

Beyond Glycemia

www.beyondglycemia.com

TRIMESTRALE A CARATTERE SCIENTIFICO

Anno XI - N. 2, Giugno 2021
ISSN 2279-9729

03

Editoriale
a cura del Board Scientifico

04

Sottoanalisi EMPEROR-R: ARNI ed MRA
Massimo Iacoviello

09

Linee guida KDIGO: dove si posizionano gli inibitori degli SGLT2
*Pamela Piscitelli, Maria Maddalena D'Errico,
Anna Ruseo e Salvatore De Cosmo*

13

Sicurezza degli SGLT-2i: se ne parla troppo?
Andrea Giaccari

17

SGLT2i: esperienze di real life
Benedetta Maria Bonora

21

Gli inibitori GLP-1RAs e SGLT2 riducono il rischio di decesso e disordini cardiovascolari: dati da uno studio real-world in Italia
a cura della Redazione

Beyond Glycemia

Anno XI - N. 2, 2021
Periodico trimestrale a carattere scientifico
Registrazione Tribunale di Milano n. 383 del 13/07/2011

www.beyondglycemia.com

Editore MEDIABOUT S.r.l.
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano
Tel. 02 83547230
E-mail: info@mediabout.it
www.mediabout.it

Direttore Responsabile Mauro Rissa

Board Scientifico Agostino Consoli
Andrea Giaccari
Marta Letizia Hribal
Pasquale Perrone Filardi
Roberto Pontremoli

Redazione MEDIABOUT S.r.l.

Impaginazione MEDIABOUT S.r.l.

Stampa Galli Thierry Stampa S.r.l.
Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

EDITORIALE

Cari Lettori,

in questo secondo numero dell'anno continuiamo a parlare dei farmaci della classe degli inibitori degli SGLT-2 (SGLT-2i); un argomento del quale, come ipotizza un po' provocatoriamente il prof. Andrea Giaccari nel titolo del suo contributo, potrebbe sembrare che si parli anche troppo. In realtà non è così, o meglio, come illustrato dal prof. Giaccari, se è certamente vero che è opportuno passare dalla teoria alla pratica ed utilizzare di più, e in più ampie casistiche di pazienti, questi farmaci efficaci e sicuri, d'altro canto è sicuramente opportuno continuare a discutere delle nuove evidenze che ci offre la letteratura scientifica e che confermano le straordinarie opportunità offerte dagli SGLT2i.

Nel primo contributo di questo numero il dr. Iacoviello presenta infatti i dati delle analisi secondarie dello studio EMPEROR-Reduced che confermano gli effetti favorevoli di empagliflozin nei pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ridotta, in trattamento con inibitore del recettore dell'angiotensina II e della neprilisina (ARNi) o con antagonisti dei recettori mineralcorticoidi (MRA).

Nel secondo contributo, il gruppo del dr. De Cosmo analizza

le novità introdotte nella più recente edizione delle linee guida KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcome) che enfatizzano l'uso degli SGLT2i in pazienti con diabete di tipo 2 e malattie renale cronica.

Nel contributo della dr.ssa Bonora, che segue alla riflessione provocatoria del prof. Giaccari, troviamo invece riassunte le evidenze ottenute in studio real-life che rafforzano quanto dimostrato dagli studi RCT.

Chiude il numero un commento sui dati di uno studio real-life italiano che mostra come sia i farmaci agonisti del recettore di GLP-1 che, in modo più evidente, gli SGLT2i abbiano un effetto favorevole in termini di outcomes cardiovascolari e mortalità e debbano quindi essere preferiti ad altre classi di farmaci anti-iperglicemizzanti nel trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2, indipendentemente dalla presenza di malattia cardiovascolare.

Il podcast, che da quest'anno è associato ad ogni numero della rivista, sarà disponibile tra un paio di settimane; conterrà infatti le novità dal congresso dell'American Diabetes Association (ADA) che si sta tenendo, anche quest'anno in forma virtuale, proprio in questi ultimi giorni di giugno.

Buona Lettura e Buona Estate!

Il Board Scientifico

Sottoanalisi EMPEROR-R: ARNI ed MRA

Massimo Iacoviello

*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
Università degli Studi di Foggia*

Sono passati alcuni mesi dalla presentazione dei risultati principali dello studio EMPEROR-reduced (1) ed, alla pubblicazione del lavoro principale, ha fatto seguito quella di alcune analisi secondarie che supportano ulteriormente l'efficacia del trattamento con empaglifozin nei pazienti con scompenso cardiaco e frazione d'eiezione del ventricolo sinistro compromessa (HFrEF). Tra queste sottoanalisi, quelle riguardanti i sottogruppi di pazienti con e senza terapia con sacubitril/valsartan (inibitore del recettore dell'angiotensina II e della nepriliasina, ARNi) ed antagonisti dei recettori mineralcorticoidi (MRA) (2-3) hanno offerto risultati di particolare interesse che consentono di chiarire alcuni aspetti rilevanti sul ruolo dell'empaglifozin nel trattamento dei pazienti con HFrEF nella pratica clinica quotidiana.

L'empaglifozin è uno degli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i), che agiscono a livello del tubulo contorto prossimale dei nefroni, inibendo il riassorbimento di glucosio e determinando un'azione glicosurica ed ipoglicemizzante (4). Nello studio EMPEROR-reduced (1), è stata testata la somministrazione di empaglifozin 10 mg rispetto al placebo in una popolazione di 3730 pazienti affetti da HFrEF con e senza diabete mellito di tipo 2. I pazienti arruolati presentavano una frazione d'eiezione del ventricolo sinistro (FEVS) ridotta (<40%), elevati valori di NT-proBNP, classe NYHA II-IV (anche se sono stati arruolati prevalentemente pazienti in classe NYHA II), velocità di filtrazione glomerulare (GFR) > 20 ml/min* 1,73 m² (1). I risultati principali dello studio hanno dimostrato la capacità di empaglifozin, durante un follow-up mediano di 16 mesi, di ridurre significativamente l'end-point composito primario (morte per cause cardiovascolari o ospedalizzazione per scompenso cardiaco) e gli end-point secondari, numero totale di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e declino del GFR. L'effetto favorevole sugli end-point, infine, era indipendente dalla presenza o meno di diabete mellito (1).

Nell'EMPEROR-reduced, all'arruolamento, i pazienti dovevano ricevere la terapia ottimale per HFrEF. Più dell'88% dei pazienti era in terapia con un inibitore del sistema renina-angiotensina-aldosterone, di questi il 19,5% stava assumendo ARNi all'arruolamento. Il 71% dei pazienti, inoltre, assumeva un MRA. Nella tabella 1 sono riassunte le caratteristiche dei pazienti con e senza terapia con ARNi ed MRA. I pazienti trattati con ARNi presenta-

vano pressione sistolica e frequenza cardiaca più bassi, ridotti livelli di FEVS ed NT-proBNP, maggiore utilizzo di device impiantabili. I pazienti trattati con MRA erano più giovani, con FEVS e pressione sistolica più bassa, minori valori di NT-proBNP, più elevati valori di GFR e minore utilizzo di device impiantabili.

Per entrambi questi sottogruppi erano state prespecificate delle analisi di interazione rispetto alla somministrazione di empaglifozin che sono riassunte in tabella 2. L'empaglifozin, rispetto al gruppo placebo, riduceva il rischio di morte cardiovascolare o ospedalizzazione per scompenso cardiaco sia nei pazienti che ricevevano che in quelli che non ricevevano ARNi ed MRA. Analoghi risultati si osservavano per il tempo alla prima ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Non vi era alcuna interazione nell'incidenza di end-point composito renale, morte cardiovascolare e morte per tutte le cause. L'empaglifozin consentiva, infine, di rallentare la velocità di declino del GFR sia nei pazienti che assumevano che in quelli che non assumevano ARNi ed MRA (2-3). È, tuttavia, interessante notare come, seppure ai limiti della significatività statistica, vi fosse una riduzione nella mortalità cardiovascolare e mortalità per tutte le cause nei pazienti in trattamento con MRA ed empaglifozin.

Come mostrato nella Figura 1, un analogo trend più favorevole, se pur non significativo all'analisi per interazione, si osservava nei pazienti in trattamento con empaglifozin ed ARNi.

Dai risultati dei due sottostudi emergono anche alcuni aspetti rilevanti riguardo la sicurezza dell'utilizzo di empaglifozin in combinazione con ARNi ed MRA. In quest'ultima sottoanalisi, il rischio di iperpotassiemia e peggioramento della funzione renale è risultato significativamente più basso nei pazienti randomizzati ad empaglifozin rispetto al placebo. Ciò ha consentito a più pazienti del gruppo in empaglifozin di proseguire la terapia con MRA. Nell'analisi dei sottogruppi che assumevano o no la terapia con ARNi si è osservata l'assenza di differenze significative nell'incidenza di iperkaliemia o ipokaliemia, di ipotensione o ipoglicemia. Un lieve aumento, ma non significativo, nell'incidenza di deplezione volumica è stato osservato nei pazienti trattati con empaglifozin e ARNi.

L'insieme dei risultati dei pazienti in trattamento con ARNi ed MRA forniscono sicuramente spunti di riflessione molto interes-

santi. Il primo e più rilevante è la capacità di Empaglifozin di migliorare la prognosi dei pazienti indipendentemente dalla terapia di background con le principali classi farmacologiche capaci di una efficace modulazione neuro-ormonale. Nelle ultime decadi è stata proprio la modulazione neuro-ormonale che ha rappresentato il principale target terapeutico nei pazienti con HFrEF (5-6). L'inibizione dell'enzima di conversione dell'angiotensina ed il blocco dei recettori beta-adrenergici hanno rappresentato sicuramente le pietre miliari nel trattamento dei pazienti con HFrEF. A tali approcci si è aggiunta, in seguito, l'inibizione dei recettori dell'aldosterone (7-8) con la loro azione antifibrotica oltre che diuretica e natriuretica, ed, infine, la terapia con inibitore della neprilina (9). Quest'ultima ha rappresentato un ulteriore progresso per una più efficace modulazione neuro-ormonale, non più solo blocco dei sistemi neuro-ormonali coinvolti nella progressione dello scompenso cardiaco a FEVS ridotta, ma inibizione della degradazione dei peptidi natriuretici e potenziamento dei loro effetti natriuretici, diuretici ed antirimodellamento cardiaco (10). In questo contesto fisiopatologico e terapeutico appare evidente come empaglifozin sia capace di agire sinergicamente con queste classi farmacologiche aggiungendo alla più efficace modulazione neuro-ormonale un'azione che porta ad un ulteriore miglioramento della prognosi. Sappiamo che l'esatta definizione dei mecca-

nismi attraverso i quali gli SGLT2i consentono di ottenere questi straordinari benefici prognostici è ancora oggetto di studio (11). Il termine cardionefrometabolico, tuttavia, sembra riassumere in maniera efficace gli effetti di questa classe di farmaci, dai benefici emodinamici indotti dall'effetto natriuretico e diuretico osmotico, a quelli più complessi ed articolati a livello sistemico, cardiaco e renale (aumento dell'ematocrito; miglioramento dell'energetica dei miocardiociti; riduzione dell'insulino-resistenza; variazioni nel rapporto tra livelli di leptina ed adipokine, capaci, complessivamente, di ridurre lo stato infiammatorio; attivazione del feedback tubuloglomerulare, capace di ridurre l'iperfiltrazione e di rallentare il progressivo declino della filtrazione glomerulare). Meccanismi complementari a quelli della modulazione neuro-ormonale e capaci di un effetto favorevole aggiuntivo. Un aspetto che è tanto più rilevante se si considera che la prognosi dei pazienti con scompenso cardiaco, nonostante i grandi progressi della terapia nelle ultime decadi, continua ad essere severa.

Le sottoanalisi relative ai pazienti in terapia con MRA e ARNi non fanno che confermare questa ipotesi, dimostrando l'effetto favorevole indipendente dalla terapia di back-ground e suggerendo anche una riduzione degli eventi ancor maggiore quando empaglifozin è associato con ARNi ed MRA (Tabella 1,2). È importante anche sottolineare come, all'effetto favorevole legato alla riduzione

Variazione del rischio relativo per l'end-point primario e per gli altri end-point valutati nello studio EMPEROR-reduced nel gruppo totale dei pazienti arruolati e nel sottogruppo in trattamento con sacubitril/valsartan (ARNi) ed antialdosteronici (MRA)

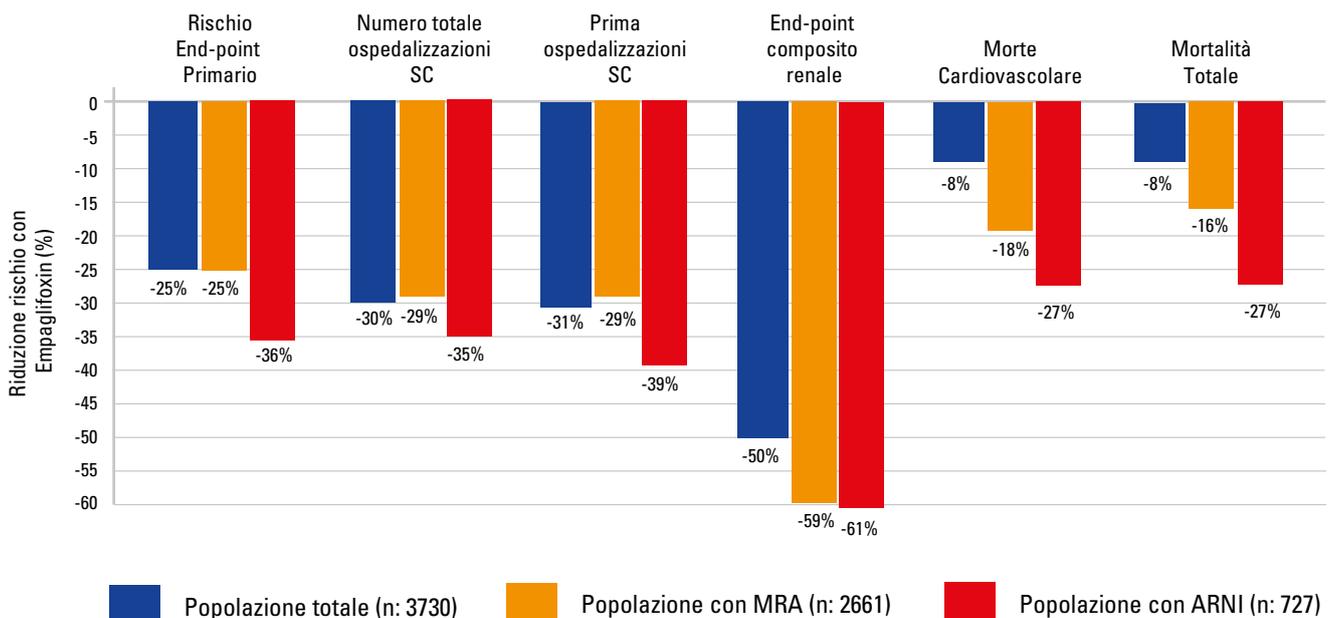


Fig. 1

degli eventi correlati alla progressione dello scompenso cardiaco, la terapia con empaglifozin aggiunge quello di nefroprotezione indipendente dalla terapia di background e che potenzia quello già noto degli ARNi, evidente, in particolare, nei pazienti diabetici (12). Un secondo aspetto rilevante è quello della sicurezza di empaglifozin quando combinato ad MRA ed ARNi. La principale limitazione nell'implementazione della terapia con MRA è sicuramente rappresentata dall'aumentata incidenza di iperkaliemia. L'evidenza che empaglifozin non ha solo un'azione prognostica favorevole indipendente da MRA, ma si associa anche ad una minore incidenza di iperkaliemia, rafforza ulteriormente la sicurezza e gli effetti favorevoli derivanti dalla combinazione delle due classi farmacologiche. Empaglifozin, inoltre, ha anche mostrato una ottima sicurezza in termini di eventi avversi anche quando combinato al trattamento con ARNi. Il lieve e non significativo aumento della

deplezione volumica osservato porta a sottolineare, ancora una volta, la necessità, nella pratica clinica quotidiana, di modulare la terapia con diuretico dell'ansa nel momento in cui il paziente con HFref riceve terapie, come quelle con ARNi ed empaglifozin, capaci di potenziare la diuresi e natriuresi.

In conclusione, le sottoanalisi dello studio EMPEROR-reduced hanno confermato gli effetti favorevoli di empaglifozin nei pazienti con HFref anche nei pazienti in trattamento con ARNi ed MRA, supportando l'azione sinergica ed additiva degli SGLT2i rispetto alla modulazione neuro-ormonale. A tali effetti favorevoli si aggiunge, infine, una analoga sicurezza nell'utilizzo di empaglifozin anche in combinazione con ARNi ed MRA che supporta ulteriormente l'utilizzo precoce di tutte le classi capaci di modificare la storia naturale dello scompenso cardiaco e, nel caso di empaglifozin, di assicurare la più efficace nefroprotezione.

Differenze fra pazienti con e senza terapia con inibitore della neprilina ed antagonisti dei recettori dell'aldosterone

	Terapia con ARNi (2)				P	Terapia con MRA (3)		P
	No (n: 3003)		Si (n: 727)			No (1069)	Si (2661)	
	Placebo (n:1480)	Empaglifozin (n:1523)	Placebo (n:387)	Empaglifozin (n:340)				
Età (anni)	66,5 ± 11,2	67,4 ± 10,7	66,2 ± 11,4	66,5 ± 11,4	0,191	69,6 ± 10,5	65,7 ± 11,1	<0,0001
Donne, n (%)	363 (24,5)	351 (23,0)	93 (24,0)	86 (25,3)	0,632	238 (22,3)	655 (24,6)	0,13
Classe NYHA, n (%)								
II	1110 (75,0)	1158 (76,0)	291 (75,2)	241 (70,9)	0,380	815 (76,2)	1985 (74,6)	0,29
III	362 (24,5)	358 (23,5)	93 (24,0)	97 (28,5)		254 (23,6)	676 (25,4)	
IV	8 (0,5)	7 (0,5)	3 (0,8)	2 (0,6)				
FEVS (%)	27,3 ± 6,1	28,0 ± 5,9	26,7 ± 6,0	26,7 ± 6,3	0,0002	28,4 ± 6,0 <	27,1 ± 6,0	<0,0001
Pressione sistolica (mm Hg)	122,5 ± 15,4	123,4 ± 16,1	117,0 ± 14,4	118,9 ± 14,4	<0,0001	125,1 ± 16,1	120,7 ± 15,3	<0,0001
Frequenza cardiaca (bpm)	72,1 ± 11,8	71,3 ± 11,9	69,4 ± 11,5	69,7 ± 10,7	<0,0001	71,3 ± 11,8	71,2 ± 11,7	0,85
NT-proBNP (median) (pg/ml)	1954	1956	1727	1570	0,0001	2015	1866	0,0038
GFR (ml/min*1.73 m ²)	62,7 ± 21,7	61,5 ± 21,7	60,4 ± 20,7	63,5 ± 21,8	0,839	57,3 ± 21,0	63,9 ± 21,6	<0,0001
Fibrillazione/Flutter atriale n (%)	576 (38,9)	575 (37,8)	162 (41,9)	128 (37,6)	0,379	455 (42,6)	986 (37,1)	0,0018
Diabete, n (%)	735 (49,7)	765 (50,2)	194 (50,1)	162 (47,6)	0,635	556 (52,0)	1300 (48,9)	0,081
Terapia								
Beta-bloccanti, n (%)	1403 (94,8)	1448 (95,1)	365 (94,3)	317 (93,2)	0,222	1005 (94,0)	2528 (95,0)	0,22
ICD, n (%)	401 (27,1)	420 (27,6)	192 (49,6)	158 (46,5)	<0,0001	368 (34,4)	803 (30,2)	0,012
CRT, n (%)	153 (10,3)	161 (10,6)	69 (17,8)	59 (17,4)	<0,0001	149 (13,9)	293 (11,0)	0,012
MRA, n (%)	1064 (71,9)	1060 (69,6)	291 (75,2)	246 (72,4)	0,093			
ARNi, n (%)			-			190 (17,8)	537 (20,2)	0,093

ARNi: inibitori del recettore dell'Angiotensina II e della neprilina; **MRA:** antagonisti dei recettori dell'aldosterone; **NT-proBNP:** porzione ammino terminale del peptide natriuretico cerebrale; **NYHA:** New York Heart Association; **ICD:** cardiovertitore defibrillatore impiantabile; **CRT:** terapia di resincronizzazione ventricolare.

Tab. 1

Interazione fra i principali eventi cardiovascolari rilevati in EMPEROR-reduced e la terapia con Empaglifozin vs. placebo nei pazienti trattati e non con Sacubitril/Valsartan (ARNi) ed antagonisti dei recettori dell'aldosterone (MRA)

	Terapia con ARNi (3)						P per interazione
	No (n: 3003)			Sì (n: 727)			
	Placebo (n:1480)	Empaglifozin (n:1523)	Effetto del trattamento HR (95%CI)	Placebo (n:387)	Empaglifozin (n:340)	Effetto del trattamento HR (95%CI)	
Morte cardiovascolare o ospedalizzazione per scompenso cardiaco	369 (24,9)	310 (20,9)	0,77 (0,66–0,90)	93 (24,0)	51 (15,0)	0,64 (0,45–0,89)	0,31
Numero totale di Ospedalizzazioni per scompenso cardiaco	432	318	0,71 (0,58–0,88)	121	70	0,65 (0,42–1,00)	0,72
Slope del decline del eGFR, ml/min/1,73 m ² /yr	-2,3 ± 0,3	-0,6 ± 0,2	+1,71 ± 0,35	-2,2 ± 0,5	-0,2 ± 0,6	+1,92 ± 0,80	0,81
End-point composito renale	49 (3,3)	27 (1,8)	0,51 (0,32–0,81)	9 (2,3)	3 (0,9)	0,39 (0,11–1,45)	0,71
Tempo alla prima ospedalizzazione per scompenso cardiaco	266 (18,0)	206 (13,5)	0,71 (0,59–0,85)	76 (19,6)	40 (11,8)	0,61 (0,42–0,90)	0,50
Morte cardiovascolare	167 (11,3)	166 (10,9)	0,95 (0,76–1,18)	35 (9,0)	21 (6,2)	0,73 (0,42–1,25)	0,37
Morte per tutte le cause	213 (14,4)	217 (14,2)	0,96 (0,79–1,16)	53 (13,7)	32 (9,4)	0,73 (0,47–1,13)	0,25

	Terapia con MRA (4)						P per interazione
	No (n: 1069)			Sì (n: 2661)			
	Placebo (n: 512)	Empaglifozin (n: 557)	Effetto del trattamento	Placebo (n: 1355)	Empaglifozin (n: 1306)	Effetto del trattamento	
Morte cardiovascolare o ospedalizzazione per scompenso cardiaco	132 (25,8)	118 (21,2)	0,76 (0,59–0,97)	330 (24,4)	243 (18,6)	0,75 (0,63–0,88)	0,93
Numero totale di Ospedalizzazioni per scompenso cardiaco	165	126	0,69 (0,48–0,97)	388	262	0,71 (0,56–0,89)	0,88
Slope del decline del eGFR, ml/min/1,73 m ² /yr	-2,74 ± 0,43	-0,55 ± 0,40	2,19 (1,04–3,35)	-2,09 ± 0,27	-0,55 ± 0,28	1,55 (0,79–2,30)	0,36
End-point composito renale	12 (2,3)	11 (2,0)	0,80 (0,35–1,82)	46 (3,4)	19 (1,5)	0,41 (0,24–0,71)	0,18
Tempo alla prima ospedalizzazione per scompenso cardiaco	106 (20,7)	82 (14,7)	0,65 (0,49–0,87)	236 (17,4)	164 (12,6)	0,71 (0,58–0,87)	0,66
Morte cardiovascolare	51 (10,0)	67 (12,0)	1,19 (0,82–1,71)	151 (11,1)	120 (9,2)	0,82 (0,65–1,05)	0,10
Morte per tutte le cause	68 (13,3)	87 (15,6)	1,15 (0,84–1,59)	198 (14,6)	162 (12,4)	0,84 (0,68–1,03)	0,098

Tab. 2

BIBLIOGRAFIA

1. Packer M, Anker SD, Butler J, et al., on behalf of the EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1413-1424.
2. Packer M, Anker SD, Butler J et al. Influence of neprilysin inhibition on the efficacy and safety of empagliflozin in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J*. 2021;42:671-680.
3. Ferreira JP, Zannad F, Pocock SJ et al. Interplay of Mineralocorticoid Receptor Antagonists and Empagliflozin in Heart Failure: EMPEROR-Reduced. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1397-1407.
4. Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 83-90.
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-2200.
6. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail* 2013;1:1-20.
7. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
8. Zannad F, McMurray JJ, Krum H et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.
9. McMurray JJ, Packer M, Desai AS et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
10. Buggey J, Mentz RJ, DeVore AD, Velazquez EJ. Angiotensin receptor neprilysin inhibition in heart failure: mechanistic action and clinical impact. *J Card Fail* 2015;21:741-50.
11. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia* 2018;61:2108-2117.
12. Packer M, Claggett B, Lefkowitz MP et al. Effect of neprilysin inhibition on renal function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure who are receiving target doses of inhibitors of the renin-angiotensin system: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:547-554.

Linee guida KDIGO: dove si posizionano gli inibitori degli SGLT2

Pamela **Piscitelli**, Maria Maddalena **D'Errico**, Anna **Ruseo** e Salvatore **De Cosmo**

Unità Complessa di Medicina Interna-Endocrinologia
IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" San Giovanni Rotondo (FG)

Da pochi mesi sono state pubblicate le nuove linee guida *Kidney Disease: Improving Global Outcome* (KDIGO) (1) sulla gestione del diabete in persone con malattia renale cronica (MRC). Queste includono raccomandazioni riguardanti l'approccio terapeutico globale per le persone con diabete e MRC, comprendenti quindi non solo suggerimenti farmacologici, ma anche interventi sullo stile di vita, consigli sull'automonitoraggio glicemico, target dei fattori rischio da raggiungere nonché approcci all'autogestione e modelli di cura (Figura 1).

Il diabete è la principale causa al mondo di MRC (2) e, mentre nelle ultime due decadi le complicanze cardiovascolari (CV) del diabete hanno mostrato un lieve ma costante trend verso la riduzione dell'incidenza, questo non si è verificato se non marginalmente per l'insufficienza renale terminale (IRT) (3).

In passato è stata molto accreditata la visione glucocentrica nella patogenesi delle complicanze croniche della malattia diabetica, tuttavia il trattamento intensivo dell'iperglicemia ha dimostrato un impatto solo marginale sulle complicanze micro e soprattutto macrovascolari del diabete (4).

Più recentemente, grazie ai risultati dei cosiddetti CVOT, *cardiovascular outcome trials*, vi è stata una svolta di questo paradigma. Come oramai ben sappiamo, gli studi di sicurezza CV richiesti dall'FDA (5) dopo la pubblicazione della meta-analisi di Nissen et al. (6), hanno documentato per le classi di farmaci antiiperglicemici emergenti non solo sicurezza nel loro utilizzo, ma per alcune di esse, segnatamente gli inibitori del SGLT2 (SGLT2-I) e GLP1 agonisti recettoriali (GLP-1 RA), la capacità di ridurre significativamente il rischio di eventi cardio-renali nelle persone con diabete mellito di tipo 2 (DMT2).

Evidenze molto forti supportano oggi le raccomandazioni all'utilizzo in particolare degli SGLT2-I nei pazienti con DMT2 e MRC, pazienti ad alto rischio sia di sviluppare eventi CV che di progredire verso l'IRT. Ed in questo senso le nuove linee guida KDIGO enfatizzano come la maggior parte dei pazienti con DMT2, MRC e filtrato glomerulare stimato (eGFR) >30 ml/min/1,73m² possano beneficiare del trattamento con un SGLT2-I (Forza della raccomandazione 1A). Queste molecole che si sono dimostrate efficaci nel ridurre il rischio di MRC e malattia CV, possono essere utilizzate come farmaco di prima linea anche associate alla metformina (Figura 2). Quando la associazione di questi due farmaci non è disponibile o i farmaci non sono tollerati o quando non sono efficaci nel raggiungere i target glicemici (Figura 3), viene suggerita l'aggiunta di un altro farmaco antiiperglicemico basandosi sulle preferenze del paziente, la presenza di comorbidità, sul valore del eGFR ed infine sul costo (Figura 4). In generale, dopo un SGLT2-I, viene scelto un GLP1-RA, farmaci che si sono dimostrati efficaci nel ridurre oltre al rischio CV anche l'albuminuria e probabilmente sono in grado di rallentare il declino del GFR.

Com'è noto, gli SGLT2-I sono stati valutati nei pazienti con DMT2 in tre CVOT (EMPAREG-OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI) (7-9) nei quali l'*outcome* composito renale era un endpoint secondario

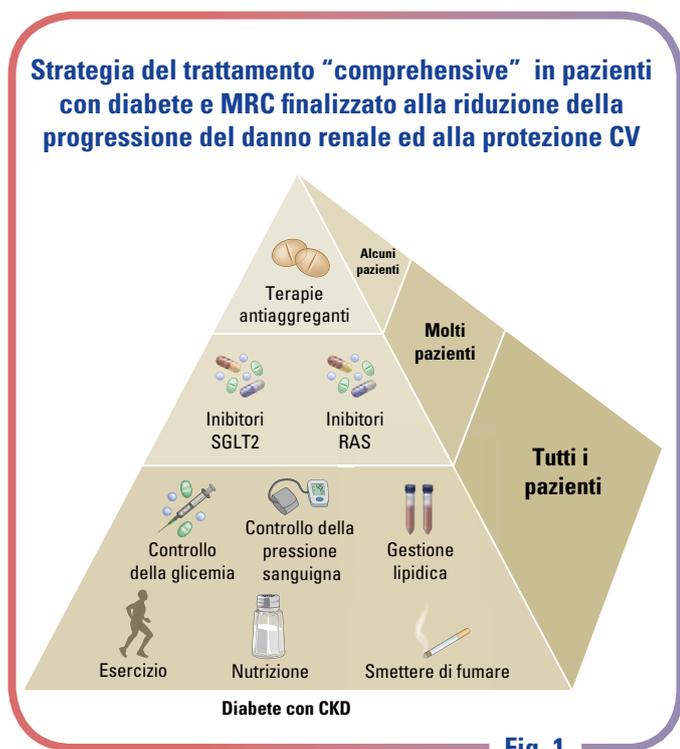


Fig. 1

Algoritmo del trattamento con la scelta dei farmaci antiiperglicemici per i pazienti con DMT2 e MRC

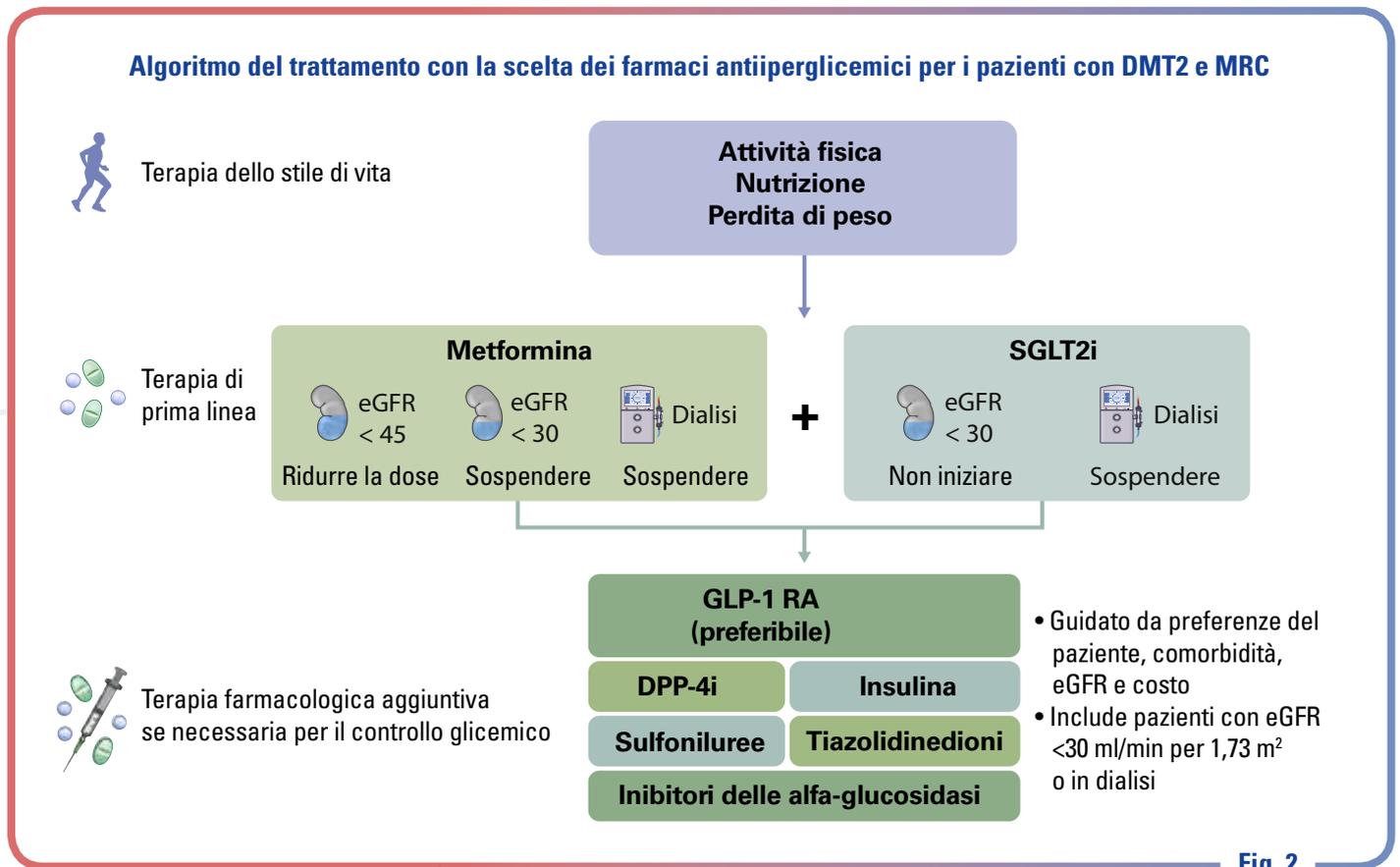


Fig. 2

ed in uno dedicato specificamente all'*outcome* renale in pazienti con DMT2 e MRC (CREDESCENCE) (10). Una recente meta-analisi di questi studi ha documentato una ampia protezione associata all'utilizzo di questa classe di farmaci dalla progressione della MRC, RR: 0,67, CI 95% 0,52-0,86) (11).

Al momento della pubblicazione della lineeguida KDIGO erano stati presentati i risultati di un secondo trial condotto in pazienti con MRC, il DAPA-CKD, che ha valutato l'efficacia del dapagliflo-

zin per quando riguarda la protezione renale. Lo studio ha mostrato una riduzione significativa dell'*endpoint* renale composito (HR: 0.61, IC 95%: 0,51-0,72) nel braccio a trattamento attivo. Peraltro questo studio ha dimostrato che l'efficacia del farmaco era simile nei pazienti con o senza DMT2 oltre che essere indipendente dai livelli basali di eGFR e di albuminuria (12).

Infine gli effetti benefici cardiovascolari e renali degli SGLT2 sono stati dimostrati anche in due trial condotti in pazienti con insuf-

Target dell'HbA1c nei pazienti con diabete e MRC



Fig. 3

ficienza cardiaca con ridotta frazione di eiezione che hanno valutato il dapagliflozin e l'empagliflozin (DAPA-HF e EMPEROR-Reduced) (13-14).

Nelle linee guida vengono anche ricordati gli eventi avversi associati all'utilizzo di questi farmaci quali l'infezione delle vie genitali, il rischio di chetoacidosi normoglicemica e l'aumento delle amputazioni distali degli arti inferiori evidenziato in un unico studio (8). All'utilizzo di questi farmaci non è associato un rischio aumentato di ipoglicemie.

Il Gruppo di lavoro ricorda come i benefici di questa classe di farmaci si osservano per differenti strati di eGFR (fino a 30-44 ml/min/1,73m²) e di albuminuria (compresa la normoalbuminuria). Questa osservazione è a supporto del dato che l'efficacia protettiva degli SGLT2-I è indipendente dall'effetto antiiperglicemico che peraltro si riduce significativamente per valori di eGFR bassi.

Per tutti questi motivi il Gruppo di Lavoro delle KDIGO ha suggeriscono che pazienti con DMT2, MRC e eGFR >30 ml/min/1,73m² dovrebbero essere trattati con SGLT2-I, indipendentemente dai livelli di GFR, di albuminuria e di HbA1c. La scelta dovrebbe dare priorità a quelle molecole che hanno documentata efficacia di protezione renale e cardiovascolare.

Il Gruppo di Lavoro da inoltre una serie di consigli, basati su evidenze, su come implementare l'utilizzo degli SGLT2-I in aggiunta alla terapia antiiperglicemica in corso. Nei pazienti che non sono a target glicemico o che pur essendo a target, possono raggiungere in sicurezza valori di HbA1c ancora più bassi ad esempio pazienti a target glicemico in trattamento con la sola metformina o con altri farmaci a basso rischio di indurre ipoglicemia, l'SGLT2-I può essere aggiunto in sicurezza alla terapia in corso.

Per i pazienti nei quali l'aggiunta di SGLT2-I può invece indurre

Fattori che influenzano la scelta dei farmaci antiiperglicemici oltre gli SGLT2-I e la metformina nei pazienti con DMT2 e MRC

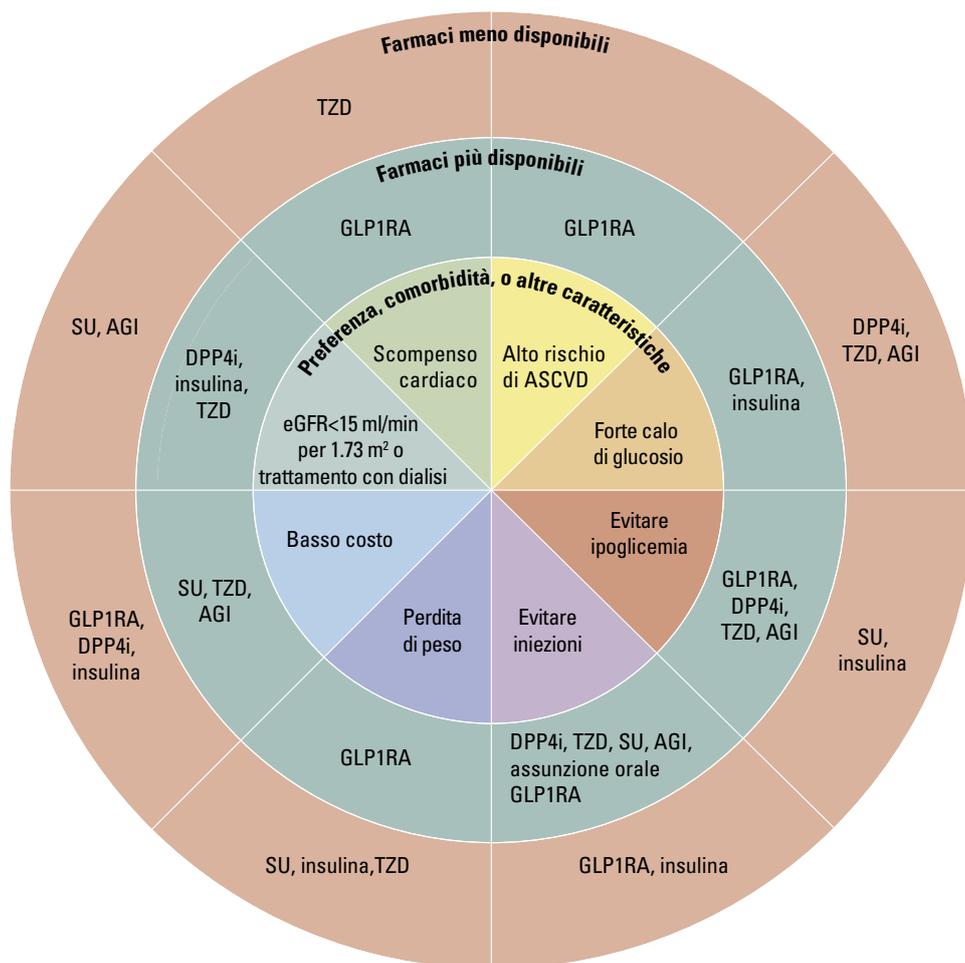


Fig. 4

ipoglicemia (ad esempio pazienti in terapia con farmaci in grado di provocare ipoglicemia come sulfoniluree o insulina) ed a target di HbA1c, potrebbe essere utile sospendere o ridurre il dosaggio del farmaco in grado di indurre ipoglicemia (non la metformina) per facilitare l'aggiunta dell'SGLT2-I.

Il Gruppo di Lavoro raccomanda che i pazienti dovrebbero essere avvisati dei potenziali eventi avversi associati all'utilizzo degli SGLT2-I. In particolare viene data enfasi alla possibile lieve contrazione di volume e riduzione della pressione arteriosa. In caso di pazienti a rischio di ipovolemia, per esempio a causa della concomitante terapia diuretica in corso, potrebbe essere necessaria una riduzione della posologia del diuretico per evitare i sintomi da contrazione di volume avvisando di questo anche il paziente.

È noto che all'inizio della terapia con gli SGLT2-I si può avere una lieve riduzione del GFR. È una riduzione reversibile dovuta ad un fenomeno emodinamico. Non è affatto un indicatore alla sospensione della terapia. Nello studio CREDENCE il canaglifozin è stato continuato anche in pazienti nei quali durante lo studio il

eGFR scendeva al di sotto di 30ml/min/1,73m² (10). Basandosi su questa osservazione il Gruppo di Lavoro consiglia di continuare l'SGLT2-I anche in quei pazienti nei quali il eGFR scende al disotto di 30 ml/min/1,73m² a meno che non sia più tollerato o il paziente necessita di terapia renale sostitutiva.

Non viene raccomandato dal Gruppo di lavoro l'utilizzo degli SGLT2-I nei pazienti con trapianto renale a causa di possibili infezioni dovute al farmaco

In conclusione, le nuove linee guida KDIGO offrono una serie di consigli e raccomandazioni, basate sulle evidenze, sulla cura delle persone con DMT2 e MRC. Basandosi su una revisione sistematica della letteratura, enfatizzano l'utilizzo degli SGLT2-I, particolarmente le molecole che hanno documentato una efficacia nella protezione cardio-renale, sia in termini di prevenzione che di cura. L'obiettivo del Gruppo di Lavoro è quello di favorire l'implementazione dei trattamenti più idonei riducendo il gap ancora ampio esistente tra le evidenze di buona pratica clinica e la pratica clinica corrente.

BIBLIOGRAFIA

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2020;98(4S):S1–S115.
2. Saran, R.; Robinson, B.; Abbott, K.C.; Bragg-Gresham, J.; Chen, X.; Gipson, D.; Gu, H.; Hirth, R.A.; Hutton, D.; Jin, Y.; et al. US renal data system 2019 annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. *Am. J. Kidney Dis.* 2020, 75, S1–S64.
3. Gregg, E.W.; Li, Y.; Wang, J.; Burrows, N.R.; Ali, M.K.; Rolka, D.; Williams, D.E.; Geiss, L. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N. Engl. J. Med.* 2014, 370, 1514–1523.
4. Ruospo M, Saglimbene VM, Palmer SC, De Cosmo S, Pacilli A, Lamacchia O, Cignarelli M, Fioretto P, Vecchio M, Craig JC, Strippoli GF. Cochrane Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression. *Database Syst Rev.* 2017;6:CD010137. doi: 10.1002/14651858.CD010137.pub2.
5. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Diabetes Mellitus-Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes; December 2008. Available online: www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf
6. Nissen SE and Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes *N Engl J Med* 2007;356:2457-2471
7. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117–2128
8. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644–657
9. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380:347–357
10. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380:2295–2306.
11. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, Mahaffey KW, Charytan DM, Wheeler DC, Arnott C, Bompont S, Levin A, Jardine MJ SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:845–854.
12. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1436–46.
13. 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
14. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413–24.

Sicurezza degli SGLT-2i: se ne parla troppo?

Andrea **Giacconi**

*Centro per le Malattie Endocrine e Metaboliche
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

Ormai da qualche anno i diabetologi hanno a disposizione nel proprio armamentario terapeutico più farmaci capaci di effetti protettivi dimostrati ed importanti per i propri pazienti, che vanno ben oltre il pur importante trattamento dell'iperglicemia e la prevenzione delle complicanze microvascolari. Più linee guida (incluse le Italiane, pronte, ma attualmente in valutazione da parte dell'Istituto Superiore di Sanità) raccomandano con forza il loro utilizzo, almeno nei pazienti che, per aumentato rischio, possono beneficiare di questi importanti effetti protettivi.

Non solo, questi effetti protettivi sono così importanti ed indipendenti dalla presenza di iperglicemia (o di diabete) che il loro utilizzo, almeno per gli SGLT-2i, sarà presto implementato anche

da altre specialità, come cardiologi e nefrologi, anche in pazienti senza diabete.

È importante ricordare che anche nel paziente a basso rischio cardiovascolare, senza storia di scompenso cardiaco ed a basso rischio di insufficienza renale, l'uso degli SGLT-2i permette di ottenere ulteriori importanti benefici (1), soprattutto se comparati ai ben più utilizzati DPP-4i: riduzione del peso e della pressione arteriosa, riduzione della massa grassa, riduzione dell'uricemia, miglioramento dell'insulino-resistenza solo per citarne i principali, il tutto con una efficacia (su HbA1c) assolutamente comparabile. Nonostante le fortissime evidenze scientifiche, le linee guida, le raccomandazioni, gli eventi formativi, noi diabetologi

Possibili effetti indesiderati con empagliflozin

Sintesi del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (Bugiardino)

Grave reazione allergica, osservata con frequenza non nota

Chetoacidosi diabetica, osservata raramente (può manifestarsi fino a 1 persona su 1.000).

Ipoglicemia, frequenza molto comune (può manifestarsi in più di 1 persona su 10) se prende empagliflozin con un altro medicinale come sulfanilurea o insulina

Infezione delle vie urinarie, frequenza comune (può manifestarsi fino a 1 persona su 10)

Disidratazione, frequenza non comune (può manifestarsi fino a 1 persona su 100)

Altri effetti indesiderati:

- infezione genitale da lieviti (candidosi)
- aumento della quantità di urina oppure stimolo ad urinare più spesso
- prurito
- eruzione cutanea o arrossamento della pelle con protuberanze, trasudazione o vescicole
- sete
- aumento dei livelli di colesterolo

Altri effetti indesiderati non comuni

- orticaria
- sforzo o dolore allo svuotamento della vescica
- diminuzione della funzionalità renale
- aumento ematocrito
- fascite necrotizzante del perineo o gangrena di Fournier

Modificata da Ref. 3

Tab. 1

(forse soprattutto noi Italiani) continuiamo a non utilizzare questi farmaci, di fatto privando i nostri pazienti di importanti benefici. Difficile trovare la causa di tale contraddizione. Inerzia? Poca esperienza? Scarsità di tempo? Dubbi sulla sicurezza? Paura dei possibili effetti collaterali?

Il confronto fra una recentissima meta-analisi (2) ed un classico bugiardino (tabella 1) (3) può forse farci capire la reale entità del problema. Iniziamo dall'unico evento avverso potenzialmente letale: la chetoacidosi. Il rischio per questo evento è sicuramente aumentato con l'uso degli SGLT-2i (1), secondo la metanalisi di circa il 300%. Ma i numeri assoluti sono assolutamente bassissimi: 41 casi in più su oltre 20mila pazienti trattati. A questi numeri corrisponde un aumento assoluto di rischio dello 0,18% (meno di 2 per 1000) ed un Number Needed to Harm (NNH) di oltre 500 pazienti trattati. Il dato è del tutto simile a quanto scritto sul bugiardino, quindi rarissimo. Di più, perfettamente evitabile. Senza entrare sui meccanismi, è bene ricordare che la chetoacidosi diabetica insorge solo per carenza (assoluta) di insulina. Appare quindi sufficiente istruire il paziente a non sospendere per alcun motivo l'insulina basale (se trattato con insulina) ed a rispettare la "sick-day rule": in caso di malattia acuta, soprattutto gastro-intestinale, sospendendo per qualche giorno il farmaco (4). Esattamente come si dovrebbe fare con la più familiare metformina (5). Forse qualche maggiore rischio potrebbe essere presente in un paziente con sospetto LADA non insulino-trattato (il paziente potrebbe diventare insulino-dipendente senza accorgersene per il mantenimento di una glicemia discreta nonostante la carenza di insulina). Di nuovo, la sick-day rule è certamente in grado di prevenire qualsiasi evento grave. Sempre ricordando che EMA ha anche approvato alcuni SGLT inibitori anche nel diabete di tipo 1 (certo a maggiore rischio).

Altro evento, certamente non grave, è la possibile infezione delle vie urinarie. Di nuovo, la citata meta-analisi riporta un aumento del possibile rischio per questo evento avverso (1). Ma, di nuovo, i numeri sono molto piccoli: aumento assoluto di rischio dell'1%, NNH di almeno 90 pazienti trattati. Ben più frequenti (penso sia capitato almeno un caso a chiunque di noi abbia prescritto un SGLT-2i) sono le infezioni (prevalentemente micotici) dei genitali esterni, soprattutto nelle donne. Il rischio per questo evento avverso è sostanzialmente raddoppiato sia negli uomini che nelle donne (di base più alto nelle donne per ovvi motivi anatomici). Come abbiamo ormai ben imparato, è un evento facilmente riducibile raccomandando adeguata igiene. Ma quel che forse conviene ricordare è che (per motivi ancora non noti) l'uso contemporaneo di un DPP-4i insieme con un SGLT-2i riduce il rischio di infezioni del tratto genito-urinario (riduzione del 49% nel tratto genitale e del 26% nel tratto genito-urinario) (6). Vista l'importanza dei benefici ottenibili con un SGLT-2i (e la assoluta sicurezza dei DPP-4i) non tralascerei

l'ipotesi di aggiungere un DPP-4i anche solo per ridurre il rischio di questo non grave, ma certamente fastidioso, evento avverso. Forse l'evento avverso più temuto è la Gangrena di Fournier. In questo caso i numeri sono così bassi che è persino difficile raccogliere una casistica statisticamente valida. In una serie di casi raccolta prima del warning dell'FDA furono identificati solo 47 casi (7) in tutti gli Stati Uniti. Attualmente in letteratura vengono descritti solo casi sporadici, quasi sempre in pazienti con importanti comorbidità. Apparentemente non sembra esserci un nesso fisio-patologico fra SGLT-2i e questa malattia e, francamente, riterrei di affermare che i casi descritti sono forse più dovuti ad una maggiore attenzione su questo evento che non ad un reale rapporto di causa-effetto. Un pò come la descritta (sul bugiardino) "eruzione cutanea o arrossamento della pelle con protuberanze, trasudazione o vescicole". Dipenderà davvero dal farmaco? Non lo sapremo mai. Ma è la statistica che deve guidarci. È assai più probabile che il nostro paziente abbia una lattico-acidosi da metformina (anche con eGFR normale, basta una coincidente insufficienza renale acuta da mezzo di contrasto, a me è capitato) che una rarissima gangrena di Fournier.

Al contrario, un evento avverso potenzialmente importante, noto e descritto, statisticamente significativo, è l'aumento del colesterolo. Oggi nessuno quasi ci fa più caso, eppure è ben noto che gli SGLT-2i aumentano il colesterolo (sia LDL che HDL).

Nello studio CANVAS fu fatta un'analisi ad interim proprio per valutare se questo aumento del colesterolo dovuto agli SGLT-2i potesse essere accompagnato da un aumento del rischio per eventi cardio-vascolari. Oggi, che ben sappiamo quale potenza di prevenzione cardiovascolare ha questa classe di farmaci, nessuno (giustamente) se ne preoccupa. Classico esempio di saggia valutazione del rapporto rischio/beneficio di ogni farmaco.

Due parole sugli ultimi possibili eventi avversi, proprio perché citati dal bugiardino. Ad essere sinceri, alcuni di questi non sono affatto eventi avversi. Anzi, alcuni sono voluti e spesso coinvolti come responsabili della protezione cardiovascolare ottenibile con questi farmaci, o comunque legati strettamente al loro meccanismo di azione. La "disidratazione" è dovuta all'iniziale bilancio negativo dell'acqua corporea. Sappiamo infatti che nei primi giorni di uso del farmaco può essere presente un modesto aumento della diuresi, da cui il bilancio negativo. In più, non è improbabile che la "disidratazione" sia responsabile della drammatica riduzione degli eventi di scompenso cardiaco ottenibile con questi farmaci. Ad essa consegue l'ovvio aumento dell'ematokrito. Non a caso, una approfondita "mediation analysis" trova proprio nell'aumento dell'ematokrito il parametro maggiormente legato alla (straordinaria) riduzione della mortalità cardiovascolare ottenuta nell'EMPAREG-OUTCOME (8).

Un cenno, direi con un sorriso, (tabella 2) sulla "diminuzione della funzionalità renale" riportata sul bugiardino. È ben noto

Tabella riassuntiva dei principali risultati degli studi CVOT vs placebo

	Aumento rischio assoluto	Aumento rischio relativo	NNH
eDKA	0,2	279	561
ipoglicemie	2,6	12	39
infezioni vie urinarie	1,1	7	90
infezioni genitali (M)	4,5	182	22
infezioni genitali (F)	7,2	198	14
fratture	0,5	12	221
amputazioni	0,6	41	161
deplezione di volume	0,8	14	122

NNH: Number Needed to Harm: numero di pazienti da trattare perché possa accadere un evento avverso

CVOT: cardiovascular outcome trial

Modificata da Ref. 10

Tab. 2

che gli SGLT-2i hanno un importante effetto di protezione renale. Seguendo le regole EMA, la protezione renale può essere riportata sul bugiardino solo se dimostrato da uno specifico trial, ma tutti gli SGLT-2i hanno chiaramente dimostrato un rallentamento della progressiva riduzione del filtrato, anche nei pazienti non albuminurici, a cominciare da empaglifozin (9).

Il meccanismo d'azione? Ancora non noto, ma certamente accompagnato dalla iniziale, modesta riduzione del filtrato che si osserva con l'inizio del farmaco. Esattamente come ACE-inibitori e Sartani che, infatti, vengono normalmente utilizzati anche

a questo scopo. Riassumendo, a parte le infezioni genitali, gli SGLT-2i sono farmaci certamente sicuri. Più importante, il rapporto rischio/beneficio, anche in pazienti non accompagnati da rischio di scompenso cardiaco, elevato rischio cardiovascolare o altro, è certamente superiore a tutte le altre classi di farmaci per il diabete, comparabile solo ad (alcuni) GLP-1 RA.

Il loro utilizzo dovrebbe, per scienza, essere certamente molto più elevato di quanto non accada oggi in Italia. Per il benessere dei nostri pazienti, ma anche per la nostra coscienza di diabetologi.

BIBLIOGRAFIA

1. Giaccari A. Sodium-glucose co-transporter inhibitors: Medications that mimic fasting for cardiovascular prevention. *Diabetes Obes Metab.* 2019 Oct;21(10):2211-2218. doi: 10.1111/dom.13814.
2. Zheng C, Lin M, Chen Y, Xu H, Yan L, Dai H. Effects of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on cardiovascular, renal, and safety outcomes in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol.* 2021 Apr 22;20(1):83. doi: 10.1186/s12933-021-01272-z.
3. Documento AIFA https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000092_043443_FI.pdf&sys=m0b113.
4. Goldenberg RM, Gilbert JD, Hramiak IM, Woo VC, Zinman B. Sodium-glucose co-transporter inhibitors, their role in type 1 diabetes treatment and a risk mitigation strategy for preventing diabetic ketoacidosis: The STOP DKA Protocol. *Diabetes Obes Metab.* 2019 Oct;21(10):2192-2202. doi: 10.1111/dom.13811.
5. Giaccari A, Solini A, Frontoni S, Del Prato S. Metformin Benefits: Another Example for Alternative Energy Substrate Mechanism? *Diabetes Care.* 2021 Mar;44(3):647-654. doi: 10.2337/dc20-1964.
6. Fadini GP, Bonora BM, Mayur S, Rigato M, Avogaro A. Di-peptidyl peptidase-4 inhibitors moderate the risk of genitourinary tract infections associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Mar;20(3):740-744. doi: 10.1111/dom.13130.
7. Fadini GP, Sarangdhar M, De Ponti F, Avogaro A, Raschi E. Pharmacovigilance assessment of the association between Fournier's gangrene and other severe genital adverse events with SGLT-2 inhibitors. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2019 Oct 4;7(1):e000725. doi: 10.1136/bmjdr-2019-000725.
8. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E,

- Schumacher M, Schmoor C, Ohneberg K, Johansen OE, George JT, Hantel S, Bluhmki E, Lachin JM. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care*. 2018 Feb;41(2):356-363. doi: 10.2337/dc17-1096.
9. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HL, Broedl UC, Zinman B, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):323-34. doi: 10.1056/NEJMoa1515920.
10. Zheng C, Lin M, Chen Y, Xu H, Yan L, Dai H. Effects of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on cardiovascular, renal, and safety outcomes in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Apr 22;20(1):83. doi: 10.1186/s12933-021-01272-z.

SGLT2i: esperienze di real life

Benedetta Maria Bonora

Dipartimento di Medicina, Università di Padova, 35128 Padova

Gli inibitori dei co-trasportatori sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) sono farmaci che bloccano il responsabile del riassorbimento della maggior parte (90%) del glucosio filtrato dai glomeruli renali. Tale trasportatore è localizzato a livello prossimale del tubulo contorto prossimale. Ne risulta un'aumentata escrezione renale di glucosio (70/80 g) che si traduce in una riduzione della glicemia plasmatica e quindi di conseguenza dell'emoglobina glicata (Figura 1). Calo che si attesta nella maggior parte degli studi registrativi di fase 3 sui 0.7-0.8%. Questo meccanismo d'azione è dipendente dai livelli di glicemia ma indipendente dall'azione dell'insulina. L'escrezione di glucosio si traduce anche nella perdita di 280-300 kcal al giorno e di conseguenza in una riduzione del peso corporeo che nella maggior parte degli studi è di 2-3 kg

in media, sia quando assunto in monoterapia che in add-on ad altri ipoglicemizzanti. La glicosuria inoltre, per effetto osmotico, causa un maggior output urinario con conseguente riduzione della pressione sistolica che negli studi di fase 3 si attestava tra i 3 e i 5 mmHg (1). Negli studi di outcome cardiovascolare (CVOTs) gli SGLT2i, rispetto al placebo, hanno dimostrato la capacità di ridurre gli eventi cardiovascolari maggiori (MACE), la mortalità cardiovascolare e l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco (HHF) (Tabella 1). Inoltre, la terapia con SGLT2i era associata ad una progressione più lenta della malattia renale ed a tassi minori di eventi renali tra cui la progressione dell'albuminuria, il raddoppio della creatinina, l'inizio di terapia sostitutiva o la morte per causa renale (Tabella 1) (2-11).

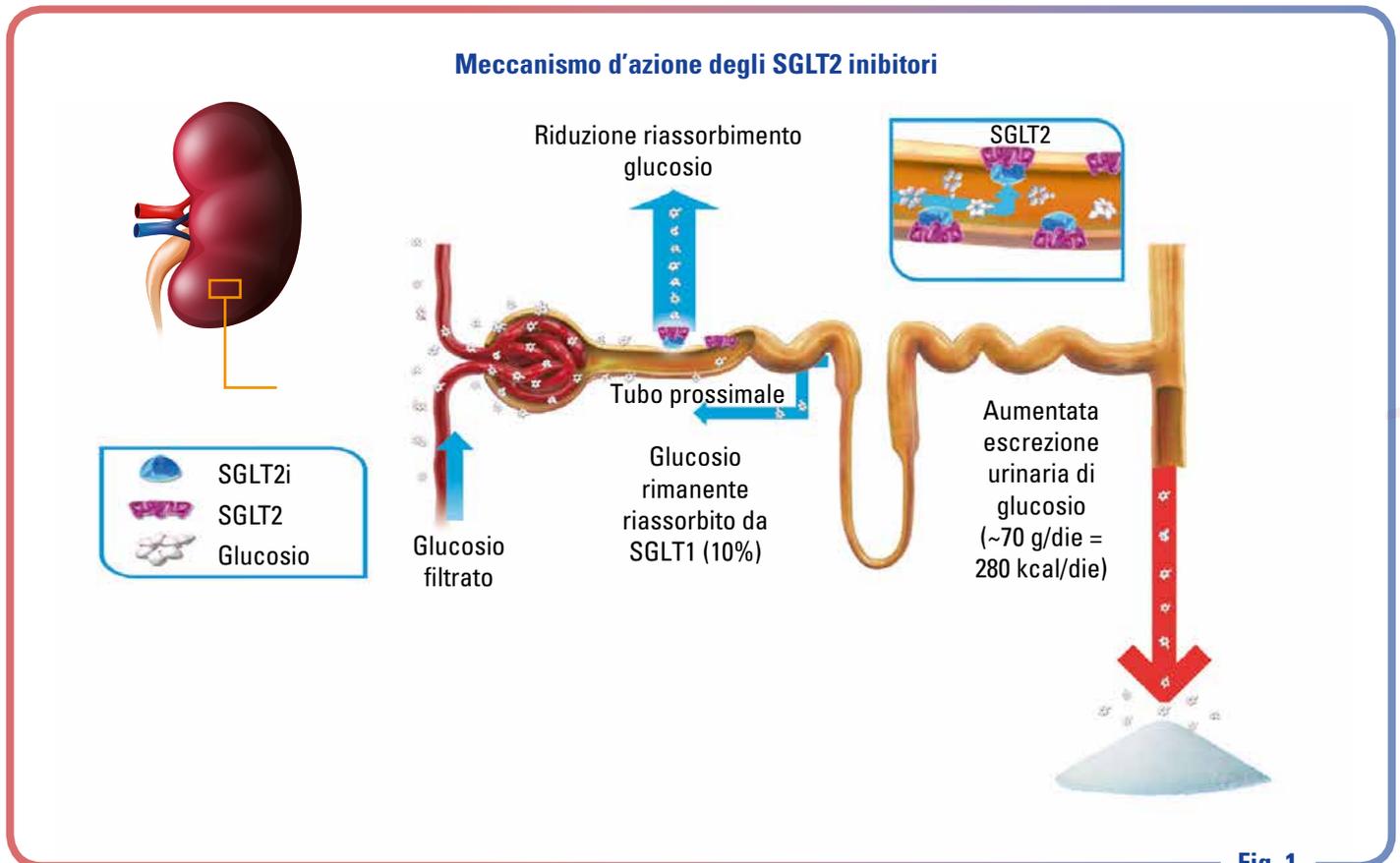


Fig. 1

Tabella riassuntiva dei principali risultati degli studi CVOT vs placebo

Studio	MACE	Mortalità per tutte le cause	HHF	Esito del rene
EMPA-REG OUTCOME	0,86 (0,74 - 0,99)	0,68 (0,57 - 0,82)	0,65 (0,50 - 0,85)	0,54 (0,40 - 0,75)
CANVAS	0,86 (0,75 - 0,97)	0,87 (0,74 - 1,01)	0,67 (0,52 - 0,87)	0,60 (0,47 - 0,77)
DECLARE-TIMI 58	0,93 (0,84 - 1,03)	0,93 (0,82 - 1,04)	0,73 (0,61 - 0,88)	0,53 (0,43 - 0,66)
CREDENCE	0,80 (0,67 - 0,95)	0,83 (0,68 - 1,02)	0,61 (0,47 - 0,80)	0,66 (0,53 - 0,81)
VERTIS-CV	0,99 (0,88 - 1,12)	0,93 (0,80 - 1,08)	0,70 (0,54 - 0,90)	0,81 (0,64 - 1,03)
SCORED	0,77 (0,65 - 0,91)	0,99 (0,83 - 1,18)	0,67 (0,55 - 0,82)	0,71 (0,46 - 1,08)
SOLOIST-WHF	NA	0,82 (0,59 - 1,14)	0,64 (0,49 - 0,83)	NA
DAPA-HF	NA	0,83 (0,71 - 0,97)	0,70 (0,59 - 0,83)	0,71 (0,44 - 1,16)
EMPEROR-Reduced	NA	0,92 (0,77 - 1,10)	0,70 (0,58 - 0,85)	0,50 (0,32 - 0,77)
DAPA-CKD	NA	0,69 (0,53 - 0,88)	NA	0,56 (0,45 - 0,68)

MACE = eventi cardiovascolari avversi maggiori; **HHF** = ricovero per insufficienza cardiaca; **NA** = non disponibile

Tab. 1

Tali effetti sembrano essere indipendenti dal miglioramento del controllo glicemico. A sostegno di questa ipotesi vi sono i risultati degli studi DAPA-HF ed EMPEROR-Reduced che hanno incluso pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta con o senza storia di diabete. In questi studi si è osservata una riduzione significativa dell'HHF, della morte per tutte le cause e della mortalità cardiovascolare, nonché un beneficio significativo su outcome renali, nel gruppo di pazienti trattato con gli SGLT2i dapagliflozin ed empagliflozin rispetto al gruppo trattato con placebo, indipendentemente dalla presenza o meno di diabete (12,13). Allo stesso modo, lo studio DAPA-CKD ha dimostrato che il trattamento con dapagliflozin riduce il rischio di endpoint renali, la morte per cause cardiovascolari o l'HHF e la mortalità per tutte le cause in pazienti con malattia renale cronica, con o senza diabete (14).

Gli studi randomizzati controllati (RCT) tuttavia sono condotti su popolazioni selezionate, con dimensioni del campione relativamente ridotte e durata di follow-up relativamente breve, in setting "controllati" e in centri specializzati. I risultati, quindi, potrebbero non essere generalizzabili all'intera popolazione seguita nella pratica clinica.

Le analisi di dati "real-life", grazie ad enormi quantità di dati, offrono informazioni aggiuntive a quelle fornite dagli RCT, la popolazione studiata è più ampia, più eterogenea e più rappresentativa della realtà osservata tutti i giorni nella pratica clinica. La Real world evidence pertanto può essere considerata uno strumento complementare alla ricerca dei RCT (15). A tale scopo vengono utilizzati dati provenienti da cartelle cliniche elettroniche, grossi registri nazionali e database amministrativi, registri

assicurativi. La metodica del propensity score matching viene solitamente usata per ottenere 2 gruppi paragonabili per caratteristiche cliniche al baseline.

Negli ultimi anni sono stati pubblicati diversi studi real-world osservazionali, retrospettivi, che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza degli SGLT2i in diversi contesti clinici e geografici (16) (Tabella 2). Lo studio CVD-REAL è stato il primo grande studio retrospettivo osservazionale multinazionale che ha raccolto dati da cartelle cliniche elettroniche e registri di 6 nazioni (Stati Uniti, Norvegia, Danimarca, Svezia, Germania e Regno Unito) per un totale di più di 300.000 pazienti con un follow-up di circa 200.000 persone/anno. Sono stati confrontati i tassi di HHF e morte per tutte le cause in pazienti che iniziavano una terapia con SGLT2i rispetto a pazienti che iniziavano altri farmaci ipoglicemizzanti. Lo studio ha dimostrato che nella pratica clinica la terapia con SGLT2i si associava ad una riduzione del 39% del rischio di HHF e del 51% della morte per tutte le cause (17). Riduzione significativa di MACE associata al trattamento con SGLT2i si è osservata nello studio CVD-REAL Nordic che ha analizzato dati provenienti da Danimarca, Norvegia e Svezia (18). In linea con tali risultati sono quelli ottenuti dallo studio CVD-REAL 2 che ha raccolto dati di più di 400,000 soggetti provenienti da sei paesi: Australia, Canada, Israele, Giappone, Singapore e Corea del Sud. Il trattamento con SGLT2i si associava ad un rischio significativamente inferiore di morte per tutte le cause (-49%), HHF (-36%), infarto del miocardio (-19%) e ictus (-32%) (19).

La prima analisi ad interim dello studio EMPRISE ha valutato in maniera specifica, il rischio di HHF nella pratica clinica quotidiana.

na, in pazienti che iniziavano un trattamento con empagliflozin rispetto al DPP4 inibitore più frequentemente prescritto negli Stati Uniti, sitagliptin, utilizzando 2 database degli USA. Rispetto a sitagliptin, l'utilizzo di empagliflozin in pazienti con diabete con e senza storia di malattia cardiovascolare, era associato ad un rischio di HHF più basso del 50% (20). Il beneficio su HHF è coerente con quanto emerso da altri studi real-world mentre gli outcomes mortalità cardiovascolare e per tutte le cause non sempre esplorati negli studi hanno dato risultati non sempre significativi (21) (Tabella 2). In un recente studio osservazionale, retrospettivo, italiano, condotto in Veneto, sono stati confrontati outcomes cardiovascolari in pazienti che iniziavano un SGLT2i rispetto a quelli che iniziavano un GLP-1 receptor agonist, farma-

ci che anch'essi hanno dimostrato un beneficio cardiovascolare nei CVOTs (22). L'endpoint primario era un composito di primo episodio di infarto del miocardio, stroke e mortalità per tutte le cause. Con la tecnica del propensity score matching sono stati individuati 4,298 pazienti per ciascun gruppo. Il trattamento con SGLT2i si associava ad una riduzione significativa del rischio di eventi cardiovascolari e morte per tutte le cause (HR 0.78, 95% IC 0.61-0.99), di HHF (HR 0.59, 95% IC 0.35-0.99) e di ospedalizzazione per causa cardiovascolare (HR 0.82, 95% IC 0.69-0.99) rispetto al trattamento con GLP-1 receptor agonist (23). Per quanto riguarda gli effetti protettivi renali, lo studio osservazionale, multinazionale CVD-REAL 3 ha analizzato retrospettivamente i dati di circa 70,000 pazienti di Italia, Israele, Giappone,

Tabella riassuntiva dei principali risultati degli studi real-world

Studio	Confronto	Mortalità cardiovascolare	Mortalità per tutte le cause	HHF
CVD-REAL	SGLT2i vs GLM	NA	0,49 (0,41–0,57)	0,61 (0,51–0,73)
Persson et al. (2017)	SGLT2i vs DPP4i	0,76 (0,53–1,08)	0,59 (0,49–0,72)	0,62 (0,50–0,77)
Gautam et al. (2017)	SGLT2i vs DPP4i	NA	NA	0,68 (0,54–0,86)
CVD-REAL 2 (2018)	SGLT2i vs GLM	NA	0,43 (0,29–0,65)	0,61 (0,48–0,76)
Kim et al. (2018)	SGLT2i vs DPP4i	NA	NA	0,66 (0,58–0,78)
OBSERVE-4D (2018)	Cana vs GLM	NA	NA	0,39 (0,26–0,60)
EASEL (2018)	SGLT2i vs GLM	NA	0,44 (0,35–0,55)	0,33 (0,23–0,49)
Stapff (2018)	SGLT2i vs DPP4i	NA	NA	NA
DECLARE-like (2018)	Dapa vs GLM	0,56 (0,38–0,82)	0,47 (0,38–0,59)	0,79 (0,57–0,87)
EMPRISE (2019)	Empa vs Sita	NA	NA	0,51 (0,39–0,68)
Pasternak et al. (2019)	SGLT2i vs DPP4i	0,53 (0,40–0,71)	0,75 (0,61–0,91)	0,55 (0,42–0,73)
CVD-REAL Nordic (2019)	SGLT2i vs GLM	0,53 (0,40–0,71)	0,51 (0,45–0,58)	0,70 (0,61–0,81)
EASEL (2019)	Cana vs GLM	0,65 (0,46–0,93)	0,54 (0,40–0,73)	0,23 (0,14–0,41)
Birkeland et al. (2020)	SGLT2i vs DPP4i	0,61 (0,44–0,85)	0,67 (0,59–0,77)	0,71 (0,59–0,86)
Filion et al. (2020)	SGLT2i vs DPP4i	0,60 (0,54–0,60)	0,60 (0,54–0,67)	0,43 (0,37–0,51)
Lee et al. (2020)	SGLT2i vs DPP4i	0,67 (0,49–0,90)	0,58 (0,49–0,67)	0,66 (0,49–0,89)
Jeon et al. (2020)	SGLT2i vs DPP4i	NA	0,86 (0,65–1,13)	NA
CVD-REAL 2 (2020)	SGLT2i vs DPP4i	NA	0,59 (0,52–0,67)	NA
CVD-REAL 3 (2020)	SGLT2i vs GLM	NA	0,83 (0,56–1,23)	NA
Longato et al. (2020)	SGLT2i vs GLP1-RA	NA	0,74 (0,43–1,29)	0,59 (0,35–0,99)
Seong et al. (2020)	SGLT2i vs DPP4i	NA	NA	0,58 (0,46–0,74)
Thein et al. (2020)	SGLT2i vs DPP4i	NA	0,79 (0,58–1,07)	NA

HHF = ricovero per insufficienza cardiaca; SGLT2i = inibitore del co-trasportatore 2 del sodio-glicucosio; GLM = farmaco per abbassare il glucosio; DPP4i = Inibitore dipeptidyl dipeptidase-4; NA = non disponibile

Tab. 2

Taiwan, e dal Regno Unito che iniziavano una terapia con SGLT2i o un altro ipoglicemizzante. L'outcome principale era il cambiamento nell'eGFR, endpoint secondario era un composito di riduzione sostenuta $\geq 50\%$ dell'eGFR, insufficienza renale terminale, dialisi, o il trapianto di rene. La terapia con SGLT2i era associata ad un rallentamento nel declino dell'eGFR e ad un minor rischio di eventi renali (24). Simili benefici renali si sono osservati in uno studio di coorte che ha utilizzato dati di registro nazionale di Scandinavia, Danimarca e Norvegia. Il trattamento con SGLT2i

era associato ad un rischio significativamente più basso (-58%) di eventi renale (prima occorrenza di terapia sostitutiva renale, ricovero ospedaliero per eventi renali o morte per cause renali) rispetto al trattamento con DPP4 inibitori (25).

In conclusione, complessivamente, i dati di real-world suggeriscono che i benefici cardiaci e renali degli SGLT2i osservati negli RCT sembrano essere ampiamente generalizzabili alla pratica clinica. Gli SGLT2i, pertanto, devono essere considerati farmaci di prima scelta per ogni paziente con diabete tipo 2.

BIBLIOGRAFIA

- Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Extraglycemic Effects of SGLT2 Inhibitors: A Review of the Evidence. *Diabetes. Metab. Syndr. Obes.* 2020;13:161–174.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015;373:2117–2128.
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2016;375:323–334.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2017;377:644–657.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2018;380:347–357.
- Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Erond N, Shaw W, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:691–704.
- Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:606–617.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2019;380:2295–2306.
- Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2020;383:1425–1435.
- Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 2021;384:117–128.
- Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N. Engl. J. Med.* 2021;384:129–139.
- Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 2020;383:1413–1424.
- Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. 2019;1–13.
- Heerspink HJL, Stefánsson B V, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N. Engl. J. Med.* 2020;383:1436–1446.
- Berger ML, Sox H, Willke RJ, Brixner DL, Eichler H-G, Goettsch W, et al. Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: Recommendations from the joint ISPOR-ISPE Special Task Force on real-world evidence in health care decision making. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2017;26:1033–1039.
- Krogh J, Hjorthøj C, Kristensen SL, Selmer C, Haugaard SB. The effect of sodium-glucose transport protein 2 inhibitors on mortality and heart failure in randomized trials versus observational studies. *Diabet. Med.* 2021;e14600.
- Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW, et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotranspo. *Circulation.* 2017;136:249–259.
- Birkeland KI, Jørgensen ME, Carstensen B, Persson F, Gulseth HL, Thuresson M, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:709–717.
- Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, Kim DJ, Karasik A, Shaw J, et al. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;71:2628–2639.
- Paterno E, Pawar A, Franklin J, Najafzadeh M, Déruaz-Luyet A, Brodovicz K, et al. Empagliflozin and the Risk of Heart Failure Hospitalization in Routine Clinical Care. *Circulation.* 2019;139:2822–2830.
- Paterno E, Goldfine AB, Schneeweiss S, Everett BM, Glynn RJ, Liu J, et al. Cardiovascular outcomes associated with canagliflozin versus other non-gliiflozin antidiabetic drugs: population based cohort study. *BMJ.* 2018;360:k119.
- Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:776–785.
- Longato E, Di Camillo B, Sparacino G, Gubian L, Avogaro A, Fadini GP. Cardiovascular outcomes of type 2 diabetic patients treated with SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists in real-life. *BMJ open diabetes Res. care.* 2020;8.
- Heerspink HJL, Karasik A, Thuresson M, Melzer-Cohen C, Chodick G, Khunti K, et al. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8:27–35.
- Pasternak B, Wintzell V, Melbye M, Eliasson B, Svensson A-M, Franzén S, et al. Use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and risk of serious renal events: Scandinavian cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1186.

Gli inibitori GLP-1RAs e SGLT2 riducono il rischio di decesso e disordini cardiovascolari: dati da uno studio real-world in Italia

a cura della Redazione

Commento a: Baviera M, Genovese S, Lepore V, Colacioppo P, Robusto F, Tettamanti M, D'Ettore A, Avanzini F, Fortino I, Nicolucci A, Roncaglioni MC, Giorgino F. Lower risk of death and cardiovascular events in patients with diabetes initiating glucagon-like peptide-1 receptor agonists or sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: A real-world study in two Italian cohorts. Diabetes Obes Metab. 2021 Jul;23(7):1484-1495. doi: 10.1111/dom.14361.

Introduzione

È noto come i pazienti con diabete presentino un più alto rischio di sviluppare malattie aterosclerotiche vascolari, scompenso cardiaco e malattie renali (1-3). Fino a poco tempo fa la terapia antiiperglicemica non si era dimostrata risolutiva nel diminuire gli eventi macrovascolari legati al diabete di tipo 2 e si riteneva perfino che alcuni farmaci potessero indurre danni cardiovascolari o aumentare la mortalità (4). Dati in letteratura hanno dimostrato l'efficacia di nuovi farmaci anti iperglicemici (antihyperglycaemic agents, AHAs) come gli antagonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1RAs) e gli inibitori del cotrasportatore 2 sodio- glucosio (SGLT2). Questi farmaci sono attualmente raccomandati come terapia per la gestione di pazienti con malattie cardiovascolari o che ne sono ad alto rischio, con malattie renali, e con scompenso cardiaco come terapia per il controllo della glicemia (5,6). Gli inibitori degli SGLT2 (SGLT2i) si sono dimostrati efficaci nel diminuire il numero di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e di decessi, mentre i GLP-1RAs sono associati ad una riduzione dell'incidenza di ictus e di eventi aterosclerotici (7-9).

La maggior parte degli studi si sono concentrati sulla valutazione degli SGLT2i rispetto agli altri farmaci AHAs, mentre l'efficacia dei GLP-1RAs è stata valutata in un numero minore di studi (10,11). Per sopperire a questa mancanza e per ottenere dati in real-life sulla sicurezza della somministrazione degli SGLT2i, dimostrata prevalentemente in trial clinici randomizzati, lo studio qui descritto ha utilizzato dati provenienti dai database amministrativi sanitari di Lombardia e Puglia, due tra le regioni italiane più densamente popolate.

Lo studio, osservazionale, è stato condotto utilizzando dati sa-

nitari di pazienti con diabete di tipo 2 con età pari o maggiore a 50 anni definiti come "first-time users" per la terapia con AHAs tra gennaio 2010 e dicembre 2018. I dati derivanti da Lombardia e Puglia sono stati successivamente suddivisi in due gruppi a seconda del farmaco che era stato somministrato ai pazienti: SGLT2 con 11683 pazienti e GLP-1RAs con 18719 pazienti per la Lombardia, e SGLT2 con 6046 pazienti e GLP-1RAs con 9772 pazienti per la Puglia. I dati sono stati analizzati e comparati ai dati derivanti dalla somministrazione di altri agenti anti iperglicemizzanti, tra cui metformina e gli inibitori della dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4). I pazienti "first-time users" erano definiti come coloro che avevano aggiunto alla terapia in atto un AHA, oppure che iniziavano la terapia con un AHA senza averne mai assunti in precedenza o sostituivano un AHA precedentemente presente in terapia con uno nuovo.

Lo studio ha valutato l'incidenza di eventi cardiovascolari, ricovero ospedaliero, morte, ed eventi avversi gravi, come amputazione, coma diabetico, ipoglicemia grave e insufficienza cardiaca. La percentuale di eventi verificatisi in ciascun gruppo è stata calcolata come rapporto tra il numero di eventi incidenti diviso per il numero totale di persone a rischio.

Risultati

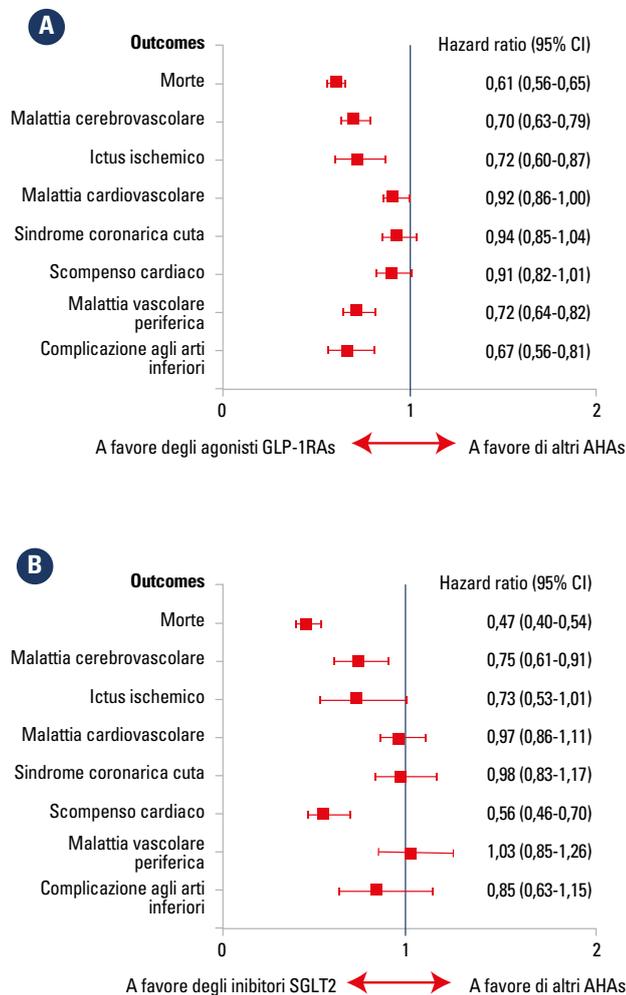
I dati provenienti dalla coorte della Lombardia mostravano una diminuzione della mortalità (HR 0,61, 95% CI 0,56-0,65), dell'incidenza di malattia cerebrovascolare (HR 0,70, 95% CI 0,63-0,79), di ictus ischemico (HR 0,72, 95% CI 0,60-0,87), di malattia vascolare periferica (HR 0,72, 95% CI 0,64-0,82), di complicazioni a carico degli arti inferiori (HR 0,67, 95% CI 0,56-0,81) (Figura 1A) nei pazienti in terapia con GLP-1RAs rispetto al gruppo che assume-

va altri AHAs. La terapia con SGLT2i risultava associata ad una ancora più evidente riduzione della mortalità (HR 0,47, 95% CI 0,40-0,54), nonché di malattie cerebrovascolari (HR 0,75, 95% CI 0,61-0,91), e di scompenso cardiaco (HR 0,56, 95% CI 0,46-0,70) (Figura 1B).

L'analisi dei dati clinici provenienti dalla Puglia rifletteva l'andamento riscontrato in Lombardia in seguito alla terapia con GLP-1RAs. Infatti, è stata osservata la riduzione della mortalità (HR

0,63, 95% CI 0,55-0,71), di disordini vascolari periferici (HR 0,80, 95% CI 0,67-0,98), di complicazioni a livello degli arti inferiori (HR 0,69, 95% CI 0,51-0,93) rispetto al gruppo di riferimento in terapia con altri AHAs (Figura 2A). Anche nei pazienti che in terapia con SGLT2i si riscontrava una diminuzione della mortalità (HR 0,43, 95% CI 0,32-0,57), di malattie cerebrovascolari (HR 0,72, 95% CI 0,54-0,96), e di scompenso cardiaco (HR 0,57, 95% CI 0,42-0,77) (Figura 2B).

Valutazione dell'incidenza della mortalità e degli eventi clinici in Lombardia

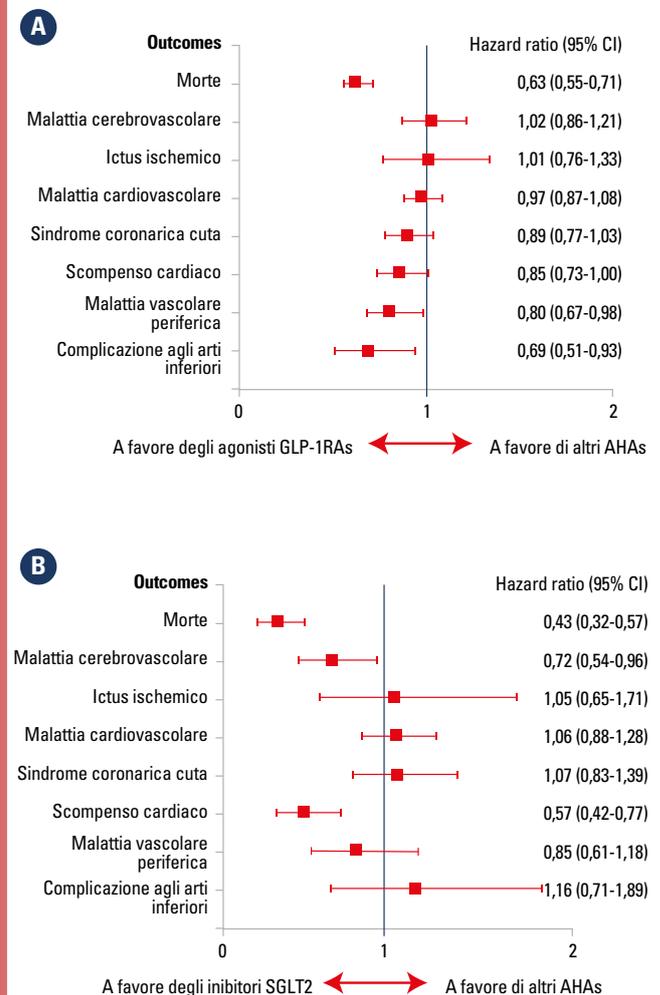


A) in seguito alla terapia con inibitori GLP-1RAs e B) inibitori di SGLT2 rispetto agli altri AHAs.

HR, hazard ratio; CI, 95% confidence interval; AHAs, antihyperglycaemic agents; GLP-1RA, agonista del recettore glucagon-like peptide-1; SGLT2, cotrasportatore 2 sodio-glucosio.

Fig. 1

Valutazione dell'incidenza della mortalità e degli eventi clinici in Puglia



A) in seguito alla terapia con inibitori GLP-1RAs e B) inibitori di SGLT2 rispetto agli altri AHAs.

HR, hazard ratio; CI, 95% confidence interval; AHAs, antihyperglycaemic agents; GLP-1RA, agonista del recettore glucagon-like peptide-1; SGLT2, cotrasportatore 2 sodio-glucosio.

Fig. 2

Da notare che in entrambe le regioni non sono stati osservati gravi effetti collaterali dovuti all'assunzione degli inibitori GLP-1RAs e SGLT2. Tuttavia, l'incidenza di questi eventi era leggermente più bassa in chi assumeva inibitori SGLT2 rispetto a GLP-1RAs e agli altri AHAs (Tabella 1).

Considerando i dati presentati, l'assunzione degli GLP-1RAs e SGLT2i in entrambe le regioni considerate è associata a diminuzione della mortalità e dell'incidenza di eventi vascolari, similmente a quanto riportato dai dati presenti in letteratura. Tuttavia, lo studio non è privo di limitazioni. Anzitutto, l'analisi è stata effettuata con dati amministrativi in cui è impossibile

distinguere tra pazienti con diabete di tipo 1 e di tipo 2, sebbene sia stato stimato che il 95% della coorte fosse composta da pazienti con diabete di tipo 2 (12). Inoltre, non è stato possibile ottenere dati relativi ai pazienti quali test clinici effettuati in laboratorio o il loro stato socioeconomico che meriterebbero di essere considerati in questo tipo di analisi.

Nonostante ciò, i risultati presentati suggeriscono che farmaci GLP-1RAs e SGLT2i dovrebbero essere considerati preferenzialmente rispetto ad altre terapie ipoglicemizzanti in una popolazione più ampia di pazienti con diabete di tipo 2 e non solo in pazienti ad alto rischio cardiovascolare.

Frequenza degli effetti collaterali avversi nelle popolazioni di Lombardia e Puglia sottoposte allo studio

Events	Lombardia, n (%)				Puglia, n (%)			
	GLP-1RAs ^a (N = 18 716)	Altri AHAs (N = 18 716)	Inibitori SGLT2 ^b (N = 11 683)	Altri AHAs (N = 11 683)	GLP-1RA ^a (N = 9772)	Altri AHAs (N = 9772)	Inibitori SGLT2 ^b (N = 6046)	Altri AHAs (N = 6046)
Hypoglycaemia	22 (0.12)	20 (0.11)	2 (0.02)	11 (0.09)	8 (0.08)	10 (0.10)	1 (0.02)	4 (0.07)
Ketoacidosis	8 (0.04)	12 (0.06)	5 (0.04)	3 (0.03)	14 (0.14)	14 (0.14)	1 (0.02)	1 (0.02)
Diabetic coma	6 (0.03)	11 (0.06)	2 (0.02)	3 (0.03)	2 (0.02)	6 (0.06)	0	0
Amputations	121 (0.65)	208 (1.11)	54 (0.46)	63 (0.54)	44 (0.45)	69 (0.71)	15 (0.25)	24 (0.40)
Acute renal failure	17 (0.09)	10 (0.05)	2 (0.02)	2 (0.02)	14 (0.14)	16 (0.16)	4 (0.07)	6 (0.10)
Syncope	91 (0.49)	99 (0.53)	27 (0.23)	29 (0.25)	28 (0.29)	57 (0.58)	6 (0.10)	17 (0.28)
Fractures	462 (2.47)	517 (2.76)	150 (1.28)	176 (1.51)	224 (2.29)	249 (2.55)	44 (0.73)	78 (1.29)

A) Dati raccolti dal 2010 al 2018 per gli inibitori GLP-1RA e altri AHAs

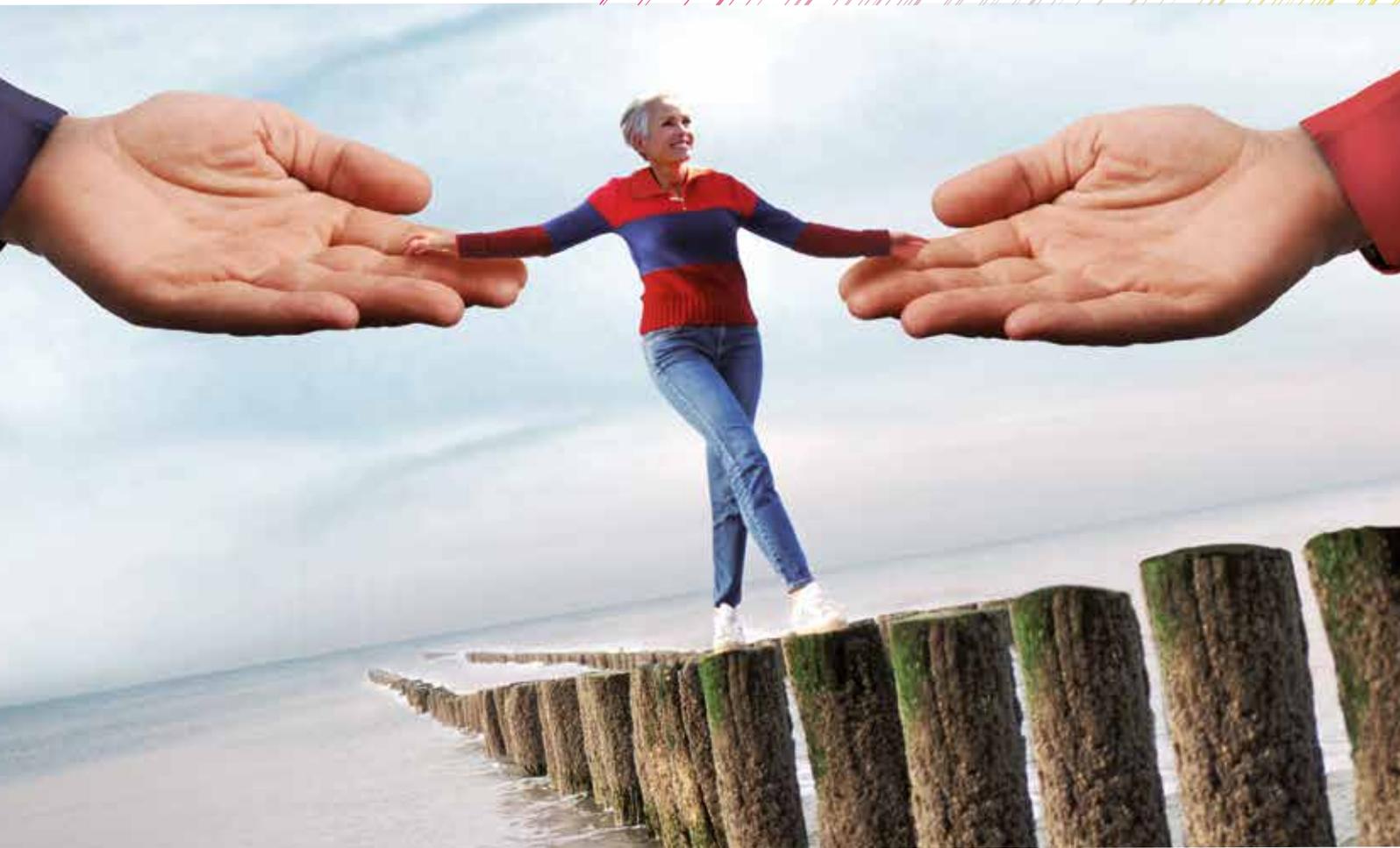
B) dati raccolti dal 2015 al 2018 per gli inibitori SGLT2

AHAs, antihyperglycaemic agents; GLP-1RA, agonista del recettore glucagon-like peptide-1; SGLT2, cotrasportatore 2 sodio-glucosio.

Tab. 1

BIBLIOGRAFIA

- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(4):e18-e209. doi:10.1161/CIR.0b013e3182009701
- Ahmad FS, Ning H, Rich JD, Yancy CW, Lloyd-Jones DM, Wilkins JT. Hypertension, Obesity, Diabetes, and Heart Failure-Free Survival: The Cardiovascular Disease Lifetime Risk Pooling Project. *JACC Heart Fail*. 2016;4(12):911-919. doi:10.1016/j.jchf.2016.08.001
- Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1999;341(15):1127-1133. doi:10.1056/NEJM199910073411506
- Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(10):938-953. doi:10.1111/dom.12116
- American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S98-S110. doi:10.2337/dc20-S009
- 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(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486
- Bethel MA, Patel RA, Merrill P, et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(2):105-113. doi:10.1016/S2213-8587(17)30412-6
- Rådholm K, Wu JH, Wong MG, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular disease, death and safety outcomes in type 2 diabetes - A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;140:118-128. doi:10.1016/j.diabres.2018.03.027
- Prattichizzo F, La Sala L, Rydén L, et al. Glucose-lowering therapies in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(2_suppl):73-80. doi:10.1177/2047487319880040
- Patrono E, Everett BM, Goldfine AB, et al. Comparative cardiovascular safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists versus other antidiabetic drugs in routine care: a cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(8):755-765. doi:10.1111/dom.12665
- Longato E, Di Camillo B, Sparacino G, Tramontan L, Avogaro A, Fadini GP. Better cardiovascular outcomes of type 2 diabetic patients treated with GLP-1 receptor agonists versus DPP-4 inhibitors in clinical practice. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):74. doi:10.1186/s12933-020-01049-w
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2005;28 Suppl 1:S37-42. doi:10.2337/diacare.28.suppl_1.s37



La missione dell'alleanza.

Offrire soluzioni innovative che possano fare la differenza per le persone con il diabete.

Lo studio approfondito del diabete:
per creare differenza.

Soluzioni personalizzate
per la vita di ogni giorno.