg
Linagliptin + empagliflozin	10/5 mg - 25/5 mg
Saxagliptin + dapagliflozin	5/10 mg

**Tabella VIII. Benefici sugli outcome cardiorenali degli SGLT2i nei CVOT in DM2 (da <sup>6</sup> mod.).**

Outcome	CANVAS (canagliflozin)	DECLARE (dapagliflozin)	EMPA-REG (empagliflozin)	VERTIS-CV (ertugliflozin)
Pazienti con malattia CV accertata	65,6 %	40,6 %	100%	100%
MACE prevenzione primaria	Neutrale	Neutrale	-	-
MACE prevenzione secondaria	Riduzione	Neutrale	Riduzione	Neutrale
Scompenso cardiaco prevenzione primaria	Riduzione	Riduzione	-	-
Scompenso cardiaco prevenzione secondaria	Riduzione	Riduzione	Riduzione	Riduzione
Nefropatia diabetica prevenzione primaria	Riduzione	Riduzione	-	-
Nefropatia diabetica prevenzione secondaria	Riduzione	Riduzione	Riduzione	Neutrale

In questi studi CVOTs vengono evidenziate le caratteristiche di prevenzione primaria e secondaria sugli outcome cardio-nefro-vascolari. Per quanto riguarda la prevenzione primaria e secondaria sui MACE, le popolazioni di riferimento non sono omogenee quindi il risultato sul MACE potrebbe essere influenzato dalla composizione della popolazione.

ci su outcome cardio-renali dei 4 principi attivi nel DM2.

Il position paper ANMCO <sup>7</sup> sulla base dei dati oggi disponibili raccomanda canagliflozin e dapagliflozin per la prevenzione dei ricoveri per insufficienza cardiaca in soggetti diabetici tipo 2 con grave malattia renale cronica. Dapagliflozin ha dimostrato uguale sicurezza ed efficacia anche nei soggetti non diabetici portatori di severa insufficienza renale cronica. Raccomanda inoltre dapagliflozin ed empagliflozin per ridurre il rischio combinato di insufficienza cardiaca e di morte CV in soggetti diabetici e non diabetici portatori di insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta.

## Effetti benefici extraglicemici degli SGLT2i

Uno fra i più importanti è la perdita di peso (effetto di classe) <sup>8</sup>. Essa è legata alla glicosuria e la conseguente diuresi osmotica. Infatti, l'assunzione giornaliera di SGLT2i determina l'eliminazione di 70-100 g/die di glucosio e poiché ogni grammo di glucosio corrisponde a 3,74 kcal, 100 g di glucosio persi corrispondono 370 kcal risparmiate ogni giorno. È anche evidente che l'associazione con farmaci a loro volta già in grado di determinare un calo ponderale (ad es. GLP1-RA) ha un favorevole effetto additivo, mentre l'associazione a trattamenti che inducono incremento ponderale (insulina, sulfaniluree nel caso queste ultime fossero ancora

in presenti in terapia) possa avere un favorevole effetto "tampona".

La proteina responsabile del trasporto del glucosio co-trasporta anche sodio che perciò in caso di trattamento con SGLT2i viene eliminato insieme al glucosio. Ciò determina (insieme al calo ponderale) una riduzione dei valori della pressione arteriosa (in misura maggiore nei pazienti con valori pressori di partenza più alti) <sup>9-14</sup>.

Gli SGLT2i hanno infine effetti significativi sull'eliminazione renale dell'acido urico, riducendone i livelli plasmatici e contribuendo ulteriormente in tal modo agli effetti protettivi renali del farmaco. L'effetto osmotico del glucosio provoca un incremento del flusso dell'urina che rende meno probabile la comparsa di nuclei per la formazione di calcoli renali; gli studi clinici al momento disponibili non hanno infatti evidenziato alcun aumento della calcolosi renale.

Solo il dapagliflozin ha anche l'indicazione per il trattamento della malattia renale cronica. Lo studio DAPA-CKD <sup>10</sup> ha dimostrato che dapagliflozin ha ridotto il rischio dell'endpoint renale composito, di morte per cause CV o ospedalizzazione per scompenso cardiaco e di morte per qualsiasi causa in 4.304 soggetti con malattia renale cronica (CKD) [UACR 200-5000 (mediana 949) mg/g-eGFR 25-75 (media 43) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>], con e senza diabete. In aggiunta alla terapia standard con un ACE-inibitore o ARB, ha ridotto rispetto al placebo del 39% il rischio relativo di peggioramento della

funzione renale, l'insorgenza di malattia renale allo stadio terminale (ESKD) o il rischio di morte CV e renale (endpoint composito primario) in pazienti affetti da malattia renale cronica di stadio 2-4, con elevata escrezione urinaria di albumina. Dapagliflozin ha anche mostrato una riduzione significativa rispetto al placebo del 31% del rischio relativo di morte da tutte le cause. L'efficacia sugli outcome renali nel DM2 e nei non diabetici probabilmente vede in alcuni meccanismi comuni la spiegazione dell'efficacia del dapagliflozin: modificazioni emodinamiche con riduzione della pressione intraglomerulare, controllo dello stress ossidativo e dell'infiammazione, effetto protettivo sul nefrone con riduzione dei processi apoptotici e conseguenti processi di fibrosi<sup>10</sup>.

## Consigli d'uso dei SGLT2i per il MMG

Secondo le LLGG italiane (Fig. 4, p. 14), la sequenza raccomandata dei farmaci ipoglicemizzanti nel DM2 si può così riassumere:

- in assenza di eventi CV pregressi e di scompenso cardiaco:
  - 1° step: metformina;
  - 2° step: se HbA<sub>1c</sub> non a target GLP1-RA o SGLT2i;
  - 3° step: DPP4i o acarbiosio o pioglitazone o insulina;
- se ci sono eventi CV pregressi:
  - 1° step: metformina o SGLT2i o GLP1-RA (le ultime due classi sono utilizzabili in monoterapia se intolleranza o controindicazioni all'uso della metformina o come 2°-3° step terapeutico in associazione alla metformina);
- se c'è scompenso cardiaco:
  - 1° step: SGLT2i;
  - 2° step: metformina o GLP1-RA;
  - 3° step: DPP4i o acarbiosio o insulina (il pioglitazone è controindicato).

Per completezza ricordiamo che gli Standard di cura ADA 2021 (Fig. 8) raccomandano dopo la metformina in caso di alto RCV (stenosi > 50% delle arterie coronariche, carotidee o degli arti inferiori o con ipertrofia ventricolare sinistra) o presenza di danno renale o di scompenso cardiaco l'uso di SGLT2i o GLP1-RA indipendentemente dai valori di HbA<sub>1c</sub>. In assenza di queste condizioni di RCV gli standard ADA 2021 raccomandano

(se HbA<sub>1c</sub> non a target) farmaci a basso rischio di ipoglicemia (DPP4i, GLP1, SGLT2i o pioglitazone) o quelli che minimizzano o hanno effetti positivi sul peso corporeo (GLP1-RA + SGLT2i) in base alle priorità stabilite per paziente. L'uso delle sulfaniluree al 2° step (che non è mai raccomandato dalle LLGG italiane) è limitato all'ipotesi in cui si vogliono minimizzare i costi.

Gli standard ADA 2021, raccomandano inoltre di usare preferenzialmente per i SGLT2i e GLP1-RA le molecole che hanno dimostrato di avere le migliori evidenze circa l'obiettivo terapeutico da raggiungere:

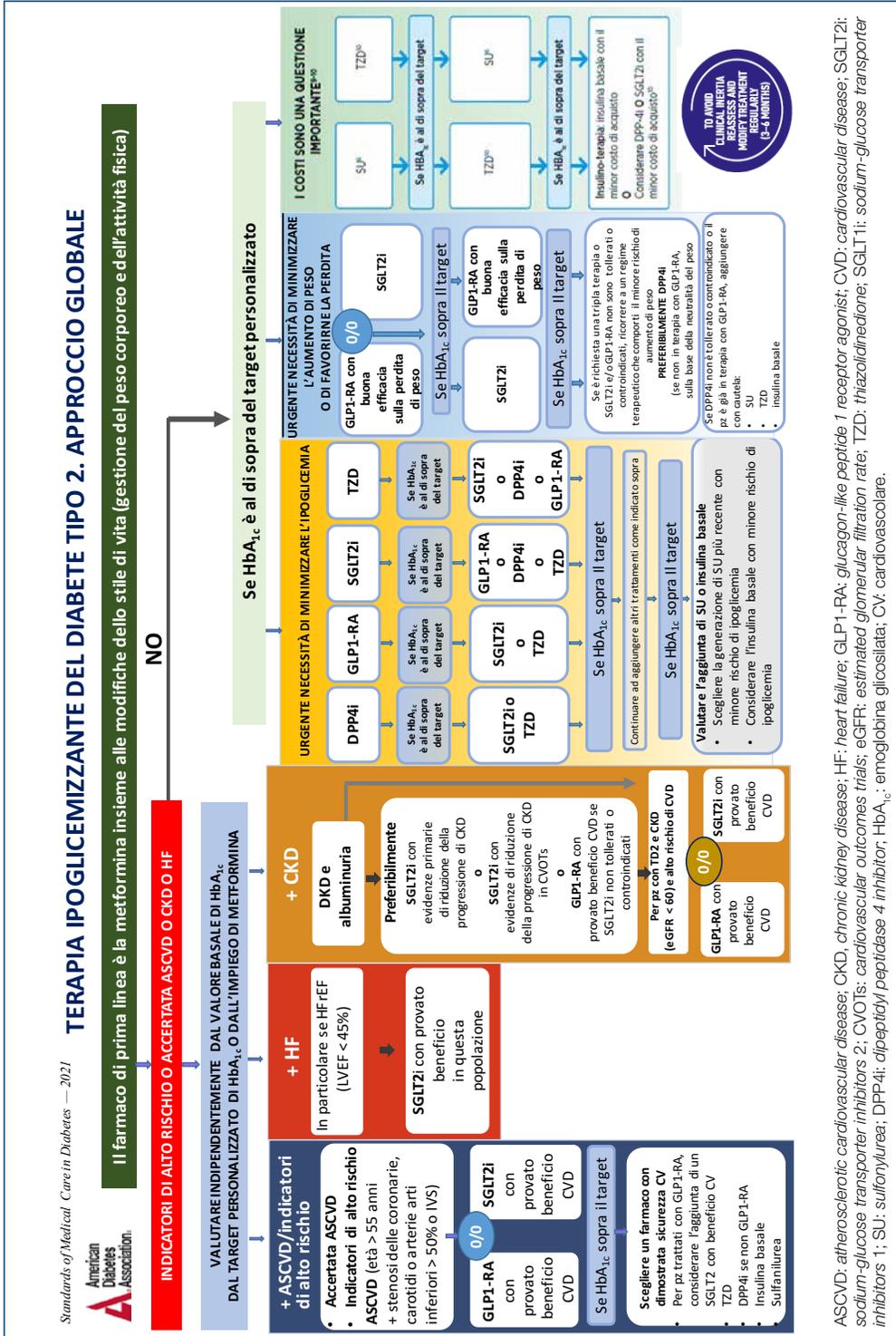
- dapagliflozin ed empagliflozin per lo scompenso cardiaco;
- canagliflozin, dapagliflozin ed empagliflozin per ridurre il rischio di scompenso e di progressione di danno renale;
- empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, liraglutide e semaglutide in caso di patologia cardiovascolare accertata o indicatori di alto rischio di ASCVD;
- liraglutide o semaglutide e per massimizzare il calo di peso<sup>12</sup>.

Gli SGLT2i tuttavia, insieme a GLP1-RA e DPP4i, sono soggetti alle regole di rimborsabilità SSN previste dalla Nota 100 AIFA di recente pubblicazione (<https://www.aifa.gov.it/nota-100>) (Fig. 9).

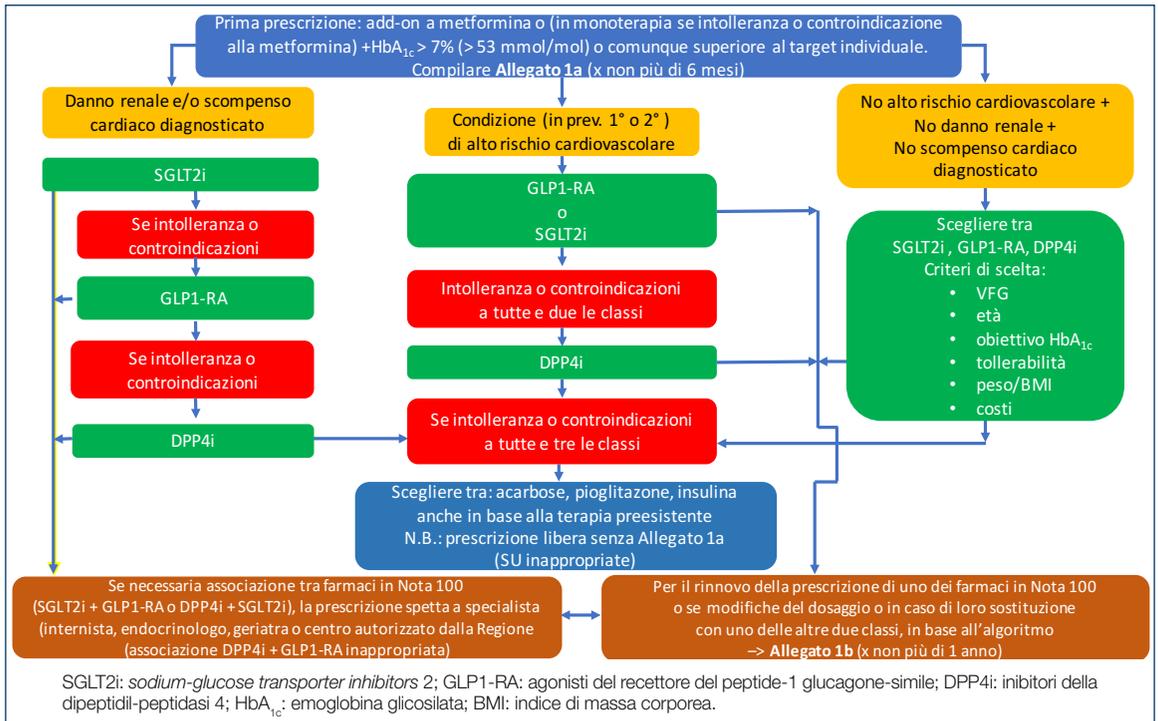
I MMG possono prescrivere gli SGLT2i, previa compilazione di una scheda con il piano di cura, solo se il paziente è già in terapia con metformina al massimo dosaggio possibile/tollerato (in monoterapia in caso di controindicazioni o intolleranza alla stessa) e, in prima prescrizione, se non è stato raggiunto il target terapeutico dell'HbA<sub>1c</sub> stabilito per lo specifico paziente. La presenza o meno di altri farmaci ipoglicemizzanti (pioglitazone, acarbose, sulfaniluree e repaglinide, sapendo che queste due ultime molecole non sono più raccomandate dalle citate LLGG italiane) non condiziona l'eventuale prescrizione di SGLT2i. Nel caso in cui tuttavia si considerasse necessaria la prescrizione di SGLT2i assieme a un GLP1-RA o un DPP4i, è necessario il piano di cura redatto dallo specialista.

Per quanto riguarda il target dell'emoglobina glicata si ricorda che gli scenari più frequenti sono:

1. obiettivo tra 48 mmol/mol (6,5%) e 53 mmol/mol (7,0%): è la situazione più frequente nei pazienti trattati con farmaci non associati a rischio di ipoglicemia;



**FIGURA 8.** Standard ADA 2021 per la terapia del DM2 (da <sup>12</sup> modificata e tradotta).



**FIGURA 9.**  
Flow-chart gestione Nota 100 AIFA per SGLT1i, GLP1-RA, DPP4i.

- obiettivo < 48 mmol/mol (< 6,5%): può essere considerato in casi selezionati sulla base del giudizio clinico (in genere soggetti giovani < 50 anni senza gravi complicanze o comorbidità) purché tale livello sia ottenibile con farmaci che comportino un basso rischio di ipoglicemia;
- obiettivo intorno a 58 mmol/mol (7,5%) in soggetti fragili o con bassa aspettativa di vita, soprattutto se in terapia con farmaci associati a rischio di ipoglicemia.

L'AIFA raccomanda la prescrizione preferenziale di SGLT2i nelle seguenti tre situazioni:

- presenza di un danno renale** (1<sup>a</sup> scelta) (VFG < 60 mL/min e/o presenza di albuminuria micro e macro), considerando che:
  - il modo più appropriato per calcolare il filtrato glomerulare è mediante la formula CKD-EPI (il cui algoritmo è presente in molte cartelle cliniche in Medicina Generale);
  - il modo più appropriato per misurare la micro- o macroalbuminuria è mediante il rapporto albuminuria/creatinuria su urine

spot del mattino, anche da ripetere per confermare il dato. Il rapporto viene già calcolato automaticamente da molti laboratori oppure può essere ottenuto con appositi calcolatori facilmente reperibili su internet (vedi Tab. III per valori normali e patologici);

- presenza di uno scompenso cardiaco** (1<sup>a</sup> scelta) in qualsiasi classe NYHA;
- presenza di una condizione di alto RCV** (1<sup>a</sup> scelta insieme a GLP1-RA), definita da una di queste due condizioni:
  - pregresso evento CV acuto/malattia CV (cardiopatía ischemica, pregresso IMA, bypass aortocoronarico, angioplastica, procedura di rivascularizzazione coronarica; pregresso ictus o TIA, rivascularizzazione carotidea; arteriopatia periferica sintomatica) oppure
  - RCV elevato a sua volta definita dalla presenza di (ne basta una):
    - danno vascolare aterosclerotico do-

**Tabella IX. Indicazioni d'uso, prescrivibilità SSN e disposizioni prescrittive AIFA delle 4 gliflozine attualmente in commercio in Italia.**

	Canagliflozin	Dapagliflozin	Empagliflozin	Ertugliflozin
Indicazioni da RCP	DM2 (100-300 mg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>DM2 (5-10 mg)</li> <li>Insufficienza cardiaca con FE ≤ 40%</li> <li>Malattia renale cronica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>DM2 (10-25 mg)</li> <li>Insufficienza cardiaca con FE ≤ 40% con e senza DM2</li> </ul>	DM2 (5-15 mg)
Prescrivibilità SSN	DM2 (100-300 mg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>DM2 (5-10 mg)</li> <li>Insufficienza cardiaca con FE ≤ 40% con e senza DM2</li> <li>Malattia renale cronica con DM2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>DM2 (10-25 mg)</li> <li>Insufficienza cardiaca con FE ≤ 40% con DM2</li> </ul>	DM2
Indicazioni AIFA	DM2 con Nota 100 (se associazione con DPP4i o GLP1-RA: prescrizione specialistica)	<ul style="list-style-type: none"> <li>DM2 con Nota 100 (se associazione con DPP4i o GLP1-RA: prescrizione specialistica)</li> <li>Insufficienza cardiaca con FE ≤ 40% con PT specialista</li> </ul>	DM2 con Nota 100 (se associazione con DPP4i o GLP1-RA: prescrizione specialistica)	DM2 con Nota 100 (se associazione con DPP4i o GLP1-RA: prescrizione specialistica)

DM2: diabete mellito tipo 2; SSN: Servizio Sanitario Nazionale; FE: frazione di eiezione; PT: piano terapeutico; DPP4i: inibitori della dipeptidil-peptidasi 4; GLP1-RA: agonisti del recettore del peptide-1 glucagone-simile.

cumentato (ad es. malattia coronarica multivasale o stenosi carotidea > 50%);

- un danno in un organo target ad esempio ipertrofia ventricolare sinistra, retinopatia o nefropatia;
- almeno tre fattori di rischio CV (fra età > 50 anni, ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità, fumo di sigaretta).

In assenza di queste condizioni si può scegliere tra una delle tre classi (SGLT2i, GLP1-RA, DPP4i) secondo diversi criteri tra i quali:

- l'età del paziente;
- gli effetti di questi farmaci sul peso e il BMI: se si vuole contrastare l' aumento del peso (anche favorito da altri ipoglicemizzanti come l'insulina) o favorire un calo del peso corporeo, considerare in primis i GLP1-RA e i SGLT2i. I DPP4i hanno un effetto neutro sul peso corporeo;
- l'entità del calo dell'HbA<sub>1c</sub> che si vuole ottenere in base alla potenza delle singole classi che si può così riassumere <sup>13</sup>:
  - GLP1-RA: 0,5-1,5%;
  - SGLT2i: 0,4-0,8%;
  - DPP4i: 0,5-0,6%.

Altre informazioni/raccomandazioni circa l'uso dei SGLT2i:

- modalità di assunzione: per via orale 1 volta/die in qualsiasi momento della giornata e indipendentemente dai pasti (per canagliflozin

ed ertugliflozin meglio al mattino). A causa del loro meccanismo d'azione nei pazienti in trattamento con SGLT2i sarà sempre presente glicosuria;

- controindicazioni:
  - pur essendo presenti in letteratura studi sull'utilizzo di inibitori del SGLT2 nei soggetti con diabete tipo 1 e un'iniziale indicazione terapeutica per l'utilizzo del dapagliflozin in questi soggetti poi revocata, il dapagliflozin non deve essere utilizzato per il trattamento in pazienti con diabete tipo 1;
  - non esistono dati relativi all'uso di inibitori del SGLT2 in donne in gravidanza e in allattamento, di conseguenza, il loro uso non è raccomandato;
- rimborsabilità SSN: due molecole, il dapagliflozin e l'empagliflozin hanno ottenuto l'indicazione per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica sintomatica con frazione di eiezione ridotta, indipendentemente dalla concomitante presenza di diabete o meno. Il solo dapagliflozin ha anche l'indicazione negli adulti per il trattamento della malattia renale cronica (con o senza diabete). Tuttavia a oggi è consentita solo la prescrivibilità di dapagliflozin a carico del SSN da parte di alcuni specialisti (cardiologi, endocrinologi, internisti e ge-

**Tabella X. SGLT2i e funzionalità renale. Raccomandazioni relative all'aggiustamento della dose nell'insufficienza renale.**

eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) o CrCl (ml/mn)	Canagliflozin	Dapagliflozin	Empagliflozin	Ertugliflozin
≥ 60	Iniziare con 100 mg. Nei pazienti che tollerano 100 mg e richiedono un controllo glicemico addizionale, la dose può essere aumentata a 300 mg	Non è richiesto alcun adeguamento della dose	Iniziare con 10 mg di empagliflozin. Nei pazienti che tollerano 10 mg di empagliflozin e che necessitano di un controllo glicemico aggiuntivo. La dose può essere aumentata a 25 mg di empagliflozin	Iniziare con 5 mg. Nei pazienti che tollerano ertugliflozin 5 mg 1 volta/die e che necessitano di controllo glicemico addizionale, la dose può essere aumentata a 15 mg 1 volta/die
da 45 a < 60	Usare 100 mg	Non è richiesto alcun adeguamento della dose	Iniziare con 10 mg di empagliflozin. Continuare con 10 mg empagliflozin nei pazienti che stanno già assumendo la terapia	Iniziare con 5 mg, la dose può essere aumentata a 15 mg 1 volta/die
da 30 a < 45	Usare 100 mg	Non è richiesto alcun adeguamento della dose	Iniziare con 10 mg di empagliflozin. Continuare con 10 mg empagliflozin nei pazienti che stanno già assumendo la terapia	Non deve essere iniziata la terapia che però può essere proseguita fino a 30 ml/min
< 30	Non deve essere iniziato un trattamento. Continuare con 100 mg nei pazienti che stavano già assumendo la terapia	Prima prescrizione fino a 25 ml/min	Empagliflozin non è raccomandato	Non deve essere iniziata la terapia che può essere proseguita fino a 30 ml/min
< 25	Non deve essere iniziata la terapia	< 25 ml/min non deve essere iniziato il trattamento. Se già in terapia usare con cautela modulando il dosaggio	Non raccomandato	Non deve essere iniziata la terapia

riatri) nello scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta. Dapagliflozin ha l'indicazione negli adulti per il trattamento della malattia renale cronica, ma non è rimborsato dal SSN;

- funzionalità renale: prima di iniziare l'utilizzo degli SGLT2i il MMG deve valutare la funzionalità renale. Deve essere disponibile il valore della creatinina e del filtrato glomerulare anche calcolato con formula CKD-EPI. Infatti, l'efficacia di questi farmaci è massima per filtrato > 60 ml/min, si riduce tra 60 e 45 ml/min e diventa non significativa tra 30 e 45 ml/min (per il dapagliflozin < 25 mL/min = studio DAPA-CKD) (Tab. X). Nella Tabella XI sono indicati i valori di filtrato minimi in caso scompenso cardiaco. Considerare che all'inizio del trattamento i pazienti trattati con SGLT2i presen-

tano un'iniziale riduzione dell'eGFR che successivamente si attenua nel tempo. Per tale motivo è raccomandato il monitoraggio della funzione renale almeno annualmente. Maggiore attenzione se il paziente assume farmaci che possono incidere sulla funzionalità renale come gli ACE-inibitori e i sartani;

- associazioni possibili con altri ipoglicemizzanti. Attualmente gli SGLT2i possono essere prescritti a carico del SSN in monoterapia quando l'impiego di metformina è ritenuto inappropriato a causa di intolleranza e in associazione con tutti gli altri farmaci per il DM2. Associazioni particolarmente vantaggiose sono quelle con i farmaci che inducono calo di peso (GLP1-RA) o viceversa con quelli che lo possono aumentare (insulina) poiché in que-

**Tabella XI. Funzionalità renale e dosaggi degli SGLT2i nell'insufficienza cardiaca (per dapagliflozin ed empagliflozin, unici farmaci con questa indicazione).**

	GFR	Dosaggio raccomandato
Dapagliflozin*	Si può iniziare fino a $\geq 25$ ml/min (non è richiesto nessun adeguamento della dose sulla base della funzionalità renale, nei pazienti con GFR $< 25$ non è raccomandato iniziare il trattamento)	10 mg
Empagliflozin**	Si può iniziare fino a $\geq 20$ ml/min (se GFR $< 20$ ml/min non è raccomandato)	10 mg

Dalle rispettive schede tecniche.

\* Dapagliflozin: aggiornamento del 5/01/2022: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

\*\* Empagliflozin: aggiornamento del 07/12/2021: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

sto caso hanno un effetto di contenimento;

- altre interazioni farmacologiche: per il canagliflozin ed empagliflozin è consigliato un più stretto monitoraggio glicemico (eventuale aumento posologico) se associate a farmaci induttori enzimatici dell'UGT (ad es. rifampicina, fenitoina, fenobarbital, ritonavir), che potrebbero accelerarne il catabolismo e, quindi, ridurne l'efficacia;
- effetti collaterali:
  - infezioni del tratto genito-urinario (balaniti e vulvovaginiti da candida) legate alla glicosuria, anche se la disfunzione del sistema immunitario e l'alterata glicosilazione delle cellule uroepiteliali nel diabete sembrano giocare un ruolo importante nella patogenesi di queste infezioni. Nella maggior parte dei casi si tratta di eventi lievi-moderati e sensibili ai trattamenti standard, anche con antifungini locali che solo raramente richiedono la sospensione del farmaco (necessaria sicuramente in caso di pielonefrite e sepsi urinaria). Tali infezioni sono riportate in circa il 5% dei soggetti trattati e sono più frequenti nelle donne e in coloro che già in passato avevano presentato questi problemi. Nello studio DECLARE <sup>4</sup>, sono stati riportati eventi

avversi seri di infezioni del tratto urinario meno frequentemente con dapagliflozin 10 mg in confronto al placebo, 79 (0,9%) eventi vs 109 (1,3%) eventi, rispettivamente. Nello studio DAPA-HF <sup>14</sup> il numero di gravi infezioni del tratto urinario è stato pari allo 0,6% nel gruppo dapagliflozin e allo 0,7% nel gruppo placebo. Lo 0,2% dei pazienti con eventi avversi ha sospeso il trattamento a causa di infezioni del tratto urinario sia nel gruppo dapagliflozin che placebo. Nello studio DAPA-CKD <sup>10</sup> le infezioni del tratto urinario sono state pari all'1,3% nel gruppo dapagliflozin e allo 0,8% nel gruppo placebo. C'è stato lo 0,4% di pazienti con eventi avversi che hanno portato a interruzioni dovute a infezioni del tratto urinario nel gruppo dapagliflozin e lo 0,1% nel gruppo placebo;

- ipoglicemie: L'incidenza di eventi ipoglicemici, se gli SGLT2i sono somministrati in monoterapia o con altri farmaci per il diabete che non provocano ipoglicemia, è simile a quella presente con l'uso del placebo <sup>15</sup>;
- la fascite necrotizzante del perineo (o gangrena di Fournier) è un evento avverso raro ma grave e potenzialmente letale che richiede interventi chirurgici e terapie antibiotiche urgenti. I pazienti devono essere allertati di contattare il medico se manifestano una combinazione di sintomi di dolore, dolorabilità, eritema o tumefazione nella zona genitale o perineale, in associazione a febbre o malessere. Va ricordato che la fascite necrotizzante può essere preceduta da un'infezione urogenitale o un ascesso perineale: è opportuno interrompere e avviare un trattamento immediato (comprendente antibiotici e rimozione chirurgica dei tessuti) <sup>15</sup>;
- sono stati riportati rari casi gravi di chetoacidosi diabetica. Il rischio di chetoacidosi diabetica deve essere considerato in caso di sintomi non specifici come nausea, vomito, anoressia, dolore addominale, sete eccessiva, difficoltà a respirare, confusione, insolita fatica o sonnolenza. Se si verificano questi sintomi, i pazienti devono essere valutati immediatamente

per la chetoacidosi, indipendentemente dai livelli ematici di glucosio e bisogna interrompere il trattamento<sup>15</sup>. Il rischio di chetoacidosi aumenta in caso di ridotta assunzione di cibo, disidratazione, aumento del fabbisogno di insulina in corso di malattie acute;

- è stato osservato un aumento dei casi di amputazione a carico degli arti inferiori (principalmente delle dita dei piedi) in studi clinici a lungo termine. Non è noto se ciò costituisca un effetto di classe. È importante consigliare ai pazienti un'ispezione periodica dei piedi. Deve essere presa in considerazione anche l'interruzione del trattamento nei soggetti che sviluppano a livello degli arti inferiori eventi significativi che possano precedere l'amputazione, come ulcere cutanee, infezioni, osteomielite o gangrena<sup>15</sup>;
- disidratazione, ipovolemia, ipotensione: rischio raro ma prestare particolare attenzione nei soggetti più a rischio (ad es. anziani) e in caso di condizioni cliniche predisponenti (ad es. vomito e diarrea sospendere temporaneamente) o in caso di co-somministrazione di diuretici dell'ansa (associazione sconsigliata);
- monitorare il paziente con la misurazione della pressione arteriosa e dosando periodicamente l'ematocrito e gli elettroliti;
- sollecitare il paziente a mantenere un adeguato apporto idrico<sup>15</sup>.

## Bibliografia

- 1 Mosenzon O, Del Prato S, Schechter M, et al. From glucose lowering agents to disease/diabetes modifying drugs: a "SIMPLE" approach for the treatment of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2021;20:92.
- 2 Perkovic V, Koitka-Weber A, Cooper ME, et al. Choice of endpoint in kidney outcome trials: considerations from the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:2103-2111.
- 3 Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:2099.
- 4 Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al., for the DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-357.
- 5 Cherney DZI, Charbonnel B, Cosentino F, et al.; VERTIS CV Investigators. Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial. *Diabetologia* 2021;64:1256-1267.
- 6 Giugliano D, Longo M, Scappaticcio L, et al. Sodium-glucose transporter-2 inhibitors for prevention and treatment of cardiorenal complications of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2021;20:17.
- 7 Gronda E, Napoli C, Iacoviello M, et al. Position paper ANMCO: l'impiego degli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 nella prevenzione e cura dell'insufficienza cardiaca nei soggetti diabetici e nei portatori di insufficienza cardiaca, diabetici e non diabetici. *G Ital Cardiol* 2021;22:675-687.
- 8 Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:159-169.
- 9 Frias JP, Guja C, Hardy E, et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomized controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:1004-1016.
- 10 Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-1446.
- 11 Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD) La terapia del diabete mellito di tipo 2. Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida Roma, 26 luglio 2021.
- 12 ADA. Standards of medical care in Diabetes 2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl 1).
- 13 Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, et al. Comparative effectiveness of glucose-lowering drugs for type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2020;173:278-286.
- 14 McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
- 15 Milder TY, Stocker SL, Day RO, et al. Potential Safety Issues with Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Particularly in People with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Drug Saf* 2020;43:1211-1221.



## Capitolo 6

# Quantificare la popolazione con diabete eleggibile al trattamento con gliflozine: aspetti metodologici

Francesco Lapi, Ettore Marconi

L'efficacia delle gliflozine (SGLT2i) nella gestione e trattamento del DM2, nonché delle relative complicanze cardiovascolari e renali è ormai ampiamente documentata<sup>1,2</sup>. Se la terapia di prima scelta nella gestione del DM2 si incentra sull'impiego di metformina, in caso quest'ultima non garantisca un adeguato mantenimento del target terapeutico, le principali LLGG indicano gli SGLT2i come farmaci di prima o seconda scelta nel caso in cui siano presenti o meno pregressi eventi CV, scompenso cardiaco o malattia renale cronica<sup>3-5</sup>.

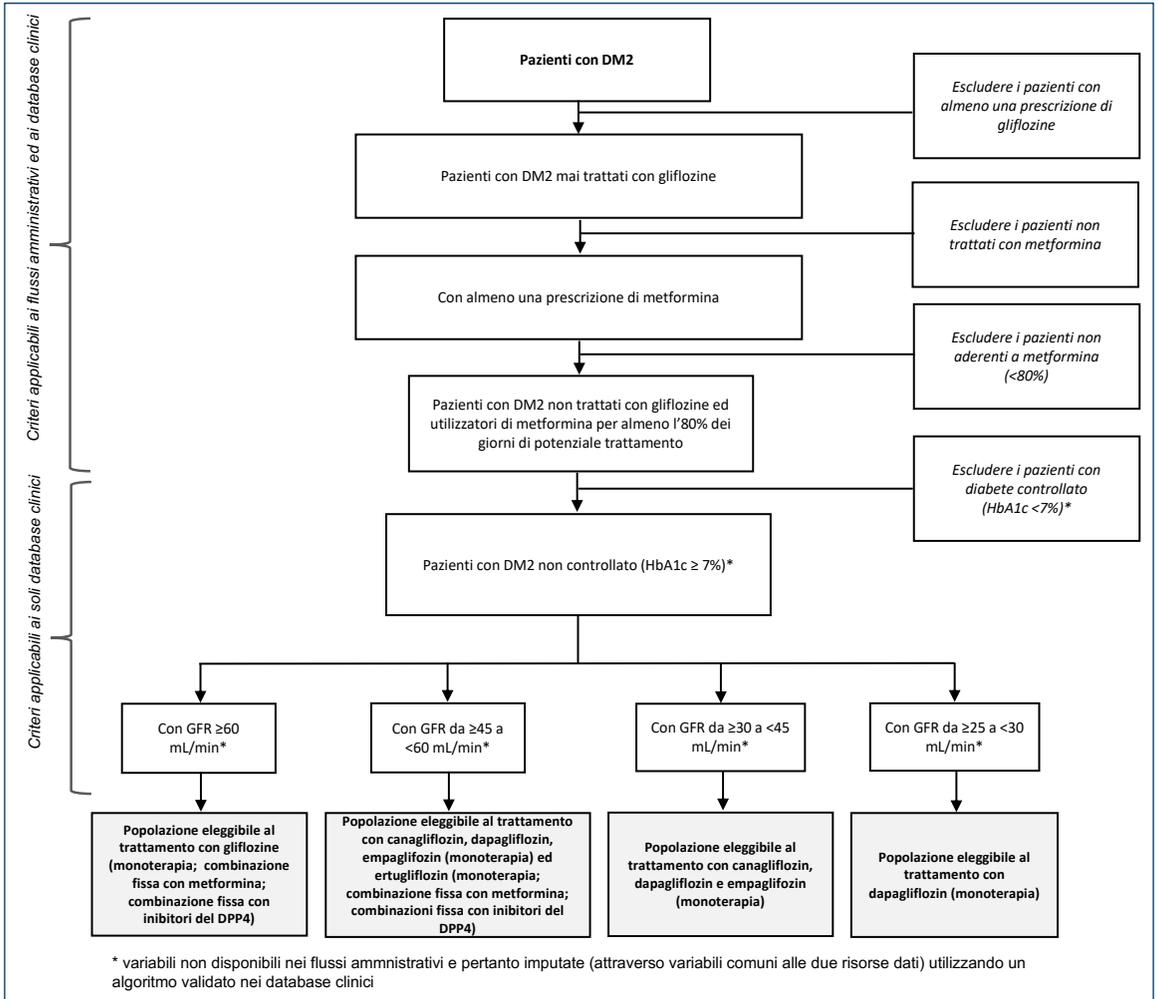
In tal senso, le recenti LLGG della SID e della AMD<sup>5</sup>, infatti, raccomandano l'impiego di questa classe di farmaci come terapia di seconda linea nei pazienti DM2 senza pregressi eventi CV, o come terapia di prima scelta nei pazienti con DM2 con pregressi eventi CV con o senza scompenso cardiaco. Anche le recenti LLGG delle società diabetologiche europee e americane<sup>3</sup> suggeriscono l'impiego di questa classe di farmaci nei pazienti diabetici in trattamento con metformina non a target terapeutico o intolleranti alla stessa e/o con anamnesi positiva per eventi cerebro/CV e/o per scompenso cardiaco.

Un aspetto importante da tenere in considerazione nella scelta di impiegare gli SGLT2i è rappresentato dalla funzionalità renale. Difatti, fino a pochi mesi fa, la terapia con SGLT2i poteva essere iniziata solo nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare (GFR) stimata  $\geq 60$  mL/min. Tuttavia, questa classe di farmaci ha recentemente ottenuto un'estensione di indicazione in base al filtrato glomerulare. Tutto questo grazie a nuove evidenze che ne hanno dimostrato l'efficacia in termini di riduzione del rischio di peggioramento della malattia renale e di insorgenza di esiti infausti legati a tale condizione. In particolare, la terapia con ertugliflozin (monoterapia o combinazione fissa con metformina) può essere iniziata solo nei pazienti con GFR  $\geq 45$  mL/min, soglia che si attende a GFR  $\geq 30$  mL/min per il canagliflozin (monoterapia) e per l'empagliflozin (in

monoterapia). Diversamente, per entrambe le molecole, l'associazione precostituita con metformina non dovrebbe essere iniziata in caso di GFR  $< 60$  mL/min. Infine, la terapia con dapagliflozin in monoterapia e in combinazione fissa con metformina non dovrebbe essere intrapresa rispettivamente nei pazienti con GFR  $< 25$  mL/min e GFR  $< 60$  mL/min<sup>6-15</sup>.

I pazienti non controllati con la massima dose tollerata di metformina, inoltre, rappresentano la popolazione target delle associazioni fisse di gliflozine con altri antidiabetici orali approvate dall'*European Medicines Agency* (EMA)<sup>16-18</sup>. Attualmente, in base ai criteri di prescrivibilità e rimborsabilità per gli SGLT2i previsti dalla recente Nota 100 (AIFA), tali farmaci possono essere associati o meno a metformina in caso di mancato raggiungimento del target terapeutico, nonché in caso di non tollerabilità o controindicazioni alla stessa<sup>19</sup>. Da un punto di vista di salute pubblica, dimensionare la popolazione eleggibile a un "nuovo" trattamento farmacologico ha certamente dei risvolti regolatori rilevanti. Da ormai diversi anni, l'utilizzo dei *real-world data* rappresenta sempre di più un pilastro fondamentale per quantificare e caratterizzare la popolazione target all'uso di una specifica classe di farmaci, come gli SGLT2i. In Italia, come in altri paesi europei, la tipologia di risorse dati disponibili per condurre questo tipo di analisi, si suddivide in due grandi categorie: i flussi amministrativi correnti e i database clinici delle cure territoriali (network campionari di MMG). Per ragioni di privacy, queste risorse dati non possono interagire attraverso metodiche di record *linkage* individuale, e, pertanto, ne risulta necessario l'impiego integrato in base all'assunzione che i pazienti tracciati appartengano al medesimo sistema sanitario<sup>20-22</sup>.

Lo sviluppo di un algoritmo per l'identificazione della popolazione eleggibile al trattamento con SGLT2i attraverso l'impiego di queste due risorse dati si fonda sul seguente processo: armonizzazio-



**FIGURA 10.** Flow-chart per l'identificazione della popolazione eleggibile al trattamento con SGLT2i.

ne delle codifiche di diagnosi di patologia tra i flussi amministrativi e clinici; sviluppo di tecniche di *inputting* validate nel database clinico (assegnazione di specifici valori di HbA<sub>1c</sub>) che possano essere applicate al dato amministrativo grazie all'impiego di variabili comuni ai due database. Quest'ultimo, infatti, essendo di natura non campionaria, ha modo di rappresentare l'intera popolazione residente in Italia, fornendo stime di prevalenza più precise. La Figura 10 riporta la flow-chart operativa per l'identificazione di tale popolazione. Il primo step riguarda la selezione, mediante specifici criteri di

definizione, della popolazione con DM2 all'interno della popolazione attiva (in vita e correntemente registrata nei flussi) al 31 dicembre di uno specifico anno. Su questa popolazione dovranno essere applicati, in maniera sequenziale, una serie di criteri di inclusione/esclusione necessari all'identificazione della popolazione target al trattamento. In particolare, dovranno essere inizialmente identificati gli utilizzatori di SGLT2i con DM2, nonché i pazienti aderenti al trattamento con metformina. L'applicazione di tali criteri permetterà di escludere gli utilizzatori prevalenti di SGLT2i e successiva-

mente i pazienti non aderenti a metformina (utilizzo del farmaco inferiore all'80% dei giorni di potenziabile trattamento)<sup>23-25</sup>. Selezionata tale popolazione (non utilizzatori di SGLT2i e aderenti al trattamento con metformina), sarà possibile applicare i due successivi e finali criteri di inclusione/esclusione: i) inclusione della popolazione non a target, definita in base alla presenza di un valore di  $HbA_{1c} \geq 7\%$  (il valore può variare in base a specifiche caratteristiche dei pazienti); ii) esclusione della popolazione con compromissione renale, definita in base al valore di GFR (valore che può variare in base al tipo di molecola), per la quale non è raccomandato iniziare una terapia con SGLT2i.

In conclusione, è evidente che utilizzare queste fonti dati in modo integrato permetterebbe di fornire evidenze utili a disposizione dei *decision makers* su numerosi contesti assistenziali.

### Bibliografia

- DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:5-14.
- Chen LH, Leung PS. Inhibition of the sodium glucose co-transporter-2: its beneficial action and potential combination therapy for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:392-402.
- 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;173:813-821.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255-323.
- Linee Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD). La terapia del diabete mellito di tipo 2 [cited 2021 Dec 15].
- Xigduo. European Medicines Agency [Internet]. [cited 2022 Feb 10]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xigduo>
- Ebymeet. European Medicines Agency [Internet]. [cited 2022 Feb 10]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ebymeet>
- Forxiga. European Medicines Agency [Internet]. [cited 2022 Feb 10]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forxiga>
- Edistride. European Medicines Agency [Internet]. [cited 2022 Feb 10]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/edistride>
- Vokanamet. European Medicines Agency [Internet]. [cited 2022 Feb 10]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vokanamet>
- Invokana. European Medicines Agency [Internet]. [cited 2022 Feb 10]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/invokana>
- Synjardy. European Medicines Agency [Internet]. [cited 2022 Feb 10]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/synjardy>
- Jardiance. European Medicines Agency [Internet]. [cited 2022 Feb 10]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance>
- Segluromet. European Medicines Agency [Internet]. [cited 2022 Feb 10]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/segluromet>
- Steglatro. European Medicines Agency [Internet]. [cited 2022 Feb 10]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/steglatro>
- Qtern. European Medicines Agency [Internet]. [cited 2022 Feb 10]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/qtern>
- Steglujan. European Medicines Agency [Internet]. [cited 2022 Feb 10]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/steglujan>
- Glyxambi. European Medicines Agency [Internet]. [cited 2022 Feb 10]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/glyxambi>
- Nota 100. Agenzia Italiana del Farmaco [Internet]. [cited 2022 Feb 10]. <https://www.aifa.gov.it/nota-100>
- Trifirò G, Gini R, Barone-Adesi F, et al. The role of European Healthcare Databases for post-marketing drug effectiveness, safety and value evaluation: where does Italy stand? *Drug Saf* 2019;42:347-363
- Berencsi K, Sami A, Ali MS, et al. Impact of risk minimisation measures on the use of strontium ranelate in Europe: a multi-national cohort study in 5 EU countries by the EU-ADR Alliance. *Osteoporos Int* 2020;31:721-755.
- Gini R, Sturkenboom M CJ, Sultana J, et al. Different Strategies to execute multi-database studies for medicines surveillance in real-world setting: a reflection on the European model. *Clin Pharmacol Ther* 2020;108:228-235.
- Kozma CM, Dickson M, Phillips AL, et al. Medication possession ratio: implications of using fixed and variable observation periods in assessing adherence with disease-modifying drugs in patients with multiple sclerosis. *Patient Prefer Adherence* 2013;7:509.
- Zhu VJ, Tu W, Rosenman MB, et al. A comparison of data driven-based measures of adherence to oral hypoglycemic agents in medicaid patients. *AMIA Annu Symp Proc* 2014;2014:1294-1301.
- Suissa S. Immeasurable time bias in observational studies of drug effects on mortality. *Am J Epidemiol* 2008;168:329-335.

# Conclusioni

Gerardo Medea



Ridurre la glicemia e quindi anche l'HbA<sub>1c</sub> restano obiettivi importanti del trattamento del DM2.

Tuttavia, è ancora più importante ridurre gli eventi CV e il danno renale. Da questo punto di vista crediamo sia evidente come gli SGLT2i rappresentino una classe di farmaci innovativa e dalle straordinarie potenzialità perché sono molto di più di “semplici” ipoglicemizzanti.

Essi, infatti, sia pur con qualche differenza di efficacia per i vari outcome tra i diversi principi attivi in base alle attuali evidenze, riducono contemporaneamente il rischio di eventi CV, lo scompenso cardiaco e il danno renale.

A tutto ciò si aggiungono importanti effetti extraglicemici, quali il calo di peso e della pressione arteriosa, e il miglioramento della funzione betacel-

lulare. Essi hanno inoltre un bassissimo rischio di ipoglicemia<sup>1</sup>.

Per gli effetti protettivi sullo scompenso cardiaco alcuni di questi farmaci sono già stati autorizzati all'uso nei pazienti non diabetici.

È opportuno perciò che i MMG acquisiscano tutte le conoscenze e l'esperienza necessarie per l'uso di questa classe di farmaci nella loro pratica clinica, con il supporto di tutti gli specialisti coinvolti nella gestione del paziente Diabetico (diabetologi, cardiologi, nefrologi, internisti).

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Kalra S, Aydin H, Sahay M, et al. Cardiorenal syndrome in type 2 diabetes mellitus - Rational Use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. Eur Endocrinol 2020;16:113-121.

© Copyright 2022 by Pacini Editore Srl – Pisa

*Realizzazione editoriale e progetto grafico*

Pacini Editore Srl, Via A. Gherardesca 1, 56121 Pisa

www.pacinieditore.it – info@pacinieditore.it

*Stampa*

Industrie Grafiche Pacini – Pisa

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org



Finito di stampare nel mese di maggio 2022  
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl  
Via A. Gherardesca • 56121 Pisa  
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300  
www.pacinieditore.it