

Beyond Glycemia

Trimestrale a carattere scientifico

www.beyondglycemia.com

Anno X - N. 4, 2020
ISSN 2279-9729

3 EDITORIALE

 a cura del Board Scientifico

4 Aggiornamento da EASD

 Raffaele Napoli

9 Aggiornamento da AHA:
SGLT2i e scompenso cardiaco

 Savina Nodari, Francesco Fioretti

18 Standard of care nella nefroprotezione:
passato, presente, prospettive

 Anna Solini

25 Le app della salute

 Massimiliano Petrelli

Beyond Glycemia

Anno X - N. 4, 2020

Periodico trimestrale a carattere scientifico
Registrazione Tribunale di Milano n. 383 del 13/07/2011

www.beyondglycemia.com

Editore SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano
Tel. 02 58118054 - Fax 02 8322004
E-mail: redazione@edizionisinergie.com
www.edizionisinergie.com

Direttore Responsabile Mauro Rissa

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

Redazione Sinergie S.r.l., Edizioni Scientifiche

Impaginazione Sinergie S.r.l., Edizioni Scientifiche

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

Tiratura 4.000 copie

Copyright ©2020 SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata
o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.



EDITORIALE

Cari Lettori,
il 2020 è stato un anno difficile, per tutti. Nel nostro piccolo abbiamo cercato di fornire a ciascuno di voi strumenti per continuare a trattare al meglio i vostri pazienti, mantenendovi aggiornati sulle novità della letteratura e della ricerca scientifica, che prosegue il suo lavoro in tutti i campi, come vedrete anche dai contributi di questo quarto numero. In apertura, il prof. Napoli riassume le più importanti novità presentate durante l'edizione virtuale del Congresso della Società Europea per lo Studio del Diabete (EASD), focalizzando l'attenzione sui dati di due ampi trial relativi all'impiego di empagliflozin: lo studio EMPEROR-Reduced, condotto in pazienti con insufficienza cardiaca cronica a frazione di eiezione ventricolare ridotta, e lo studio EMPRISE, nel quale sono stati utilizzati dati amministrativi statunitensi per valutare se l'aggiunta di empagliflozin alla terapia in atto avesse diversa efficacia rispetto all'aggiunta di altri farmaci ipoglicemizzanti. Entrambi gli studi rafforzano le evidenze sulla sicurezza ed efficacia di empagliflozin, come ben illustrato nel contributo. L'importanza dei farmaci della classe degli inibitori di SGLT-2 nello scompenso cardiaco viene ulteriormente approfondita nel secondo articolo, nel quale la professoressa Nodari riassume

i dati più interessanti presentati in occasione del Congresso della Società di Cardiologia Americana (AHA), le cui sessioni virtuali si sono svolte dal 13 al 17 Novembre scorsi.

Nel terzo contributo, la professoressa Solini presenta un'ampia ed approfondita panoramica sul trattamento e la prevenzione della nefropatia diabetica, illustrando non solo le terapie storiche e consolidate ed i farmaci attualmente disponibili per un uso sicuro ed efficace, come gli SGLT-2 inibitori, ma offrendo anche interessanti spunti sulle terapie emergenti.

Chiude il numero, il contributo di Massimiliano Petrelli che fornisce indicazioni pratiche e dettagliate sulle applicazioni disponibili per i pazienti diabetici ed i loro medici.

Le App si sono rivelate uno strumento essenziale per la gestione della malattia diabetica in questi mesi di sovraccarico ospedaliero e ridotta mobilità, per utilizzarle nel modo corretto è necessario che sia i pazienti che i medici siano informati e consapevoli dei limiti e dei vantaggi associati ad esse associati ed il contributo del dr. Petrelli offre numerose informazioni che potranno essere di supporto.

Con i migliori Auguri di un Buon Anno.
Buona Lettura

Il Board Scientifico

Aggiornamento da EASD

Raffaele Napoli

*UOD di Medicina Interna ad Indirizzo Diabetologico,
Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali,
Università Federico II di Napoli*

Abstract

Al recente congresso dell'EASD sono stati presentati diversi e importanti dati relativi all'impiego di empagliflozin nei pazienti con diabete mellito tipo 2 (T2DM) e nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica (HF). In particolare, sono stati presentati i dati dello studio EMPEROR-Reduced, che aveva come scopo principale quello di chiarire se il trattamento con empagliflozin, aggiunto alla terapia ottimale, fosse in grado di ridurre le ospedalizzazioni per HF o la mortalità cardiovascolare (CV) in pazienti con insufficienza cardiaca cronica a frazione di eiezione ventricolare ridotta. I risultati, molto positivi, dimostrano che l'aggiunta di empagliflozin riduce del 25% il rischio combinato di ricovero per HF o mortalità CV, sia nei pazienti con diabete che in quelli senza diabete. Inoltre, lo studio indica che il trattamento con empagliflozin rallenta la progressione della malattia renale cronica in questa categoria di pazienti. Sempre all'EASD, sono stati presentati i dati ad interim dello studio EMPRISE, che utilizza dati amministrativi ricavati da fonti statunitensi per valutare l'efficacia dell'aggiunta di empagliflozin al trattamento del diabete rispetto all'aggiunta di altri farmaci ipoglicemizzanti. Nell'analisi presentata all'EASD, l'aggiunta di empagliflozin veniva confrontata all'aggiunta dei farmaci inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP4). I dati dello studio presentato dimostrano che, quando utilizzato nella pratica clinica, empagliflozin, rispetto agli inibitori di DPP4, è in grado di ridurre le ospedalizzazioni per HF e la mortalità per tutte le cause nei pazienti con T2DM.

Il congresso dell'EASD del 2015 fu sicuramente dominato dalla presentazione dei risultati dello studio EMPA-REG-OUTCOME, che dimostrò per la prima volta che un trattamento per la terapia dell'iper-glicemia era in grado di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori in una popolazione di pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 (T2DM) e malattia cardiovascolare aterosclerotica (1). In quello studio, empagliflozin, un inibitore del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2), alle dosi di 10 o 25 mg al giorno, sorprendentemente mostrò anche di essere in grado di ridurre le ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca (HF). Da allora, molti studi successivi con altri farmaci appartenenti alla famiglia delle gliflozine hanno confermato l'effetto potente di questa classe di farmaci sulle ospedalizzazioni per HF nei pazienti con T2DM.

Da queste importanti osservazioni, emerse la possibilità di immaginare un uso degli inibitori degli SGLT2 nei pazienti affetti da HF, sia quella a frazione di eiezione del ventricolo sinistro ridotta (HFrEF) che conservata (HFpEF), con o senza T2DM, allo scopo di migliorare la prognosi della malattia. Coerentemente con queste premesse, un recente studio, il DAPA-HF, ha dimostrato che dapagliflozin, un altro farmaco della famiglia degli inibitori degli SGLT2, è in grado di ridurre l'esito combinato di peggioramento dell'HF (valutato come ospedalizzazione o visita urgente con necessità di terapia endovenosa per HF) o mortalità cardiovascolare (CV) nei pazienti con HFrEF, indipendentemente dalla presenza di T2DM (2). Tuttavia, ulteriori prove erano necessarie per chiarire gli effetti e confermare l'efficacia degli inibitori degli SGLT2 nei pazienti con HF nei diversi stadi di malattia o con frazione di eiezione particolarmente compromessa.

A cinque anni di distanza dall'EMPA-REG-OUTCOME trial, empagliflozin è ancora protagonista del congresso dell'EASD con gli straordinari risultati dello studio EMPEROR-Reduced (EM-Pagliflozin outcome trial in patients with chronic heart Failure with Reduced ejection fraction). Nell'EMPEROR-Reduced Trial, uno studio clinico randomizzato in doppio cieco i cui risultati sono stati presentati in anteprima in una sessione dedicata del congresso, sono stati reclutati 3730 pazienti con HFrEF, con o senza T2DM, in classe NYAH II, III, o IV. Il trial includeva 50% dei pazienti senza T2DM, mentre il 73% dei pazienti aveva una frazione di eiezione inferiore al 30%. I pazienti sono stati divisi in due gruppi trattati con empagliflozin alla dose di 10 mg al giorno o placebo in aggiunta alla terapia di fondo raccomandata per la malattia. L'obiettivo primario dello studio era l'esito composito di ospedalizzazioni per HF o mortalità CV.

I pazienti sono stati seguiti per un periodo mediano di 16 mesi. I risultati dello studio sono mostrati in tabella 1. Si sono verificati 462 eventi dell'obiettivo primario nel gruppo dei 1867 pazienti trattati con placebo (24,7%). Nel gruppo trattato con empagliflozin si osservava una significativa riduzione degli eventi, 361 tra i 1863 pazienti trattati (19,4%), risultando in una riduzione del rischio di ospedalizzazione per HF o mortalità CV del 25% ($p < 0.001$). Tale riduzione era fortemente determinata dalla riduzione delle ospedalizzazioni per HF, piuttosto che da un effetto sulla mortalità CV (Tabella 1).

Outcomes primario e secondari nello studio EMPEROR-Reduced

Variabile	Empagliflozin (N = 1863)		Placebo (N = 1867)		Rapporto di rischio o differenza assoluta (95% CI)	p
	n.ro	eventi/100 pazienti/anni	n.ro	eventi/100 pazienti/anni		
Outcome composito primario - n.ro (%)	361 (19,4)	15,8	462 (24,7)	21,0	0,75 (0,65 to 0,86)	<0,001
Ospedalizzazione per scompenso cardiaco	246 (13,2)	10,7	342 (18,3)	15,5	0,69 (0,59 to 0,81)	
Morte cardiovascolare	187 (10,0)	7,6	202 (10,8)	8,1	0,92 (0,75 to 1,12)	
Outcome secondari specificati nella procedura di valutazione statistica						
Numero totale di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco	388		553		0,70 (0,58 to 0,85)	<0,001
Declino medio delle variazioni di GRF stimato (ml/min/1,73 m ²)*	-0,55±0,23		-2,28±0,23		1,73 (1,10 to 2,37)	<0,001
Altre analisi statistiche prespecificate						
Outcome renale composito - n.ro (%)	30 (1,6)	1,6	58 (3,1)	3,1	0,50 (0,32 to 0,77)	
N.ro totale di ospedalizzazioni	1364	-	1570	-	0,85 (0,75 to 0,95)	
Mortalità per tutte le cause	249 (13,4)	10,1	266 (14,2)	10,7	0,92 (0,77 to 1,10)	

Valori con più o meno indicano medie ± ES

Outcome composito primario è costituito da mortalità cardiovascolare o ospedalizzazione per peggioramento dello scompenso cardiaco

Outcome renale composito comprende trattamento dialitico cronico o trapianto renale o una riduzione sostenuta di almeno il 40% nell'eGFR stimato o un eGFR stimato inferiore a 15 ml per minuto per 1,73 m² in pazienti con un valore di partenza di almeno 30 ml per minuto per 1,73 m² o un eGFR stimato inferiore a 10 ml per minuto per 1,73 m² in pazienti con un valore di partenza inferiore a 30 ml per minuto per 1,73 m²

modificata da ref. 3

Tab. 1

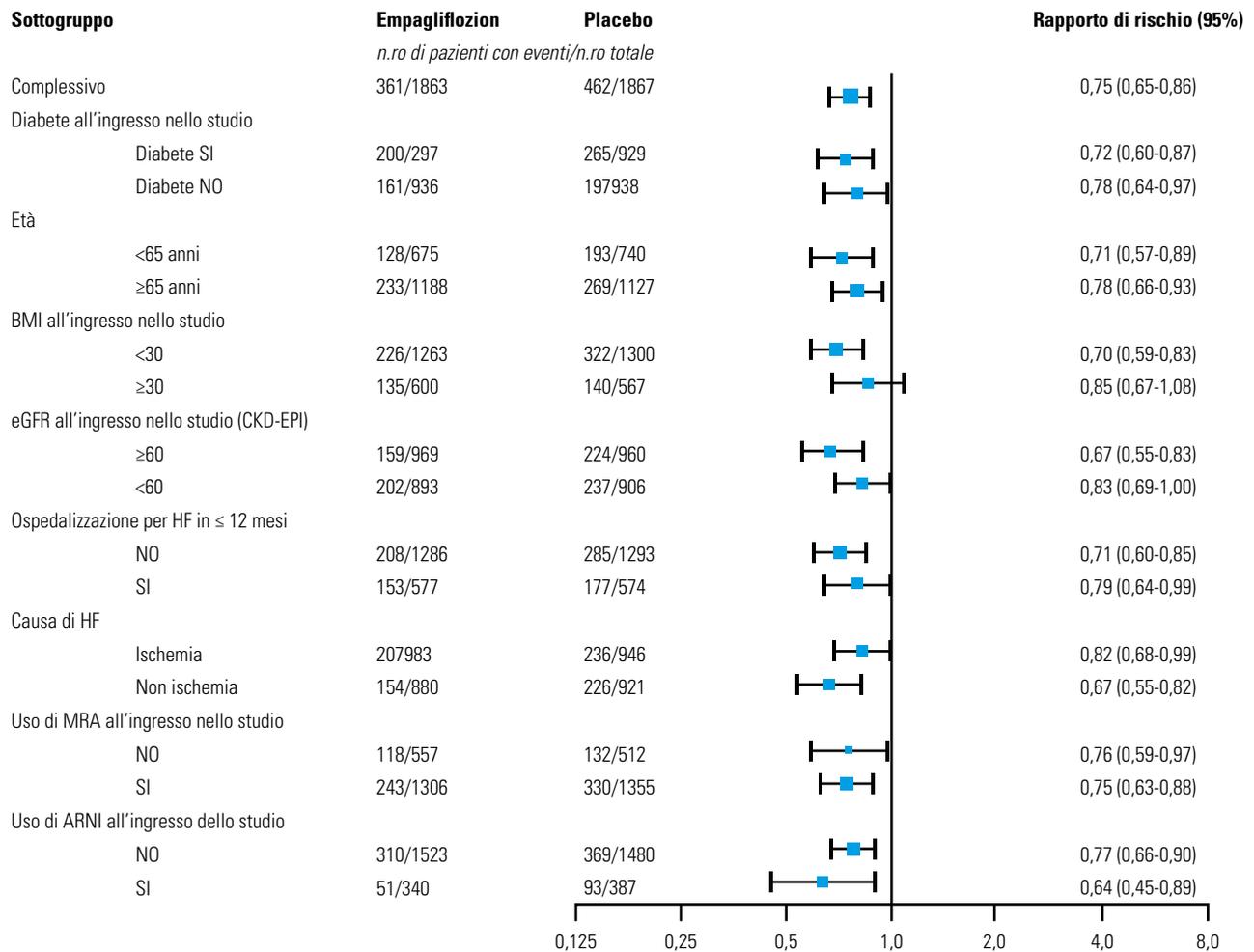
Di grande interesse è l'osservazione che la riduzione del rischio di ospedalizzazioni per HF o mortalità CV era presente sia nei pazienti con T2DM che in quelli senza T2DM (Figura 1).

Inoltre, empagliflozin ha dimostrato di essere in grado di ridurre l'outcome primario indipendentemente dall'età e dal sesso dei pazienti (Figura 1). Infine, il trattamento con empagliflozin ha dimostrato di ridurre gli eventi combinati di ospedalizzazioni per HF o mortalità CV indipendentemente dalla presenza di terapia con antagonisti recettoriali dei mineralcorticoidi (MRA) o con gli inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina (ARNI) (Figura 1). Anche quando si prendevano in considerazione tutti i ricoveri per HF, il gruppo con empagliflozin dimostrava una potente riduzione del 30% del numero di eventi (Tabella 1,

p<0,001). Altri risultati molto positivi determinati dal trattamento con empagliflozin erano il forte rallentamento della riduzione del tasso di filtrazione glomerulare da -2,28 a -0,55 ml per minuto per 1,73 m² di superficie corporea (Tabella 1, p<0,001) e la riduzione degli eventi renali. I risultati dello studio, pubblicati recentemente sul *New England Journal of Medicine*, consentivano di concludere che empagliflozin è in grado di ridurre il rischio di ospedalizzazioni per HF o mortalità CV tra i pazienti con HFrEF, indipendentemente dalla presenza di T2DM (3). Lo studio indica inoltre un effetto fortemente positivo sulla progressione della malattia renale cronica.

Nella stessa sessione dell'EASD, si è cercato di collocare i risultati dello studio EMPEROR-Reduced nel contesto dei dati già

Outcome primario in sottogruppi prespecificati



Le dimensioni dei quadrati sono proporzionali alle dimensioni dei sottogruppi. HF sta per insufficienza cardiaca, eGFR per tasso di filtrazione glomerulare, CKD-EPI per Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, MRA per antagonisti recettoriali dei mineralcorticoidi, ARNI per inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina

modificata da ref. 3

Fig. 1

disponibili sull'uso degli inibitori degli SGLT2 nel trattamento dei pazienti con HFrEF, con o senza T2DM. A tal fine sono stati presentati i dati di una recente metanalisi pubblicata che raccoglie e riassume i risultati degli studi DAPA-HF ed EMPEROR-Reduced (4). Emergono chiaramente da questa analisi che sia empagliflozin che dapagliflozin sono in grado di ridurre notevolmente le ospedalizzazioni per HF (HR 0,69, 95% CI 0,62–0,78; $P < 0,0001$) indipendentemente dalla presenza di T2DM. Inoltre, l'analisi complessiva dei dati suggerisce che l'uso dei due farmaci in questi pazienti migliora la progressione della malattia renale cronica e

riduce la mortalità, sia quella CV (HR 0,86, 95% CI 0,76–0,98; $P = 0,027$) che quella per tutte le cause (HR 0,87, 95% CI 0,77–0,98; $P = 0,018$), senza che ci sia una differenza statisticamente significativa fra i due farmaci.

Empagliflozin è stato ancora protagonista all'EASD per quanto riguarda la presentazione di un set di dati dello studio EMPRISE (EMPagliflozin compaRative effectlveness and SafEty). Lo scopo dell'EMPRISE, effettuato utilizzando i dati provenienti da fonti amministrative degli Stati Uniti e raccolti fra il 2014 e il 2019, è quello di valutare l'efficacia, la sicurezza e l'utilizzo di

Caratteristiche cliniche dei pazienti e *outcomes* nella popolazione selezionata con propensity score matching nello studio EMPRISE

	Empagliflozin (N = 39169)	DPP4i (N = 39169)	
Caratteristiche dei pazienti selezionati	Media (SD) o n. (%)	Media (SD) o n. (%)	Differenza Standard
Età,media (SD)	60,25 (9,06)	60,28 (9,19)	0,00
Sesso maschile n. (%)	21416 (54,7)	21407 (54,7)	0,00
Storia di malattia cardiovascolare, n. (%)	10968 (28,0)	10985 (27,8)	0,00
cardiopatía ischemica, n. (%)	8241 (21,0)	8259 (21,1)	0,00
Stroke, n (%)	2428 (6,2)	2396 (6,1)	0,00
Insufficienza cardiaca, n (%)	2461 (6,3)	2482 (6,3)	0,00
Malattia renale cronica, n (%)	3321 (8,5)	3394 (8,7)	-0,01
Numero di farmaci ipoglicemizzanti, media (SD)	2,24 (0,90)	2,23 (0,84)	0,01
Attuale uso di metformina, n (%)	24244 (61,9)	23998 (61,3)	0,01
Attuale uso di insulina, n (%)	6933 (17,7)	6794 (17,3)	0,01
HbA1c, % mean (SD)	8,46 (1,76)	8,52 (1,82)	-0,03
Creatininemia, (mg/dl), media (SD)	0,89 (0,23)	0,92 (0,30)	-0,11
Colesterolemia totale (mg/dl), media (SD)	176,62 (46,85)	180,05 (49,71)	-0,07
LDL (mg/dl), media (SD)	87,73 (40,28)	89,48 (40,78)	-0,04
HDL (mg/dl), media (SD)	44,34 (13,05)	44,65 (13,01)	-0,02
Trigliceridemia (mg/dl), media (SD)	204,76 (210,86)	205,99 (200,40)	-0,01
Outcomes	Eventi (N) (IR/1000 pazienti/anno)	Eventi (N) (IR/1000 pazienti/anno)	Rapporto Rischio (95% IC)
HHF specifico	56 (2,9)	131 (7,4)	0,42 (0,31-0,58)
HHF allargato	272 (14,2)	447 (25,5)	0,59 (0,51-0,69)
Infarto del miocardio stroke	192 (10,0)	209 (11,9)	0,89 (0,73-1,09)
Infarto del miocardio	128 (6,7)	133 (7,5)	0,93 (0,73-1,19)
Stroke	83 (4,3)	95 (5,4)	0,84 (0,63-1,14)
Mortalità per tutte le cause	42 (8,3)	83 (15,9)	0,52 (0,36-0,76)
Amputazioni arto inferiore	55 (2,9)	53 (3,0)	0,97 (0,67-1,42)
Fratture ossee	55 (2,9)	43 (2,4)	1,21 (0,81-1,81)
Ospedalizzazioni per chetoacidosi diabetica	52 (2,7)	31 (1,8)	1,56 (1,00-2,44)
Insufficienza renale acuta che richiede dialisi	170 (8,9)	271 (15,5)	0,64 (0,53-0,77)

DPP4i: Inibitori della dipeptidil peptidasi-4; SD: Deviazione Standard; HbA1c: Emoglobina glicata; LDL: lipoproteine a bassa densità; HDL: lipoproteine ad alta densità;

modificata da ref. 5

Tab. 2

empagliflozin nella pratica clinica *routinaria*, in confronto con altri farmaci utilizzati nel trattamento dell'iperglicemia dei pazienti con T2DM. Nell'analisi ad interim presentata all'EASD, sono stati confrontati i risultati relativi al periodo 2014-2017

(5). Questo studio in particolare valutava pazienti che cominciavano il trattamento con empagliflozin o con inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP4). Per l'analisi, ottenuta dopo selezione dei pazienti con criteri di *propensity score matching*, sono stati

utilizzati come obiettivi di efficacia: la dimissione ospedaliera per HF, come prima diagnosi (HHF *specificata*) e come diagnosi in qualsiasi posizione della scheda di dimissione ospedaliera (HHF *allargata*); un esito composito di infarto del miocardio o stroke; mortalità per tutte le cause.

Come obiettivi di sicurezza: amputazioni agli arti inferiori, fratture ossee, chetoacidosi diabetica e insufficienza renale acuta. Dopo *propensity score matching*, sono stati identificati 39.169 coppie di pazienti con caratteristiche simili così da rendere confrontabili i dati ottenuti nei due gruppi. I pazienti avevano circa 60 anni, poco più della metà erano uomini e il 28% aveva una storia pregressa di malattia CV (Tabella 2). Rispetto al trattamento con inibitori della DPP4, l'inizio del trattamento con empagliflozin si associava ad una riduzione del rischio di HHF *specificata* del 54% e di HHF *allargata* del 37%. Dato estremamente rilevante osservato in quest'analisi era la fortissima riduzione del 48% della mortalità per tutte le cause (Tabella 2).

Non c'era differenza invece per quanto riguarda il rischio di infarto o di stroke. Inoltre, si riduceva il rischio di insufficienza renale acuta del 36%, mentre era simile il rischio di amputazione. Come atteso, il rischio di chetoacidosi risultava maggiore nei pazienti trattati con empagliflozin rispetto a quelli trattati con inibitori della DPP4. Questa analisi ad interim dei dati dello studio EMPRISE consente di affermare che i risultati ottenuti con empagliflozin negli studi clinici randomizzati e controllati possono essere estesi alla pratica clinica.

Gli straordinari risultati ottenuti negli studi con gli inibitori degli SGLT2, in particolare i recenti dati forniti da EMPEROR-Reduced, hanno poche settimane fa indotto l'*European Society of Cardiology* (ESC) a pubblicare un *position paper* con un *update* sulle raccomandazioni sull'uso delle gliflozine nella prevenzione delle ospedalizzazioni per HF (6).

In particolare, l'ESC raccomanda l'uso degli inibitori degli SGLT2 nei pazienti con T2DM ad alto rischio CV o con accertata malattia CV per la prevenzione delle ospedalizzazioni per HF. Inoltre, raccomanda l'uso di dapagliflozin ed empagliflozin per ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF e mortalità CV in pazienti sintomatici con HFrEF, indipendentemente dalla presenza di T2DM. Mentre gli effetti estremamente positivi di empagliflozin nel trattamento del T2DM e dell' HFrEF sono molto incoraggianti, offrendo la possibilità di curare i pazienti con queste patologie, ancora non sappiamo se anche i pazienti con HFpEF possano beneficiare del trattamento con questo farmaco. Lo studio EMPEROR-Preserved (EMPagliflozin outcome tRial in patients with chrOnic hearT failure with Preserved ejection fraction), tuttora in corso, è stato disegnato proprio per rispondere al quesito se empagliflozin è efficace nel migliorare anche la prognosi dell'HFpEF. Il termine dello studio è previsto per la prossima primavera.

Questo ci lascia ben sperare che anche la prossima edizione dell'EASD possa riservarci qualche positiva sorpresa legata all'uso di empagliflozin.

BIBLIOGRAFIA

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
2. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. for the DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381:1995-2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303
3. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. for the EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383:1413-1424. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190
4. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020; 396: 819-29.
5. Paterno E, Pawar A, Bessette L, et al. Effectiveness and safety of empagliflozin in routine care patients: interim results from the EMPagliflozin compaRative effectiveness and SafEty (EMPRISE) study. Abstract #289, Poster presentation, EASD 2020
6. Seferović PM, Fragasso G, Petrie M, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology update on sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure (an update on the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. A position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology). *European Journal of Heart Failure* (2020) POSITION PAPER doi:10.1002/ejhf.2026

Aggiornamento da AHA: SGLT2i e scompenso cardiaco

Savina Nodari¹, Francesco Fioretti²

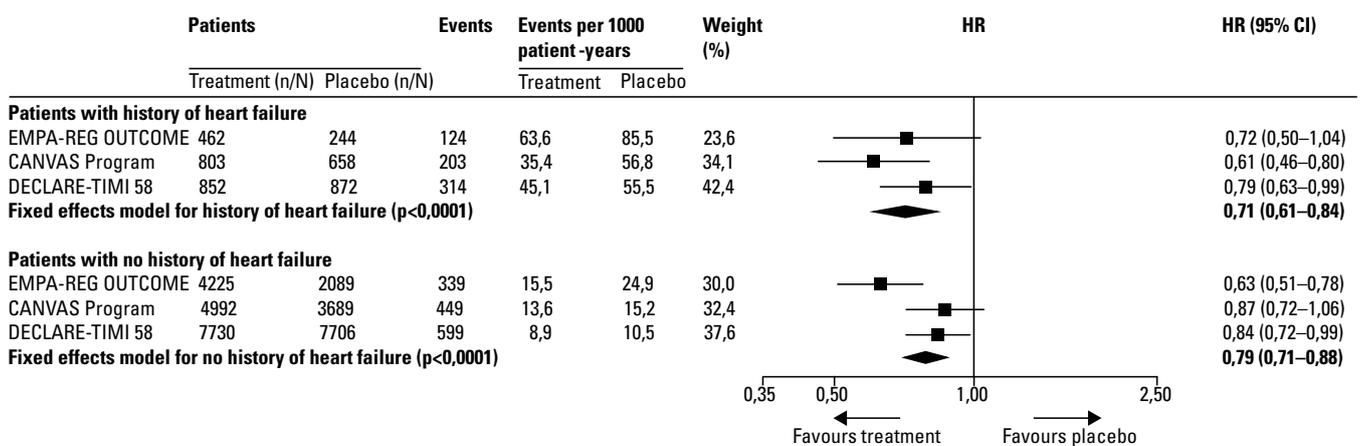
¹ Professore Associato di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Dipartimento Specialità Medico-Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Brescia

² Borsista di ricerca in Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Dipartimento Specialità Medico-Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Brescia

In questi ultimi anni l'interesse da parte del mondo cardiologico per questa nuova classe di farmaci, gli SGLT2 inibitori, è andata crescendo alla luce dei risultati estremamente favorevoli ottenuti sugli outcomes nei trial clinici che via via si sono succeduti nel tempo. Nati come farmaci per il miglior controllo metabolico del diabete mellito, inizialmente gli SGLT2i sono stati valutati in pazienti diabetici con e senza precedenti eventi cardiovascolari, soprattutto allo scopo di verificare la loro sicurezza in una popolazione di pazienti in cui altri farmaci antidiabetici avevano aumentato i MACE. (1) Gli studi clinici condotti nei pazienti diabetici, sia in prevenzione secondaria sia in prevenzione primaria, con Empagliflozin (*EMPA-REG OUTCOME*) (2), Canagliflozin (*CANVAS program*) (3) e Dapagliflozin (*DECLARE-TIMI 58*) (4), hanno evidenziato una riduzione significativa della mortalità CV

e ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, oltre a una riduzione della progressione del danno renale (Figura 1) (5), dimostrando che i loro effetti vanno oltre il semplice effetto ipoglicemizzante. Le evidenze a favore di una loro azione cardio-nefro-metabolica favorevole (anche se in parte i meccanismi non sono totalmente chiariti) (6), e i risultati estremamente significativi ottenuti con tutte le gliflozine sulla riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, costituiscono il razionale per testare questi farmaci nei pazienti con scompenso cardiaco da disfunzione sistolica ventricolare sinistra (HFrEF), indipendentemente dalla condizione di diabete mellito di tipo II (T2DM). Entrambi i trial clinici condotti con Dapagliflozin (*DAPA-HF*) (7) e con Empagliflozin (*EMPEROR- Reduced*) (8) in pazienti con HFrEF, diabetici e non diabetici, hanno evidenziato una riduzione signifi-

Meta-analisi dei trials sugli SGLT2i, effetto sulle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e sulla mortalità cardiovascolare, con dati stratificati per la storia clinica di scompenso cardiaco



HR = hazard ratio. SGLT2-i = sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors.

Fig. 1

Meta-analisi dei trials DAPA-HF ed EMPEROR-Reduced

A All-cause mortality

	Number with event/number of patients (%)		HR (95% CI)
	SGLT2 inhibitor	Placebo	
EMPEROR-Reduced	249/1863 (13,4%)	266/1867 (14,2%)	0,92 (0,77-1,10)
DAPA-HF	279/2373 (11,6%)	329/2371 (13,9%)	0,83 (0,71-0,97)
Total			0,87 (0,77-0,98)

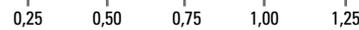
Test for overall treatment effect p=0,018
Test for heterogeneity of effect p=0,39



B Cardiovascular death

	Number with event/number of patients (%)		HR (95% CI)
	SGLT2 inhibitor	Placebo	
EMPEROR-Reduced	187/1863 (13,4%)	202/1867 (10,8%)	0,92 (0,75-1,12)
DAPA-HF	227/2373 (11,6%)	273/2371 (11,5%)	0,82 (0,69-0,98)
Total			0,86 (0,76-0,98)

Test for overall treatment effect p=0,027
Test for heterogeneity of effect p=0,40



C First hospitalisation for heart failure or cardiovascular death

	Number with event/number of patients (%)		HR (95% CI)
	SGLT2 inhibitor	Placebo	
EMPEROR-Reduced	361/1863 (19,4%)	462/1867 (24,7%)	0,75 (0,65-0,86)
DAPA-HF	386/2373 (16,3%)	502/2371 (21,2%)	0,74 (0,65-0,85)
Total			0,74 (0,68-0,82)

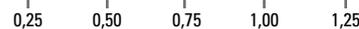
Test for overall treatment effect p=0,001
Test for heterogeneity of effect p=0,89



D First hospitalisation for heart failure

	Number with event/number of patients (%)		HR (95% CI)
	SGLT2 inhibitor	Placebo	
EMPEROR-Reduced	246/1863 (13,2%)	342/1867 (18,3%)	0,69 (0,59-0,81)
DAPA-HF	331/2373 (9,7%)	318/2371 (13,4%)	0,70 (0,59-0,83)
Total			0,69 (0,62-0,78)

Test for overall treatment effect p=0,001
Test for heterogeneity of effect p=0,89



E First kidney outcome composite

	Number with event/number of patients (%)		HR (95% CI)
	SGLT2 inhibitor	Placebo	
EMPEROR-Reduced	18/1863 (1,0%)	33/1867 (1,8%)	0,52 (0,29-0,92)
DAPA-HF	28/2373 (1,2%)	39/2371 (1,6%)	0,71 (0,44-1,16)
Total			0,62 (0,43-0,90)

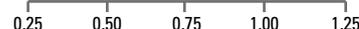
Test for overall treatment effect p=0,001
Test for heterogeneity of effect p=0,89



F All (first and recument) hospitalisation for heart failure or cardiovascular death

	Number with event/number of patients (%)		HR (95% CI)
	SGLT2 inhibitor	Placebo	
EMPEROR-Reduced	575/1863 (30,9%)	753/1867 (40,3%)	0,76 (0,65-0,89)
DAPA-HF	567/2373 (23,9%)	742/2371 (31,3%)	0,75 (0,65-0,88)
Total			0,75 (0,68-0,84)

Test for overall treatment effect p=0,001
Test for heterogeneity of effect p=0,89



HR = hazard ratio. SGLT2-i = sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors.

Fig. 2

cativa dell'end-point composito primario (mortalità cardiovascolare o ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca), oltre ad una efficacia sugli end-point primari scomposti (riduzione del 13 % per la mortalità per tutte le cause e del 14% per la mortalità cardiovascolare), secondari cardiovascolari (riduzione del 26% del rischio combinato di morte cardiovascolare e prima ospedalizzazione per scompenso, oltre a una riduzione del 25% del rischio combinato di riospedalizzazioni per scompenso cardiaco e morte cardiovascolare) e renali (riduzione del 36% dell'endpoint renale composito, rappresentato dal dimezzamento della eGFR, malattia renale terminale, dialisi cronica o trapianto renale), quest'ultimi dimostratisi solo per Empagliflozin (Figura 2) (9).

Numerosi sono attualmente gli studi in corso volti a verificare effetti cardioprotettivi e nefroprotettivi in differenti tipologie di pazienti.

In occasione dell'ultimo congresso dell'*American Heart Association* (AHA) sono stati presentati risultati interessanti di altri due studi condotti con gliflozine nello scompenso cardiaco: EMPA-TROPISM (NCT03485222) (10), che ha testato l'efficacia di Empagliflozin verso placebo in pazienti non diabetici affetti da scompenso cardiaco e frazione d'eiezione <50%, e il SLOIST-WHF (NCT03521934) (11), che ha valutato l'efficacia di una nuova gliflozina, Sotagliflozin, verso placebo in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e recente ospedalizzazione per

peggioramento dello scompenso cardiaco. Sono stati presentati anche i risultati di un trial clinico condotto con sotagliflozin verso placebo in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 con malattia renale cronica (SCORED, NCT03315143) (12).

EMPA-TROPISM (10), trial clinico randomizzato, in doppio cieco con placebo, ha arruolato 84 pazienti con HFrEF, non diabetici, per valutare gli effetti di Empagliflozin sui parametri di funzione cardiaca, capacità funzionale e qualità di vita. In particolare, i pazienti arruolati dovevano essere stabili emodinamicamente da più di 3 mesi, avere una frazione d'eiezione < 50% e una classe funzionale NYHA da II a IV (Tabella 1).

I pazienti sono stati randomizzati a empagliflozin 10 mg o a placebo, e sono stati seguiti per un arco di tempo di 6 mesi.

Tutti i pazienti sono stati valutati mediante Risonanza Magnetica Cardiaca (CMR), test da sforzo cardiopolmonare (CPET), test del cammino dei 6 minuti (6MWT) e sottoposti a questionari sulla qualità della vita.

L'outcome primario è stato considerato la variazione dei volumi telediastolico (LVEDV) e telesistolico (LVESV), ventricolare sinistro, calcolati alla CMR. End-points secondari includevano le variazioni nel picco di consumo di O₂ (peak VO₂) al test cardiopolmonare, e le variazioni, valutate alla CMR, della massa miocardica ventricolare sinistra, della FE ventricolare sinistra (LVEF), dello strain, del volume atriale sinistro LAV, della funzione e del volume ventricolare destro, della fibrosi intersti-

Principali criteri di inclusione ed esclusione dello studio EMPA-TROPISM

Principali criteri di inclusione

- 1) Età >18 anni
- 2) Diagnosi di scompenso cardiaco congestizio (NYHA II-III) Tabella
- 3) LVEF <50%
- 4) Stabilità dei sintomi e della terapia medica da almeno 3 mesi

Principali criteri di esclusione

- 1) Storia di diabete mellito o la presenza di qualsiasi criterio diagnostico di diabete mellito stabilito dalla American Diabetes Association (incluso il diabete in remissione)
- 2) Sindrome coronarica acuta o intervento cardiocirurgico nei precedenti tre mesi
- 3) Glomerular Filtration Rate <30ml/Kg/min; Tasso di filtrazione glomerulare <30 ml/min/1,73 m²
- 4) Uso continuativo di agenti inotropi per via parenterale
- 5) PA sistolica < 90 mmHg
- 6) Presenza di dispositivi non compatibili con CMR
- 7) Donna in gravidanza o in allattamento
- 8) Qualsiasi altra condizione medica considerata dal clinico inappropriata per la partecipazione allo studio

Tab. 1

Caratteristiche demografiche e cliniche, al baseline, dei pazienti arruolati nello studio clinico EMPA-TROPISM

Parameter	All		Empagliflozin		Placebo	
	N.	%	N.	%	N.	%
Gender						
All	84	100	42	100	42	100
Female	30	36	15	36	15	35,7
Male	54	64	27	63	27	64
Ethnicity						
Caucasian	23	27	16	38	7	17
Hispanic/Latino	42	50	19	45	23	55
African American	16	19	7	16	9	20
Asian	3	4	0	0	3	7
Age (yars)						
Mean ± SD	62 ±12,1		64,2 ±10,9		59,9 ±13,1	
<65	52	61	24	57	28	66
>65	32	38	18	43	14	33
CVRFs						
Hypertension	62	74	34	81	28	67
Hyperlipidemia	62	74	32	76	30	71
Cigarette Smoking (past or present)	30	35	18	43	12	29
Diabetes	0	0	0	0	0	0
Atrial Fibrillation	18	21	10	24	8	19
Cause of HF						
Ischemic	42	50	23	55	19	45
Non-Ischemic	41	49	19	45	22	51
Devices (ICD/CRT/Pacemaker)						
Statin	63	75	33	79	30	71
ACEI/ARB (Alone)	35	42	16	38	19	45
ARNi	36	43	21	50	15	36
B-Blockers	74	88	36	86	38	90
Loop Diuretics	46	55	22	52	24	57
Thiazide Diuretics	5	6	3	7	2	5
Mineralocorticoid antagonists	28	33	13	31	15	36
Ca-Blockers	10	12	5	12	5	12
Antiplatelet	55	65	29	69	25	62
Anticoagulants	19	23	10	24	9	21

Tab. 2

ziale miocardica e del tessuto adiposo epicardico. Ulteriori end-points secondari comprendevano le variazioni della distanza percorsa al 6MWT e le modificazioni della qualità della vita (valutata mediante questionario *Kansas Cardiomyopathy questionnaire* [KCCQ-12] and the *36-Item Short Form Survey* [SF-36]).

È stato inoltre valutato il profilo di rischio di Empagliflozin, monitorando i possibili eventi avversi connessi al trattamento (es. ipoglicemia, infezione delle vie urinarie, chetoacidosi).

Le caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione in studio sono riportate in Tabella 2.

Nessun paziente nel gruppo empagliflozin è stato ricoverato per insufficienza cardiaca, mentre due pazienti nel gruppo placebo sono stati ricoverati per peggioramento dello scompenso cardiaco. Non si sono verificati casi di ipoglicemia, chetoacidosi, infezioni del tratto genito-urinario o amputazioni in ciascuno dei due gruppi.

Per quanto riguarda l'end-point primario, il gruppo trattato con Empagliflozin ha mostrato a sei mesi una riduzione significativa, rispetto al gruppo placebo, del LVEDV ($-25,1 \pm 26,0$ vs $-1,5 \pm 25,4$ ml, rispettivamente, $p < 0,001$) e del LVESV ($-26,6 \pm 20,5$ vs $-0,5 \pm 21,9$ ml, rispettivamente, $p < 0,001$). Un miglioramento significativo è stato osservato anche per tutti gli end-points secondari (Figura 3).

Lo studio EMPA-TROPISM ha dunque evidenziato come Empagliflozin, in comparazione con il placebo, determini un miglioramento significativo del rimodellamento cardiaco, già a sei mesi dall'inizio del trattamento, con una riduzione dei volumi ventricolari, della massa ventricolare sinistra e incremento della funzione sistolica del ventricolo sinistro. In accordo con queste variazioni è stato osservato un miglioramento della capacità funzionale (sia in termini di peak VO_2 , sia al 6MWT) e della qualità della vita, confermando i risultati di precedenti studi pilota, che avevano documentato significativi miglioramenti del peak VO_2 e della efficacia ventilatoria in pazienti diabetici con scompenso cardiaco sintomatico in trattamento con Empagliflozin (13,14).

Le evidenze solide riguardo l'utilizzo degli SGLT2i nello scompenso cardiaco hanno finora riguardato pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico, diabetici e non diabetici. Tuttavia, al momento poche sono le evidenze circa i benefici del trattamento con tali farmaci in pazienti con riacutizzazione di scompenso cardiaco o recente ospedalizzazione per scompenso. In tal senso merita di essere menzionato lo studio pilota EMPA-RESPONSE-AHF (15), recentemente pubblicato, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, condotto in 80 pazienti ricoverati per scompenso cardiaco acuto, al fine di valutare gli effetti di Empagliflozin su endpoint primari clinici ed endpoint esplorativi secondari. Lo studio non ha evidenziato differenze

significative in termini di miglioramento della dispnea (score VAS della dispnea), di risposta al diuretico, di durata del ricovero o di modificazioni del NT-proBNP tra gruppo trattamento e gruppo placebo.

Tuttavia, nel gruppo trattato con Empagliflozin, rispetto al gruppo placebo, è stata osservata una riduzione significativa sia dell'endpoint combinato peggioramento dello scompenso cardiaco o riospedalizzazione per scompenso cardiaco a 60 giorni dalla dimissione, sia dell'endpoint combinato morte, peggioramento dello scompenso o riospedalizzazione per scompenso sempre a 60 giorni dalla dimissione (Figura 4).

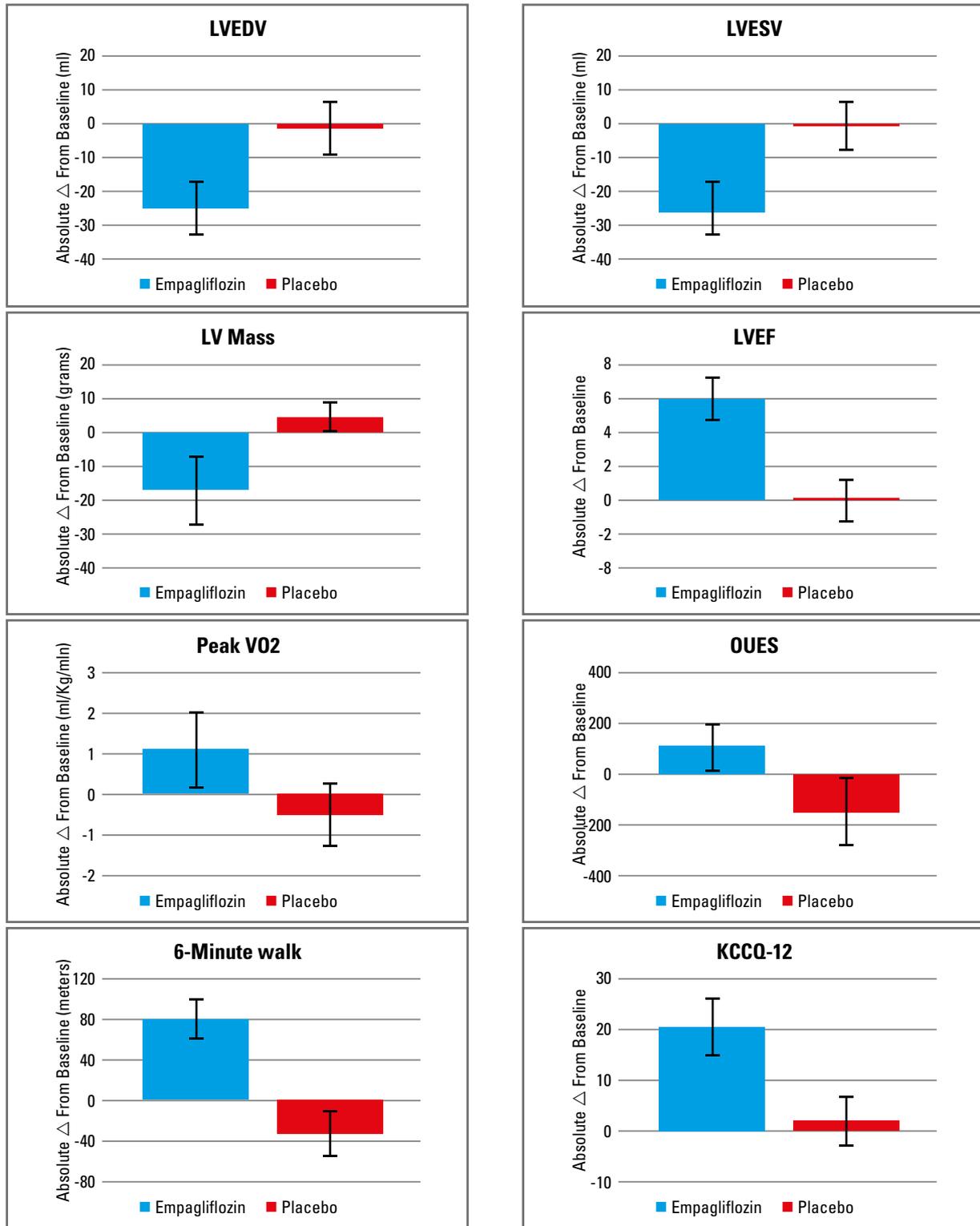
Anche in questa delicata categoria di pazienti, il trattamento con Empagliflozin si è confermato sicuro, ben tollerato e, soprattutto, privo di effetti avversi sulla pressione arteriosa o sulla funzione renale, parametri che spesso impattano negativamente sulla prognosi di questi pazienti. Inoltre, i risultati sull'event rate a 60 giorni sottolineano l'importante ruolo che questi farmaci possono svolgere nella *vulnerable phase*, dove il paziente è a rischio particolarmente elevato di riospedalizzazione o morte per destabilizzazione del compenso emodinamico.

Un'altra evidenza a favore dei benefici effetti delle gliflozine nella fase di riacutizzazione dello scompenso cardiaco è stata fornita dallo studio SOLOIST-WHF (11), recentemente presentato al congresso AHA. In tale studio è stata valutata sicurezza ed efficacia di una nuova gliflozina, Sotagliflozin, ad azione inibitrice sia sul cotrasportatore SGLT2 a livello renale, sia sul cotrasportatore SGLT1, presente sia a livello renale che intestinale, dove riduce l'assorbimento intestinale del glucosio.

Nello studio sono stati arruolati e randomizzati in doppio cieco a Sotagliflozin o placebo 1.222 pazienti affetti da T2DM, emodinamicamente stabili, con recente ospedalizzazione per riacutizzazione di scompenso cardiaco. L'endpoint primario combinato era rappresentato da mortalità cardiovascolare, ospedalizzazione per scompenso cardiaco e visita urgente per peggioramento del compenso emodinamico (worsening heart failure).

Purtroppo lo studio è stato interrotto prematuramente a causa della mancanza di fondi da parte dello sponsor. Tuttavia l'analisi dei dati raccolti a 18 mesi di follow-up hanno consentito di osservare come Sotagliflozin, iniziato prima o appena dopo la dimissione, determini una riduzione significativa dell'endpoint primario (calcolato come numero di eventi per 100 persone/anni di Follow-up) in confronto al gruppo placebo (Figura 5). Nell'analisi per sottogruppi pre-specificati (Figura 6) appare di particolare interesse che l'effetto favorevole relativo all'endpoint primario sia risultato indipendente dal valore di FE ($< 50\%$ o $> 50\%$). Questo potrebbe far pensare ad un possibile beneficio delle Gliflozine anche nei pazienti con scompenso cardiaco con funzione sistolica preservata.

Grafici degli endpoint primari e secondari dello studio EMPA-TROPISM



LVEDV = volume telediastolico ventricolare sinistro. LVESV = volume telesistolico ventricolare sinistro.
 Peak VO2 = picco del consumo d'ossigeno. OUES = Andamento dell'efficienza dell'uptake di ossigeno.

LV mass = massa miocardica ventricolare sinistra. LVEF = frazione d'eiezione ventricolare sinistra.
 6-Minute Walk = distanza percorsa al 6MWT. KCCQ-12 = punteggio ottenuto al questionario KCCQ-12.

Fig. 3

Grafico degli endpoints clinici primari ed esplorativi secondari dello studio EMPA-RESPONSE-AHF

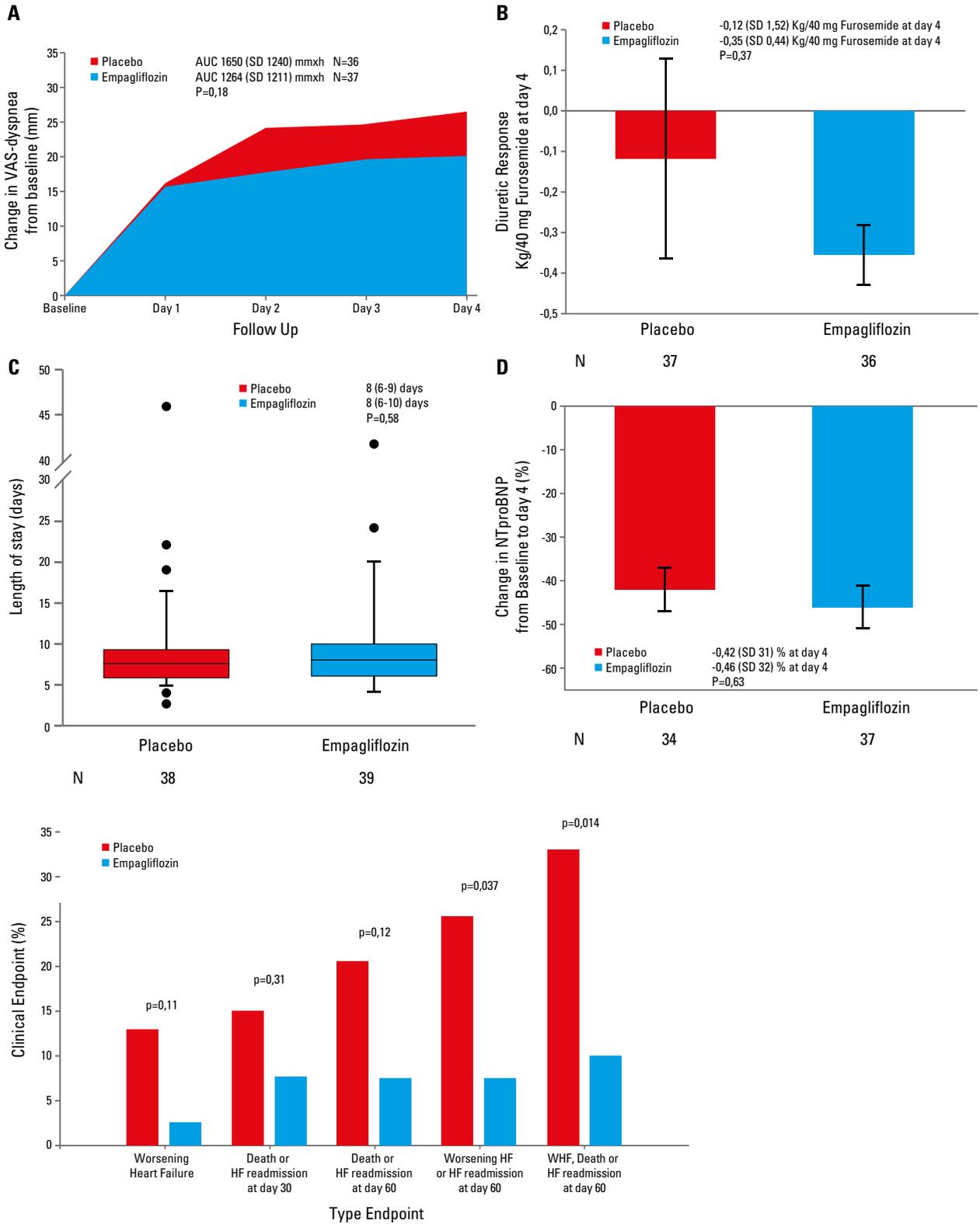


Fig. 4

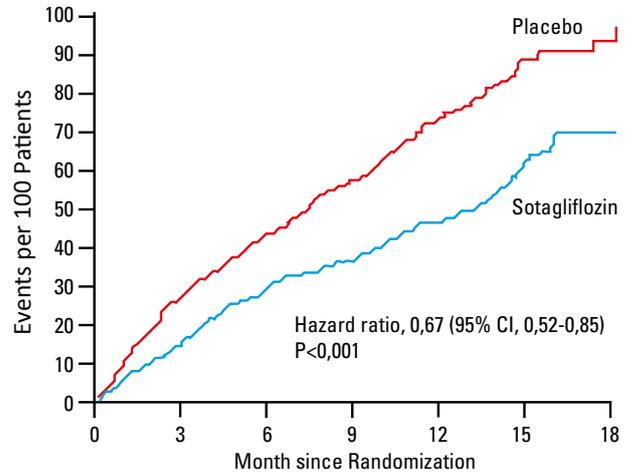
Conclusioni

Dopo anni di "stallo" per quanto riguarda la terapia dello scompenso cardiaco, finalmente stiamo vivendo un periodo di grande entusiasmo per gli inattesi e estremamente significativi risultati dei trial condotti con Dapagliflozin (DAPA-HF) ed Empagliflozin (EMPEROR-Reduced).

In attesa che finalmente le nuove Linee Guida inseriscano questi nuovi farmaci a pieno diritto nell'algoritmo di trattamento dello scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta, e che le Agenzie Regolatorie ne consentano la prescrivibilità da parte del cardiologo, continua ad essere alimentato, anche dai risultati di questi trials comunicati al congresso dell'AHA, l'interesse per questi farmaci e l'aspettativa per gli studi tuttora in corso.

L'analisi per sottogruppi del SOLOIST-WHF proietta inoltre le nostre speranze anche per il trattamento dello scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata, un ambito rimasto finora senza risultati.

Grafico degli endpoints primari dello studio SOLOIST-WHF



Numero a rischio		0	3	6	9	12	15	18
Placebo	614	524	416	305	195	100	25	
Sotagliflozin	608	540	430	310	209	97	29	

Fig. 5

Analisi per sottogruppi pre-determinati degli endpoints primari dello studio SOLOIST-WHF

Subgroup	No. of Patients	events per 100 patient-yr		Hazard Ratio (95% CI)
		Sotagliflozin	Placebo	
Overall	1222	51,0	76,3	0,67 (0,52-0,85)
LVEF				
<50%	966	56,9	79,9	0,72 (0,56-0,94)
≥50%	256	30,6	64,0	0,48 (0,27-0,86)
Geographic region				
North America or Latin America	346	68,3	103,0	0,64 (0,43-0,95)
Europe	800	44,1	64,7	0,69 (0,50-0,95)
Rest of the world	76	48,4	78,3	0,60 (0,23-1,58)
Timing of first dose				
Before discharge	596	52,1	76,6	0,71 (0,51-0,99)
After discharge	626	50,0	76,1	0,64 (0,45-0,90)
Sex				
Female	412	41,9	52,0	0,80 (0,51-1,25)
Male	810	55,7	89,3	0,62 (0,47-0,82)
Age				
<65 yr	364	57,1	71,1	0,79 (0,51-1,23)
≥ 65 yr	858	48,0	78,5	0,62 (0,47-0,82)
Estimated GFR				
<60 ml/min/1,73 m ²	854	50,1	85,8	0,59 (0,44-0,79)
≥60 ml/min/1,73 m ²	368	53,1	58,1	0,90 (0,58-1,37)

Fig. 6

BIBLIOGRAFIA

1. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: diabetes mellitus evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration, 2008
2. Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D., David Fitchett, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D., Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Theresa Devins, Dr.P.H., Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D., and Silvio E. Inzucchi, M.D. for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-2128, DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
3. Bruce Neal, M.B., Ch.B., Ph.D., Vlado Perkovic, M.B., B.S., Ph.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Dick de Zeeuw, M.D., Ph.D., Greg Fulcher, M.D., Ngozi Erondu, M.D., Ph.D., Wayne Shaw, D.S.L., Gordon Law, Ph.D., Mehul Desai, M.D., and David R. Matthews, D.Phil., B.M., B.Ch. for the CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:644-657, DOI: 10.1056/NEJMoa1611925
4. Stephen D. Wiviott, M.D., Itamar Raz, M.D., Marc P. Bonaca, M.D., M.P.H., Ofri Mosenzon, M.D., Eri T. Kato, M.D., M.P.H., Ph.D., Avivit Cahn, M.D., Michael G. Silverman, M.D., M.P.H., Thomas A. Zelniker, M.D., Julia F. Kuder, M.A., Sabina A. Murphy, M.P.H., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., Lawrence A. Leiter, M.D., et al., for the DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380:347-357, DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.
5. Thomas A Zelniker MD, Stephen D Wiviott MD, Itamar Raz Prof, Kyungah Im PhD, Erica L Goodrich MS, Marc P Bonaca MD, Ofri Mosenzon MD, Eri T Kato PhD, Avivit Cahn MD, Remo H M Furtado MD, Deepak L Bhatt Prof, Lawrence A Leiter Prof, Darren K McGuire Prof, John P H Wilding Prof e Marc S Sabatine Prof. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X
6. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018; 61:2108-2117.
7. John J.V. McMurray, M.D., Scott D. Solomon, M.D., Silvio E. Inzucchi, M.D., Lars Køber, M.D., D.M.Sc., Mikhail N. Kosiborod, M.D., Felipe A. Martinez, M.D., Piotr Ponikowski, M.D., Ph.D., Marc S. Sabatine, M.D., M.P.H., Inder S. Anand, M.D., Jan Bělohávek, M.D., Ph.D., Michael Böhm, M.D., Ph.D., Chern-En Chiang, M.D., Ph.D., et al., for the DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381:1995-2008, DOI: 10.1056/NEJMoa1911303.
8. Milton Packer, M.D., Stefan D. Anker, M.D., Ph.D., Javed Butler, M.D., Gerasimos Filippatos, M.D., Stuart J. Pocock, Ph.D., Peter Carson, M.D., James Januzzi, M.D., Subodh Verma, M.D., Ph.D., Hiroyuki Tsutsui, M.D., Martina Brueckmann, M.D., Waheed Jamal, M.D., Karen Kimura, Ph.D., et al., for the EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383:1413-1424, DOI: 10.1056/NEJMoa2022190.
9. Zannad, Faiez; Ferreira, João Pedro; Pocock, Stuart J; Anker, Stefan D; Butler, Javed; Filippatos, Gerasimos; Brueckmann, Martina; Ofstad, Anne Pernille; Pfarr, Egon; Jamal, Waheed; Packer, Milton (2020). SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *The Lancet*, (), S0140673620318249-. doi:10.1016/S0140-6736(20)31824-9.
10. Carlos G. Santos-Gallego, Ariana P. Vargás-Delgado, Juan Antonio Requena, Alvaro Garcia-Ropero, Donna Mancini, Sean Pinney, Frank Macaluso, Samantha Sartori, Merce Roque, Fernando Sabatel-Perez, Anderly Rodriguez Cordero, M. Urooj Zafar, Icilma Fergus, Farah Atallah-Lajam, Johanna P. Contreras, Cathleen Varley, Pedro R. Moreno, Vivian M. Abascal, Anuradha Lala, Ronald Tamler, Javier Sanz, Valentin Fuster, Juan J. Badimon, and EMPA-TROPISM (ATRU-4) investigators. Randomized Trial of Empagliflozin in Non-Diabetic Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. Nov 13, 2020. Epub ahead of print. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.008.
11. Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., Michael Szarek, Ph.D., P. Gabriel Steg, M.D., Christopher P. Cannon, M.D., Lawrence A. Leiter, M.D., Darren K. McGuire, M.D., M.H.Sc., Julia B. Lewis, M.D., Matthew C. Riddle, M.D., Adriaan A. Voors, M.D., Ph.D., Marco Metra, M.D., Lars H. Lund, M.D., Ph.D., Michel Komajda, M.D., et al., for the SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *ePub November 16, 2020*, DOI: 10.1056/NEJMoa2030183.
12. Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., Michael Szarek, Ph.D., Bertram Pitt, M.D., Christopher P. Cannon, M.D., Lawrence A. Leiter, M.D., Darren K. McGuire, M.D., M.H.Sc., Julia B. Lewis, M.D., Matthew C. Riddle, M.D., Silvio E. Inzucchi, M.D., Mikhail N. Kosiborod, M.D., David Z.I. Cherney, M.D., Ph.D., Jamie P. Dwyer, M.D., et al., for the SCORED Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *ePub November 16, 2020*, DOI: 10.1056/NEJMoa2030186.
13. Carbone S, Canada JM, Billingsley HE, Kadariya D, Dixon DL, Trankle CR, Buckley LF, Markley R, Vo C, Medina de Chazal H, Christopher S, Buzzetti R, Van Tassell BW, Abbate A. Effects of empagliflozin on cardiorespiratory fitness and significant interaction of loop diuretics. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Aug;20(8):2014-2018.
14. Núñez J, Palau P, Domínguez E, Mollar A, Núñez E, Ramón JM, Miñana G, Santos E, Fácila L, Górriz JL, Sanchis J, Bayés-Genís A. Early effects of empagliflozin on exercise tolerance in patients with heart failure: A pilot study. *Clin Cardiol*. 2018 Apr;41(4):476-480.
15. Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, Swart HP, Smilde TDJ, Elvan A, van Eck JWM, Heerspink HJL, Voors AA. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail*. 2020 Apr;22(4):713-722. doi: 10.1002/ehfj.1713. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31912605

Standard of care nella nefroprotezione: passato, presente, prospettive

Anna Solini

Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e di Area Critica Università di Pisa

Abstract

Nel corso della loro vita, circa il 30% dei pazienti con diabete tipo 2 va incontro ad una perdita di funzionalità renale; la prevalenza di tale complicanza rimane elevata, nonostante il trattamento intensivo della iperglicemia e della ipertensione e l'uso di farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina. Negli ultimi anni, la conoscenza del danno renale in corso di diabete si è evoluta, e si sono resi disponibili nuovi farmaci in grado di cambiare radicalmente la prognosi di questa complicanza. Sulla base di queste nuove, robustissime evidenze, le principali società scientifiche hanno enfatizzato la indicazione preferenziale all'uso degli SGLT2 inibitori e, in seconda battuta, dei GLP1 RA, in pazienti a rischio di malattia renale cronica. Questo contributo esamina rapidamente le evidenze passate e presenti a sostegno dell'uso di alcune specifiche classi di farmaci in questi pazienti che, ricordiamolo, sono gravati da una morbilità e mortalità cardiovascolare molto elevata. Un rapido cenno viene anche fatto all'impegno attuale della ricerca scientifica in questo ambito, che nel volgere di qualche anno potrebbe mettere a nostra disposizione tecniche diagnostiche fini e farmaci innovativi, auspicabilmente capaci di ridurre ulteriormente, e drasticamente, incidenza e progressione della malattia renale nel diabete.

Introduzione

L'interessamento renale in corso di diabete, principale causa di insufficienza renale terminale (ESRD) nei paesi avanzati, è estremamente eterogeneo, soprattutto nel diabete tipo 2 (T2D), e il paradigma classico della nefropatia diabetica, sindrome caratterizzata da albuminuria persistente e progressiva perdita di filtrato glomerulare (GFR), corrispondente ad un tipico pattern di danno glomerulare, è ormai un concetto superato.

Il termine diabetic kidney disease (DKD) è sempre più utilizzato per riferirsi alla presenza di albuminuria e/o ridotto GFR in un soggetto portatore di diabete, indipendentemente dalle connotazioni anatomopatologiche renali. La DKD ha una patogenesi multifattoriale e sottostà a meccanismi molto complessi: fattori emodinamici e metabolici, quindi non solo l'alto glucosio, predispongono all'insorgenza del danno cellulare e tissutale; meccanismi sinora meno studiati, quali le influenze epigenetiche e una tendenza alla de-differenziazione di alcuni tipi cellulari,

concorrono a perpetuarlo. La DKD è tipicamente associata all'ipertensione arteriosa e ad una aumentata morbilità e mortalità cardiovascolare (CV); la fisiopatologia del danno cardio-renale nel T2D è schematizzata nella Figura 1.

Nonostante gli sforzi compiuti negli ultimi 15 anni per ridurre il rischio di complicanze del diabete, la loro prevalenza, dopo un periodo caratterizzato da un trend positivo, è di nuovo in aumento, e questo è particolarmente vero nei soggetti relativamente giovani; inoltre l'insufficienza renale terminale è la complicanza la cui storia naturale è stata poco o affatto modificata dai trattamenti praticati negli ultimi due decenni. Quindi, mettere a punto delle strategie terapeutiche atte a preservare la funzione renale in corso di diabete resta un bisogno clinico urgente.

Questo articolo richiama le strategie consolidate, le acquisizioni terapeutiche recenti e le prospettive future nel trattamento di questa temibile complicanza nel T2D.

Il passato e le terapie consolidate

Compenso glicemico

Il trattamento del controllo glicemico ha effetti benefici sullo sviluppo e sulla progressione della DKD, e questo è stato documentato da importanti trial prospettici randomizzati (DCCT nel diabete tipo 1 (T1D) e UKPDS ed ADVANCE nel T2D (1, 2).

Il follow up a distanza dei partecipanti a questi studi ha anche confermato il ruolo del cosiddetto "effetto legacy" della euglicemia. Inoltre, studi di grande rilievo condotti su biopsie renali di pazienti che erano andati incontro a trapianto di pancreas, hanno documentato la reversibilità istologica delle lesioni renali in pazienti con T1D, sebbene ciò possa richiedere fino a 10 anni di normoglicemia.

In sintesi, il controllo glicemico intensivo può ridurre il rischio di sviluppo di nefropatia in corso di diabete (T1D e T2D), o rallentarne la progressione. Il beneficio del buon controllo sembra ridursi in pazienti con DKD più avanzata, per cui è importante una precoce ricerca dell'euglicemia e un impegno a mantenerla costante durante l'intero decorso della malattia. Il target di HbA1c andrà personalizzato sulla base dell'età e delle comorbilità del paziente; occorre però precisare che il buon controllo metabolico non elimina completamente il rischio di insorgenza del danno renale, nè di progressione verso la ESRD.

Meccanismi alla base del danno cardiaco e renale nel diabete tipo 2

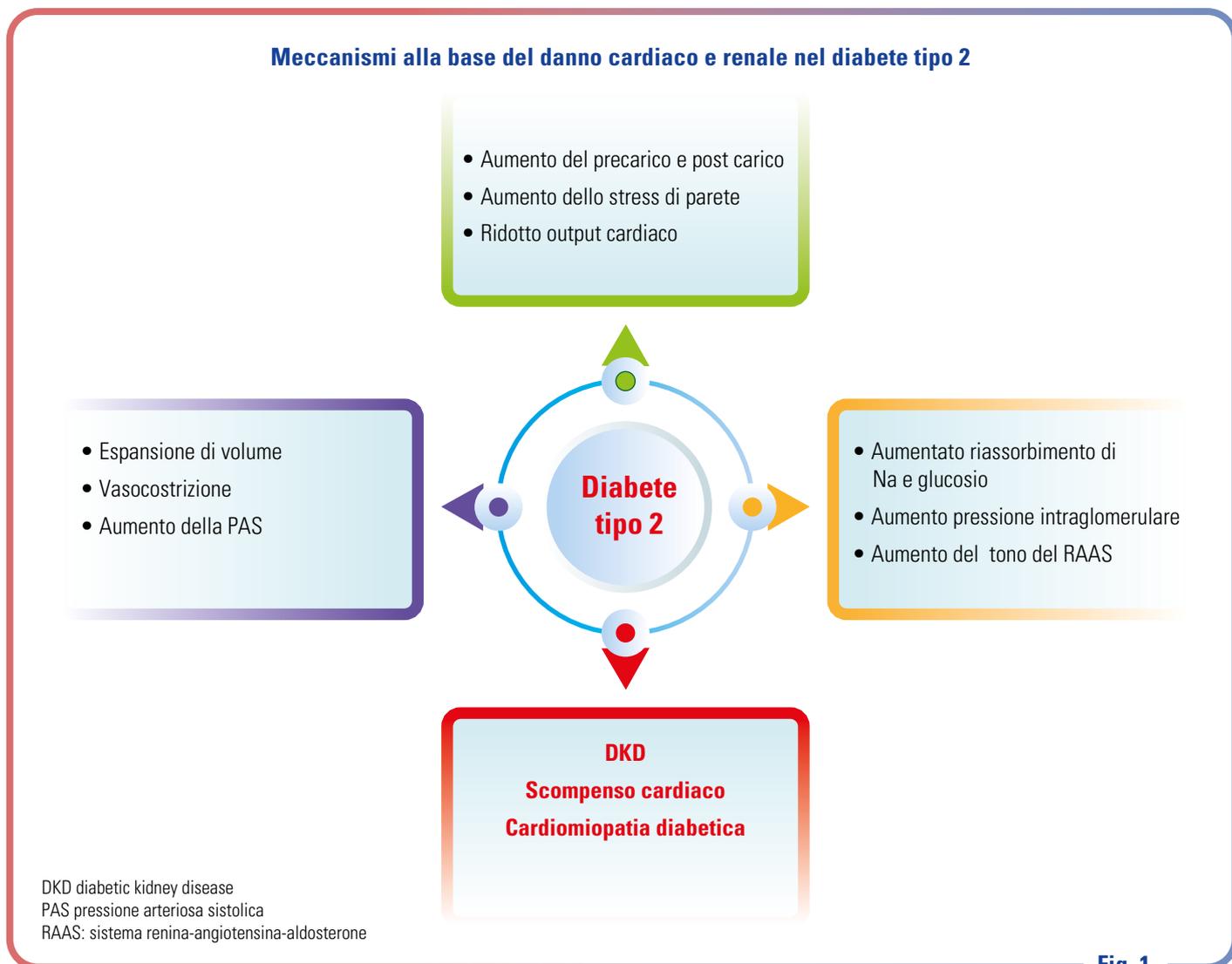


Fig. 1

Blocco del RAAS

Il controllo dell'ipertensione arteriosa, comorbidità che affligge oltre il 60% dei pazienti con T2D, è fondamentale nella riduzione del rischio di progressione della DKD, oltre che ovviamente nella riduzione del rischio CV. La protezione esercitata è simile per diverse classi di agenti antipertensivi (3). Un discorso a parte merita l'uso di bloccanti del RAAS nel soggetto con diabete. L'impatto negativo della angiotensina II nella DKD è stato largamente documentato, ed è noto come sia gli ACE inibitori che gli ARBs prevengano l'insorgenza e rallentino la progressione della DKD nel T2D, con con effetti prevalenti sulla albuminuria. Gli studi IDNT e RENAAL hanno documentato un effetto antialbuminurico significativamente migliore nel gruppo ARB, e il rischio di outcome composito renale più basso con l'ARB che con il placebo. La superiorità degli ARBs rispetto agli ACEi è stata

dibattuta a lungo; lo studio ONTARGET non ha evidenziato alcuna superiorità di telmisartan vs ramipril in termini di endpoints renali, e una comparazione diretta di trial clinici randomizzati nei T2D albuminurici evidenzia un effetto simile su albuminuria e GFR tra le due classi di farmaci. È importante sottolineare come, in questi studi, l'impatto sul raddoppio della creatinina o sulla progressione verso la ESRD non sia significativo (4, 5). La suggestione che la associazione di ACEi ed ARBs, o di uno di questi agenti con un inibitore diretto della renina, potesse fornire un vantaggio aggiuntivo è stata smentita dai risultati degli studi ONTARGET e VA NEPHRON-D, in cui il doppio blocco del RAAS non solo non ha migliorato gli outcomes, ma ha prodotto un significativo aumento di eventi avversi, inclusi insufficienza renale acuta (IRA) e iperpotassiemia. Analogamente, l'indicazione all'aggiunta di un inibitore diretto della renina, quale

aliskiren, ad un ARB, che aveva dimostrato effetti additivi sulla proteinuria a fronte di un minimo effetto sulla pressione, è stata rimossa a seguito dei risultati dello studio ALTITUDE, che ha mostrato mancanza di beneficio ed un segnale di aumento di eventi CV rispetto alla monoterapia con ACEi o ARBs, ed un netto aumento di iperpotassiemia ed ipotensione. Il doppio blocco del RAAS va quindi evitato.

Una altra possibilità di potenziare il blocco del RAAS implica l'uso di un antagonista del recettore per i mineralcorticoidi, in grado di ridurre albuminuria e infiammazione e fibrosi renale; gli effetti collaterali limitano l'uso di questa combinazione nella pratica clinica. Tuttavia, uno studio appena pubblicato, il FIDELIO, rilancia questa classe di farmaci. Lo studio è stato condotto in oltre 5700 pazienti con T2D e CKD (micro-macroalbuminuria e GFR tra 25 e 75 ml/min/1.73m²) randomizzati a placebo o finerenone, antagonista di ultima generazione altamente selettivo per il recettore per i mineralcorticoidi; tutti in blocco del RAS, follow up medio 2.6 anni. Outcome composito primario era la ESRD, un calo di GFR di almeno il 40% o la morte per cause renali. I risultati mostrano una significativa riduzione dell'endpoint primario (-18%), sostanzialmente attribuibile ad un minor numero di soggetti che andavano incontro a declino di GFR > 40% (6).

In conclusione, la inibizione del RAAS dovrebbe essere sempre applicata in pazienti con e T2D con ipertensione, o valori di pressione arteriosa alta/normale e albuminuria di grado moderato o severo, e in quelli con GFR ridotto.

Il presente e le opportunità più recenti

SGLT2 inibitori

Gli SGLT2 inibitori (SGLT2i) sono una classe di farmaci con effetti clinicamente rilevanti su glicemia, peso corporeo e pressione sistolica (7). Agiscono riducendo la capacità del tubulo renale di riassorbire glucosio e, contestualmente, Na; l'effetto di riduzione della glicemia è gravato da un bassissimo rischio di ipoglicemia. Altri effetti benefici della inibizione selettiva di SGLT2 comprendono la riduzione della glucotossicità, con miglioramento della sensibilità insulinica e della funzione β -cellulare, la riduzione del volume plasmatico, prevalentemente a carico del comparto interstiziale, con riduzione della pressione sistemica ed effetti benefici sulla emodinamica glomerulare. Vi sono poi una ampia serie di effetti nefroprotettivi diretti: l'aumentato rilascio di Na⁺ alla macula densa, con vasocostrizione dell'arteriola afferente e riduzione della pressione idrostatica intraglomerulare (meccanismo chiave nella riduzione dell'albuminuria) e della iperfiltrazione; la down-regolazione del tono del RAAS; la riduzione di alcune molecole pro-infiammatorie e pro-fibrotiche; una aumentata biodisponibilità di O₂ al rene, anche attraverso il modesto aumento dell'ematokrito, con riduzione della ipossia e

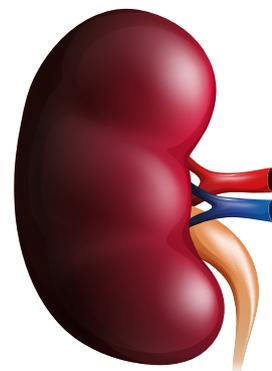
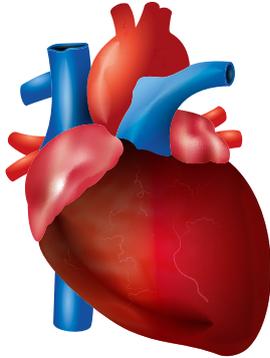
della ischemia: tutti meccanismi che concorrono, come vedremo tra poco, a stabilizzare il filtrato e a ridurre l'albuminuria.

Anche il tubulo risente positivamente della SGLT2 inibizione: nel paziente diabetico, il tubulo è atrofico, c'è una marcata fibrosi interstiziale e le cellule epiteliali vanno incontro ad una conversione morfologica a fibroblasti; il tutto è aggravato ed amplificato dalla iperglicemia cronica. Dati sperimentali, per lo più ottenuti in modelli animali, indicano una riduzione della infiltrazione macrofagica e della fibrosi tubulo-interstiziale, con riduzione della espressione di TNF α , IL-6 e MMPs. Inoltre, il riassorbimento di soluti nel tubulo prossimale richiede un notevole dispendio energetico, e l'aumentato riassorbimento di Na e glucosio fa aumentare tale richiesta, rendendo il tubulo un distretto particolarmente sensibile alla ipossia e favorendo la de-differenziazione dell'epitelio in senso pro-fibrotico. La SGLT2 inibizione riduce il carico di lavoro del tubulo e migliora l'ossigenazione del nefrone (8). I principali effetti su cuore e rene esercitati dagli SGLT2i sono schematizzati nella Figura 2.

I trial di outcome cardiovascolare condotti con gli SGLT2i hanno evidenziato sostanziali riduzioni della morbilità e mortalità CV, così come di ospedalizzazione per scompenso; le post-hoc analisi di questi trial mostrano anche effetti a lungo termine su preservazione del GFR, riduzione della albuminuria e riduzione di outcome compositi renali, inclusi la ESRD e la morte per cause renali (9-11). Questi effetti sono stati confermati anche da osservazioni real-life (12). Più recentemente, lo studio CREDENCE (13) e lo studio DAPA-CKD (14), specificamente disegnati per esplorare l'impatto del trattamento con SGLT2i su "hard endpoints" renali in pazienti con severa compromissione della funzione renale, hanno evidenziato una straordinaria nefroprotezione, mai osservata prima per alcuna altra classe di farmaci. Il CREDENCE disegnato quando il sospetto era, viceversa, che gli SGLT2i inducessero una riduzione del GFR, con un solidissimo endpoint primario (ESRD, raddoppio della creatinina, morte per cause renali o CV), e una serie di endpoints secondari CV testati gerarchicamente, cioè a condizione che fosse significativo il precedente, è stato condotto in una popolazione ad altissimo rischio renale, in quanto il 90% erano macroalbuminurici e il 60% avevano un GFR tra 60 e 30 ml/min/1.73m².

Lo studio ha documentato una riduzione del 34% dell'outcome composito primario, ed ha anche confermato la cardioprotezione di canagliflozin in questi pazienti ad alto rischio: riduzione del rischio di infarto o stroke, dell'ospedalizzazione per scompenso. Questi dati sono stati sostanzialmente replicati con un'altra molecola della classe: nello studio DAPA-CKD, condotto in soggetti con e senza diabete, eGFR tra 25 e 75 ml/min/1.73m², micro-macroalbuminuria, il rischio relativo dell'outcome composito primario (una combinazione di declino protratto e sostenuto del GFR, insufficienza renale terminale o morte renale o cardiovascolare), si riduceva del 39% nell'ambito di un FU medio di 2.4 anni. L'entità del

Meccanismi di protezione cardio-renale degli SGLT2 inibitori



Riduzione

Aumento

Riduzionee

Ripristino

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Volume plasmatico • Stiffness arteriosa • Pressione arteriosa • Tono simpatico • Adiposità • Uricemia • Insulinoresistenza • Infiammazione • Stress ossidativo • Attività scambiatore Na/H-1 | <ul style="list-style-type: none"> • Chetonemia • Metabolismo mitocondriale cardiaco • Angiotensina 1-7 |
|---|--|

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Pressione arteriosa • Pressione intraglomerulare • Iperfiltrazione • Infiammazione • Stress ossidativo • Uricemia • Glucotossicità • Adiposità • Ipossia renale | <ul style="list-style-type: none"> • Feedback tubulo-glomerulare |
|---|---|

Fig. 2

beneficio renale era sovrapponibile nei pazienti con e senza diabete (questi ultimi equamente ripartiti tra portatori di nefropatia ischemico-ipertensiva o di glomerulonefrite cronica). Esaminando l'outcome composito secondario, un outcome esclusivamente renale, la riduzione del rischio relativo saliva al 44%. È rilevante anche l'andamento di altri due importanti outcomes CV: riduzione del 29% del rischio di morte CV od ospedalizzazione per scompenso e riduzione del 31% di mortalità per tutte le cause. Attendiamo con interesse i risultati dello studio EMPA-Kidney che ha reclutato pazienti con un range di GFR diverso rispetto al DAPA-CKD (fino a 20 ml/min/1.73m² di GFR) e con un ampio spettro di malattia renale, inclusi pazienti normo- o micro-albuminurici, espandendo le popolazioni di CREDENCE e DAPA-CKD. È importante anche sottolineare anche come i recenti trial DAPA-HF e EMPEROR-Reduced, disegnati per valutare gli effetti della SGLT2 inibizione sullo scompenso cardiaco in pazienti con e senza diabete, abbiano confermato una riduzione dell'endpoint renale composito (declino sostenuto e superiore al 50% del GFR, insufficienza renale terminale, o morte renale); tale nefroprotezione è, sostanzialmente, della stessa entità nei pazienti con e senza T2D (15).

Incretine

Per quanto riguarda gli analoghi del GLP1 o i suoi agonisti recettoriali (GLP1-RA), i meccanismi cardio e nefroprotettivi ipotizzati e confermati, almeno in setting sperimentali, sono numerosi (16). Sicuramente una serie di effetti indiretti, che vanno dal sostenuto miglioramento della glicemia, alla riduzione dei valori pressori, agli effetti sul peso e sulla sensibilità insulinica, e forse anche l'azione sul tessuto adiposo bruno e sul microbioma, hanno un ruolo non trascurabile; accanto a questi però, le incretine esercitano una serie di interessantissimi effetti diretti sul rene, di tipo emodinamico e anti-infiammatorio, che vanno dall'effetto natriuretico alla modulazione dell'AMP ciclico, dalla riduzione della ipossia renale alla vasodilatazione endotelio-mediata, ma soprattutto alla modulazione del feedback tubulo-glomerulare. Di fatto, questi farmaci sono dotati di ottima tollerabilità renale, che consente l'utilizzo di alcune molecole della classe (liraglutide, semaglutide e dulaglutide) anche per GFR fino a 15 ml/min/1.73m² (Tabella 1).

Cosa emerge, in ambito di nefroprotezione, dai CVOTs più importanti sinora condotti con le incretine? Lo studio LEADER (17),

condotto in oltre 9300 pazienti ad alto rischio CV, con un follow-up medio di 4 anni, ha documentato una incidenza di outcome composito microvascolare inferiore nel gruppo in trattamento con liraglutide, grazie ad una riduzione del 22% del rischio di primo evento renale (insorgenza di macroalbuminuria, raddoppio della creatinina sierica, ESRD, o morte per cause renali); la riduzione significativa nell'endpoint composito è sostanzialmente dovuta ad una ridotta percentuale di coloro che progrediscono verso la macroalbuminuria. Lo studio SUSTAIN-6 (18), condotto con semaglutide, incretina a somministrazione settimanale, dà le stesse informazioni: quasi 4000 pazienti ad alto rischio CV per precedenti eventi, o perché portatori di scompenso cardiaco o con malattia renale cronica di grado 3 o superiore. Lo studio ha evidenziato una riduzione del 36% dell'endpoint renale composito; anche in questo caso la differenza significativa tra i bracci riguarda la persistenza della albuminuria.

Nel 2019 è stata poi pubblicata l'analisi esplorativa dei dati renali dello studio REWIND (19), trial condotto in una ampia coorte di soggetti con GFR relativamente preservato. Non siamo, dunque nell'ambito dei pazienti con CKD, ma mi sembra importante sottolineare come questo ampio trial evidenzi per la prima volta in questa tipologia di pazienti un effetto di stabilizzazione del GFR operato da dulaglutide. Infatti, oltre alla significativa riduzione dell'outcome composito renale, in cui di nuovo la parte del leone la fa la riduzione della albuminuria, si osserva in questo braccio anche una significativa riduzione

della percentuale di pazienti il cui declino di GFR supera il 40% e il 50% rispetto al basale.

Abbiamo ora a disposizione anche una serie di informazioni sulla tollerabilità renale e sulla sicurezza CV e renale dei GLP1 RA orali. Lo studio PIONEER 6, con outcome primario di sicurezza CV, ha incluso oltre 1500 pazienti per braccio; un 25% dei pazienti reclutati aveva CKD stadio 3. Si tratta di uno studio event-driven, che è stato interrotto al raggiungimento di un numero calcolato di eventi di outcome primario. Lo studio, pubblicato nel 2019 (20), conferma la sicurezza CV di semaglutide orale; siamo in attesa delle analisi renali.

DPP-IV inibitori

Nel rene, i DPP-IV inibitori causano una modesta natriuresi distale, non tale da influenzare l'emodinamica renale. Studi sperimentali condotti con molecole diverse hanno documentato effetti antinfiammatori e di riduzione dello stress ossidativo e della formazione di AGE. Linagliptin, la molecola più studiata in relazione alla funzione renale per il suo minimo metabolismo renale, ha mostrato una riduzione dell'albuminuria pari al 28% in una pooled analysis di studi di fase 3 e una riduzione del 16% in eventi avversi renali compositi; tuttavia, il trial clinico randomizzato MARLINA-T2D ha avuto risultati negativi. Più recentemente, il CVOT CARMELINA ha esitato in outcomes neutri per l'endpoint secondario renale (ESRD, morte renale o 40% riduzione del GFR), confermando l'effetto antialbuminurico (21).

Profilo farmacologico e uso delle incretine in presenza di ridotta funzionalità renale nel paziente con T2D

Farmaco	Dose	Emivita	Eliminazione prevalente	Uso in presenza di GFR ridotto		
				Lieve (≥60)	Moderato (30-60)	Severo (<30)
Caratteristiche dei pazienti selezionati						
Exenatide	5-10 µg due volte al dì	2.4 ore	Renale/Proteolisi	SI	SI	NO
Lixisenatide	10-20 µg una volta al dì	3 ore	Renale/Proteolisi	SI	SI	NO
Liraglutide	1.2-1.8 mg una volta al dì	13 ore	Metabolizzato	SI	SI	SI
GLP-1 RA/ analoghi settimanali						
Exenatide QW	2 mg una volta alla settimana	2.4 h	Renale/Proteolisi	SI	SI	NO
Albiglutide	30-50 mg una volta alla settimana	5 giorni	Metabolizzato	SI	SI	NO
Dulaglutide	0.75-1.5 mg una volta alla settimana	4.5 giorni	Metabolizzato/Proteolisi	SI	SI	SI
Semaglutide	0.25-1.0 mg una volta alla settimana	7 giorni	Metabolizzato	SI	SI	SI

Tab. 1

Nell'insieme, questa classe di farmaci appare essere molto maneggevole in pazienti con DKD anche avanzata, ma - al di là di un modesto effetto sull'albuminuria - non sembra influenzare gli hard endpoint renali né l'andamento del GFR. In una ottica di sicurezza renale, la riduzione significativa di infezioni genito-urinarie, complicanza non infrequente connessa all'uso di gliflozine, nei pazienti in cui coesiste l'utilizzo di SGLT2 inibitori e DPPIV-inibitori (22) è una evidenza dalle importanti e favorevoli implicazioni cliniche.

Indicazioni delle attuali linee guida

L'American Diabetes Association, negli standard di cura del 2021, posiziona gli SGLT2i e i GLP1-RA subito a ridosso della metformina, ma anche indipendentemente dalla HbA1c o dall'uso di metformina, con una indicazione all'uso preferenziale delle gliflozine in presenza di malattia renale cronica e/o scompenso cardiaco (23).

Le linee guida ESC/EASD del 2019 raccomandano l'uso precoce (anche in pazienti treatment-naive) di incretine o gliflozine in pazienti con T2D e CVD prevalente, o in pazienti a rischio CV alto o molto alto, quali quelli con danno d'organo; ricordiamo che, per definizione, la albuminuria e il ridotto GFR configurano l'appartenenza a questa categoria (24).

Recentemente la KDIGO, organizzazione globale che ha lo scopo di implementare le linee guida sulle malattie renali sulla base delle evidenze clinico-scientifiche, ha pubblicato una revisione delle proprie linee guida (25). Nel paziente diabetico con CKD, le terapie fondanti appaiono essere gli SGLT2i per la protezione d'organo, con la raccomandazione di inserirle in terapia per GFR sino a 30 ml/min/1.73m², e la metformina in associazione, per migliorare il controllo glicemico, e con le stesse indicazioni di GFR degli SGLT2 inibitori; le successive terapie, se necessarie per insoddisfacente controllo metabolico, devono essere scelte sulla base delle preferenze del paziente, delle comorbidità e del costo, ma la molecola preferenzialmente indicata è un GLP1-RA; gli altri farmaci sono, a parimerito, una seconda scelta.

Il futuro e le nuove prospettive

Le terapie emergenti per la DKD sono incentrate sulla modulazione delle principali vie infiammatorie che controllano le alterazioni strutturali e funzionali renali in corso di diabete. Alcuni studi in modelli animali, aventi come target, tra le altre molecole,

alcune chemochine ed i loro recettori, citochine, NF-κB, l'infiammasoma NLRP3, PI3K/Akt e JAK/STAT, sembrano fornire spunti promettenti, ed alcune molecole (baricitinib, canakinumab) sono attualmente testate nell'uomo, con risultati incoraggianti.

Negli ultimi anni gli sforzi di molti ricercatori si sono focalizzati anche sulla medicina rigenerativa, e vi sono dati interessanti su modelli animali a sostegno del ruolo delle diverse cellule staminali (embrioniche, pluripotenti, mesenchimali e progenitori endoteliali) nella riparazione del danno tubulare in corso di IRA; tuttavia, alcune problematiche vanno ancora risolte, quali la loro limitata differenziazione dovuta al milieu diabetico, o la differenziazione anomala, o la potenziale trasformazione maligna di questi precursori. Il miglioramento delle tecniche di studio del rene, con approcci tecnologici ultramoderni quali il sequenziamento delle singole cellule, l'uso degli organoidi renali, le sofisticate tecniche di genomica ed epigenomica, le emergenti tecniche di imaging, permetteranno di comprendere meglio le modificazioni cellulari e sub-cellulari, affinando i meccanismi d'azione di nuove molecole.

Conclusioni

La malattia renale diabetica è una sfida maggiore di salute pubblica che complica il decorso di molti pazienti con T2D, ed è causa principale di ESRD. La presenza di DKD è determinante maggiore di aumentata morbilità e mortalità CV, influenzando la sopravvivenza di questi pazienti. La sua gestione terapeutica richiede un approccio globale che combini la riduzione del rischio CV con il rallentamento della progressione della DKD attraverso il controllo della glicemia, della pressione arteriosa e il blocco del RAAS. Oggi abbiamo a disposizione classi di farmaci ipoglicemizzanti che hanno rivoluzionato la prognosi di questi pazienti, mostrando una straordinaria capacità di protezione CV e renale; inoltre, nei pazienti in stadio avanzato di malattia, proteggono nei confronti della progressione verso l'insufficienza renale terminale e la terapia sostitutiva (dialisi o trapianto d'organo).

Per tutte queste ragioni, tali farmaci dovrebbero essere considerati come la terapia ideale per pazienti ad alto rischio CV e renale, che ne dovrebbero usufruire indipendentemente dal loro effetto sulla glicemia. Auspichiamo che, in un prossimo futuro, altre terapie attualmente in fase sperimentale possano arricchire il nostro armamentario terapeutico per fronteggiare, o ancor meglio prevenire, questa temibile complicanza.

BIBLIOGRAFIA

1. UK prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853
2. ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560-2572
3. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A: Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:603-615

4. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, Tighiouart H, Djurdjev O, Naimark D, Levin A, Levey AS: A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA* 2011;305:1553-1559
5. Amin AP, Whaley-Connell AT, Li S, Chen SC, McCullough PA, Kosiborod MN; KEEP Investigators: The synergistic relationship between estimated GFR and microalbuminuria in predicting long-term progression to ESRD or death in patients with diabetes: results from the kidney early evaluation program (KEEP). *Am J Kidney Dis* 2013;61(Suppl 2):S12-S23
6. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Joseph A, Filippatos G; FIDELIO-DKD Investigators: Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:2219-2229.
7. Hussein H, Zaccardi F, Khunti K, Davies MJ, Patsko E, Dhalwani NN, Kloecker DE, Ioannidou E, Gray LJ: Efficacy and tolerability of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:1035-1046
8. Barutta F, Bernardi S, Gargiulo G, Durazzo M, Gruden G: SGLT2 inhibition to address the unmet needs in diabetic nephropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2019;35:e3171
9. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators: Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-334
10. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group: Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-657
11. Mosenson O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, Murphy SA, Heerspink HJL, Zelniker TA, Dwyer JP, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Kato ET, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS, Raz I: 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
12. Heerspink HJL, Karasik A, Thuresson M, Melzer-Cohen C, Chodick G, Khunti K, Wilding JPH, Garcia Rodriguez LA, Cea-Soriano L, Kohsaka S, Nicolucci A, Lucisano G, Lin FJ, Wang CY, Wittbrodt E, Fenici P, Kosiborod M: 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
13. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompont S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators: Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-2306
14. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators: Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-1446
15. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Brueckmann M, Ofstad AP, Pfarr E, Jamal W, Packer M: SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020;396(10254):819-829
16. Bajaj HS, Al-Jabri B, Verma S: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular protection in type 2 diabetes: a pathophysiology-based review of clinical implications. *Curr Opin Cardiol* 2018;33:665-675
17. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, Tornøe K, Zinman B, Buse JB; LEADER Steering Committee and Investigators: Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:839-848
18. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators: Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-1844
19. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Botros FT, Riddle MC, Rydén L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanas F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogossova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T; REWIND Investigators: Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:131-138
20. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, Jeppesen OK, Lingvay I, Mosenson O, Pedersen SD, Tack CJ, Thomsen M, Vilsbøll T, Warren ML, Bain SC; PIONEER 6 Investigators: Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:841-851
21. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, Alexander JH, Pencina M, Toto RD, Wanner C, Zinman B, Baanstra D, Pfarr E, Mattheus M, Broedl UC, Woerle HJ, George JT, von Eynatten M, McGuire DK; CARMELINA® investigators: Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;321:69-79
22. Fadini GP, Bonora BM, Mayur S, Rigato M, Avogaro A: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors moderate the risk of genitourinary tract infections associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:740-744
23. American Diabetes Association: 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021; 44(Suppl 1): S111-S124
24. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group: 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255-323
25. 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

Le app della salute

Massimiliano Petrelli

*Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" di Ancona*

Abstract

L'utilizzo di strumenti tecnologici quali telefoni cellulari, smartphone, tablet, smartwatch per facilitare la "gestione della salute" della popolazione è sempre più diffuso, creando una vera e propria branca emergente della medicina definita "Salute digitale" o "Mobile health".

Da qualche tempo, avvalendosi di semplici applicazioni, è possibile fare promozione della salute, prevenzione e persino gestione di patologie complesse come il diabete. In informatica, un'applicazione mobile (nota anche con l'abbreviazione app) è un'applicazione software dedicata ai dispositivi di tipo mobile, quali smartphone o tablet e ora anche smartwatch, tipicamente progettata e realizzata in maniera più leggera in termini di risorse hardware utilizzate rispetto alle classiche applicazioni per desktop computer.

Dopo aver chiarito le definizioni e le differenze delle app dal punto di vista informatico, vedremo come le cose si stanno rapidamente evolvendo e differenziandosi. Dopo aver ricordato una antesignana app diabetologica, vedremo brevemente alcune delle app più usate ed utili in ambito diabetologico. Pertanto, lo sviluppo di nuove app risulta una promessa nella cura del Diabete Mellito. Esse hanno, infatti, il potenziale per trasformare la cura del diabete, aiutando i pazienti ad ottenere un miglior controllo glicemico, una riduzione degli episodi di ipoglicemia e delle comorbidità e complicanze correlate.

Introduzione

L'utilizzo di strumenti tecnologici quali telefoni cellulari, smartphone, tablet, smartwatch per facilitare la "gestione della salute" della popolazione è sempre più diffuso, creando una vera e propria branca emergente della medicina definita "Salute digitale" o "Mobile health" (1). Nell'ultimo periodo, avvalendosi di semplici applicazioni, è possibile fare promozione della salute, prevenzione del rischio e persino gestione del trattamento di patologie complesse quali il diabete mellito di tipo 1 e 2, malattie cardiovascolari e malattie metaboliche.

Nel 2017 si contavano 16.5000 Health Apps (sia gratuite sia a pagamento) e il download di questo tipo di applicazioni ha toccato la quota di 3 miliardi di scaricamenti. Oggi entrambi i numeri sono ancora aumentati con andamento lineare.

La speranza è che queste Apps possano diminuire i costi di ge-

stione della salute pubblica, aumentare la qualità delle cure e facilitare l'accesso alle cure ad un'ampia fetta di popolazione (2).

1 Cosa è una App

Prima di entrare nello specifico, credo sia opportuno chiarire la definizione di app. In informatica, un'applicazione mobile (nota anche con l'abbreviazione app) è un'applicazione software dedicata ai dispositivi di tipo mobile, quali smartphone o tablet e ora anche smartwatch, tipicamente progettata e realizzata in maniera più leggera in termini di risorse hardware utilizzate rispetto alle classiche applicazioni per desktop computer, in linea con le restrizioni imposte dalla tipologia di dispositivo su cui è installata e/o eseguita (3).

1.1 Descrizione

Composta da un'interfaccia grafica ed un core di elaborazione, si differenzia dalle tradizionali applicazioni software sia per il supporto con cui viene usata sia per la concezione che racchiude in sé: si tratta a tutti gli effetti di un software applicativo che per struttura informatica è molto simile a una generica applicazione, ma che generalmente è caratterizzata da una semplificazione ed eliminazione del non strettamente necessario, al fine di ottenere leggerezza, essenzialità e velocità, in linea con le limitate risorse hardware dei dispositivi mobili rispetto ai desktop computer. Questo fa sì che le funzionalità delle app siano molto limitate in quanto molto mirate a una determinata funzione.

Le app si suddividono in app native e web app (4) con i casi intermedi o misti che vengono talvolta definiti app ibride. La piccola icona che rappresenta un contatore di colore rosso posta nell'angolo destro superiore dell'icona di un'app si chiama badge e notifica all'utente il numero di elementi non letti.

1.2 App nativa

Consiste in uno strumento informatico che si installa e si utilizza interamente sul proprio dispositivo mobile, un insieme di istruzioni informatiche progettate con lo scopo di rendere possibile un servizio o una serie di servizi o strumenti ritenuti utili o desiderabili dall'utente, creata appositamente per uno specifico sistema operativo. L'interazione diretta con le API messe a disposizione dal costruttore del sistema operativo garantirà accesso immediato a tutte le funzionalità del dispositivo oltre a permet-

tere prestazioni ottimali e migliorare sensibilmente l'usabilità. Le app, infatti, vanno ad ampliare le capacità native del dispositivo incluse all'interno del sistema operativo (configurazione di base). Una volta acquistato il dispositivo, sia esso smartphone o tablet, si ha la possibilità di personalizzarlo aggiungendo nuove applicazioni a seconda dei propri gusti ed esigenze.

1.3 Applicazione web

Mentre una mobile app è installata fisicamente e interamente sul dispositivo dell'utente, una web app è sostanzialmente un collegamento verso un applicativo remoto, scritto in un linguaggio cross-platform come HTML5, con il codice dell'interfaccia utente che può risiedere sul dispositivo mobile oppure essere anch'esso in remoto.

Questa soluzione comporta delle importanti conseguenze in termini di funzionamento: il vantaggio principale di una web app consiste nel fatto di non incidere in alcun modo o in maniera minima sulle capacità di memoria del dispositivo e sulle sue capacità di calcolo dei dati in quanto il nucleo elaborativo e/o l'interfaccia utente dell'applicazione è presente su server remoti. Tuttavia, per funzionare, una web app richiede il costante accesso a internet e le sue prestazioni dipenderanno in modo sensibile dalla velocità di connessione.

1.4 Applicazioni ibride

Applicativi mobili che sfruttano sia componenti nativi sia tecnologie web per gestire l'interfaccia e la logica dell'applicazione. L'utilizzo delle tecnologie web avviene attraverso il componente WebView.

1.5 Universal App

Si tratta di applicazioni che si piazzano a metà strada tra applicazioni mobili e applicazioni tradizionali, comprendendo le caratteristiche di ambedue e avendo la possibilità di essere installate sia su apparati mobili sia fissi quali i PC.

Questa soluzione è stata introdotta, sviluppata e portata a uno stadio avanzato grazie al lavoro fatto da Microsoft sul sistema operativo Windows 10.

1.6 Distribuzione e commercializzazione delle app

A differenza delle applicazioni tradizionali, che sono distribuite in modo molto eterogeneo nei dispositivi mobili, al fine di semplificare la ricerca e l'utilizzo delle applicazioni da parte di utenti anche inesperti, la loro distribuzione è gestita da appositi distributori digitali (conosciuti perlopiù con i termini anglosassoni store o market) vincolati a un particolare sistema operativo, affinché contenga al proprio interno solo applicazioni compatibili con il sistema operativo del dispositivo mobile che si sta utilizzando.

Tuttavia, col diffondersi delle applicazioni, esse sono reperibili ovunque, anche direttamente dai siti di coloro che le sviluppano o dalle aziende o qualsiasi privato che voglia mettere a disposizione una propria applicazione (5).

I principali sistemi operativi per dispositivi mobili che offrono un completo supporto per le app di nuova generazione sono sei, e ciascuno ha il suo proprio distributore, vedi tabella 1.

1.7 Ambiti di applicazione

Hanno praticamente gli stessi ambiti delle applicazioni dei PC seppur presentando limiti rispetto a esse; la popolarità delle app ha continuato a crescere, così come il loro utilizzo fino a diventare strumenti indispensabili e irrinunciabili da avere al pari di uno smartphone. Uno studio comScore di maggio del 2012 ha, infatti, riportato un dato rilevante: l'utilizzo di app mobili ha superato quello della navigazione web, rispettivamente 51,1% contro 49,8% (6).

Sistemi operativi delle app e relativi distributori

SISTEMA OPERATIVO	DISTRIBUTORE
Android (Google)	Google Play; App-Shop di Amazon; AppBrain; Aptoide; F-Droid. *
iOS (Apple)	App Store
Windows Phone (Microsoft Corporation)	Windows Store
BlackBerry OS (RIM/BlackBerry)	BlackBerry App World.
Symbian OS (Nokia)	Non più in uso
Bada OS (Samsung)	Non più in uso

*Nota:

Android è il sistema operativo mobile più diffuso ed essendo libero (è basato sul kernel Linux) lo sviluppo nel proprio ambiente è aperto a chiunque; per tal motivo dispone anche di diversi distributori digitali. Il distributore ufficiale è Google Play che nel 2012 ha festeggiato 25 miliardi di applicazioni scaricate in meno di quattro anni (è stato lanciato ufficialmente nel 2008). A giugno 2016 contava 2,2 milioni di applicazioni disponibili, risultando quindi il più fornito tra i distributori. Altri distributori sono App-Shop di Amazon, AppBrain, Aptoide, F-Droid.

Tab. 1

2 Le App della salute

È interessante notare che Symbian non sia più in uso, ma mi piace ricordare che una delle primissime app della salute rivolte al paziente diabetico fosse stata sviluppata proprio in ambiente Symbian da una software house marchigiana, Meteda. Siamo a fine 2007 e si chiamava DAI, diario alimentare interattivo (7). Era un software da installare sul telefono cellulare dei pazienti e consentiva al paziente di poter disporre comodamente, 24 ore su 24, del proprio programma alimentare, facilitava la stima delle porzioni attraverso un archivio fotografico delle porzioni dei cibi, permetteva di registrare qualità/quantità degli alimenti assunti durante la giornata e di calcolarne il contenuto bromatologico, consentiva di sostituire gli alimenti prescritti con altri di pari contenuto nutrizionale (dieta dinamica) e permetteva un contatto diretto del paziente con il dietista/diabetologo via SMS (WhatsApp non esisteva ancora!) Vedi figura 1 e 2.

Le App della salute possono essere suddivise in due grandi categorie: "Wellness Management Apps" e "Disease Management Apps" (8). Le prime utilizzano, ad esempio, sistemi GPS per calcolare la distanza di camminata o di corsa, sistemi di foto reading per valutare l'introito alimentare. Spesso questo tipo di App sono connesse con altri device mobili (es. Smartwatch) che dialogano con il telefono in tempo reale fornendo un dato più accurato. Inoltre, questi sistemi sfruttano i social network prin-

Una primissima app diabetologica su cellulare:
DAI (diario alimentare interattivo)

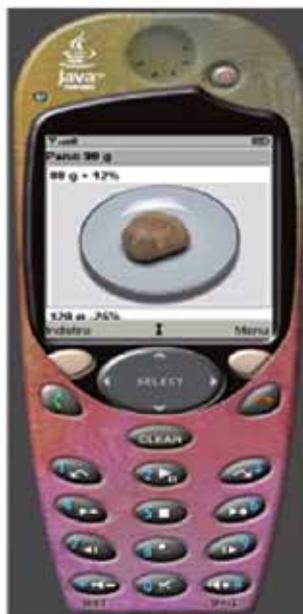


Fig. 1

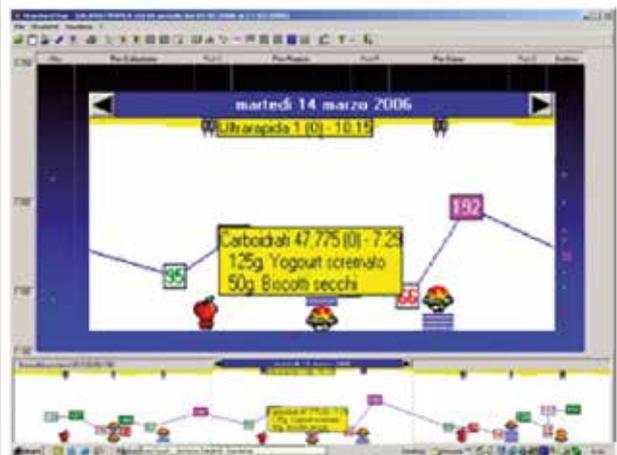
Grafiche primitive se paragonate ad oggi, ma futuristiche per l'epoca



Ricerca
Alimento



Visualizzazione
Porzione



Trasferimento dati sul computer
del dietista/diabetologo
per valutazione ambulatoriale

Fig. 2

cipali con la possibilità di condividere i propri traguardi ed aumentare un circolo di auto-motivazione nel mantenere uno stile di vita sano. Le “Disease Management Apps” hanno lo scopo di facilitare e migliorare la gestione di patologie croniche.

Una delle patologie in cui la tecnologia ci fornisce validi ausili è il diabete, con centinaia di Apps mirate alla gestione del controllo glicemico, alla registrazione in tempo reale dei dati e al miglioramento dell’aderenza alla terapia sia nutrizionale che farmacologica. Nel 2019 è stato redatto il documento inter-societario AMD-SID-SIEDP “Tecnologia e diabete” che prende in esame i vari aspetti della gestione della patologia diabetica facilitati dall’utilizzo di device tecnologici (9).

Una metanalisi del 2014 ha dimostrato come nei pazienti poco complianti alle terapie croniche, l’ausilio di strumenti elettronici che fornivano reminder sull’assunzione della terapia o sul controllo di patologia si è dimostrato efficace nell’aumentare l’aderenza alla terapia e nel migliorare l’out come dei pazienti. In questa metanalisi sono stati inclusi pazienti con tipologie diverse di patologie croniche che spaziavano tra diabete, asma, AIDS, patologie cardiovascolari, glaucoma e riniti allergiche.

L’utilizzo quindi di semplici ausili elettronici, già entrati a far parte della nostra vita quotidiana, potrebbe migliorare la gestione complessa di tali patologie (10).

Si è appena conclusa la quinta edizione di Frontiers Health (11),

la conferenza internazionale sulla salute digitale, offrendo un’agenda dedicata ai temi più rilevanti della digital health e coinvolgendo 250 relatori da 40 nazioni, tra cui oltre 100 scale-up e start-up innovative. L’evento ha coinvolto e riunito, sia fisicamente che virtualmente, più di 1.000 esperti internazionali per discutere sulla trasformazione digitale della salute ed esplorare il modo in cui la digital health rappresenta un pilastro strategico per la risposta alla pandemia globale, contribuendo alla definizione della sanità nel prossimo futuro.

È interessante notare come si siano già create delle sottocategorie all’interno delle due principali illustrate sopra, e che sono riassunte nella tabella 2, con un breve commento a fianco, non essendo possibile esplicitarle tutte in questa sede.

3 Le App del DIABETE

La diabetologia è sicuramente un ambito in cui l’utilizzo di strumenti tecnologici per migliorare la gestione terapeutica determina, oltre al miglioramento dello stato di salute del paziente e della vita del caregiver, anche una notevole riduzione della spesa sanitaria in termini di complicanze e ricoveri.

Si stima, infatti, che nel mondo 425 milioni di persone siano affette da diabete, rappresentando il 12% delle spese sanitarie mondiali (12). Il diabete mellito è una patologia dove le app trovano una grandissima utilità. La registrazione dei controlli glicemici

Sottocategorie della digitalizzazione in ambito sanitario e breve descrizione

CATEGORIE	DESCRIZIONE BREVE
Cartella Clinica Elettronica	Raccolta sistematica di informazioni sulla salute degli individui o di una popolazione in formato digitale
Coronavirus	App per la gestione dell’emergenza Covid-19
Decision Support Systems	software di supporto alle decisioni, che permette di aumentare l’efficacia dell’analisi.
Digital Therapies	strumenti basati su software che, da soli o in associazione con altri strumenti o con farmaci tradizionali, sono in grado di apportare un reale beneficio, clinicamente misurabile e scientificamente validato, su specifiche necessità di salute dei pazienti.
Digital Transformation	insieme di cambiamenti tecnologici, culturali, organizzativi, sociali, creativi e manageriali, associati con le app di tecnologia digitale
Integrated Care	Cure integrate
Intelligenza artificiale	Algoritmi che analizzano grandi moli di dati, capaci di apprendere dai propri successi ed errori per migliorarsi e prendono decisioni autonome
Mobile Health	Tutto il mondo legato alla
Normative	Tutte le nuove norme relative a privacy, scambio dati ecc.
Telemedicina	La possibilità di visitare a distanza in tempo reale
Wearable	App e device indossabili per misurazioni in real life

Tab. 2

mici, calcolo dei carboidrati, valutazione degli alimenti, calcolo dei boli di insulina, calcolo attività fisica ecc. sono tutti dati che, se inseriti correttamente in una app aiutano il paziente diabetico ad avere una visione d'insieme delle tante variabili difficilmente possibile con la sola memoria umana. Inoltre, questi dati, registrati e non raccontati, quando sono forniti al diabetologo, possono aiutare anche lui a prendere le migliori decisioni terapeutiche. Per questo motivo le app in questo settore sono tantissime e, come già detto, sono comparse fin dall'inizio di questa nuova era digitale. Impossibile citarle ed analizzarle tutto, ma doveroso citare le più diffuse ed utilizzate (13).

Gli operatori sanitari sono spesso alla ricerca di strumenti per migliorare oggettivamente la salute dei propri pazienti e per monitorarne l'andamento tra una visita e l'altra. L'attuale evoluzione tecnologica e la diffusione di dispositivi elettronici che permettono di misurare vari parametri indicativi dello stato di salute del paziente, riescono anche ad escogitare piani personalizzati basati sugli obiettivi degli utenti, forniscono feedback frequenti, coaching personalizzato e motivazione aggiuntiva, aiutando i pazienti a raggiungere i loro obiettivi di salute (14).

Difatti, molto spesso i pazienti con Diabete Mellito affrontano gravi complicanze o necessitano di ricovero ospedaliero a causa di uno scompenso glicometabolico, legato alle limitate capacità di autogestione, all'incapacità di aderire ai regimi di cura ed a fattori psicosociali. Le app, abbinate a dispositivi medici periferici wireless, possono facilitare l'auto-monitoraggio; fornire una conoscenza maggiore della patologia in generale e del proprio status di salute; suscitare cambiamenti positivi nello stile di vita del paziente e promuovere un'autogestione efficace del diabete (15).

MySugr

Un'interfaccia pulita, intuitiva e personalizzabile e la possibilità di sincronizzarsi con il misuratore del glucosio contraddistinguono questa applicazione. MySugr ha caratteristiche che aiutano a sfruttare al meglio l'app, come i promemoria che ricordano di eseguire il follow-up con più dati (come i livelli di zucchero nel sangue dopo un allenamento). Tutti i dati e i grafici sono facili da inviare al medico, in modo da poter lavorare insieme per regolare il trattamento e gestire meglio il diabete sulla base di informazioni reali e accurate. Fondata nel 2012 a Vienna, Austria, mySugr è specializzata nella gestione del diabete con l'obiettivo di alleviare il carico quotidiano che grava sulle persone che ne sono affette. Le sue app e i servizi combinano coaching, gestione della terapia, strisce reattive illimitate, tracciamento automatico dei dati e perfetta integrazione con un numero sempre crescente di dispositivi medici. L'app mySugr ha oltre due milioni di utenti registrati e ha ricevuto una valutazione media di 4,6 stelle nell'App and Play Store.

Il diario glicemico e il calcolatore di bolo di mySugr sono entram-

bi dispositivi medici. L'app mySugr è disponibile in 79 Paesi e 24 lingue. MySugr è entrata a far parte del Gruppo Roche Diabetes Care nel 2017.

Carelink Personal

Progettata da Medtronic per il paziente, per consentirgli di visualizzare facilmente da casa le informazioni più rilevanti provenienti dai dispositivi in uso o aggiunte autonomamente da lui stesso, per aiutare i pazienti a controllare la terapia e migliorare la propria capacità di gestirla. L'utilizzatore di CareLink Personal può consentire il collegamento del suo account Personal al sistema CareLink Pro del Diabetologo, in modo che sia possibile vedere i dati sempre aggiornati. Il formato dei dati e la loro rappresentazione grafica sono stati uniformati per paziente e diabetologo in modo da favorirne la comprensione reciproca e la corretta discussione.

FreeStyle LibreLink

Il paziente può monitorare il suo glucosio direttamente sul suo telefono dove e quando vuole (il sensore è resistente all'acqua fino a 1 metro. Da non usare oltre i 3000 metri di altezza), senza dover ricorrere alle punture del dito. L'app FreeStyle LibreLink è adatta per l'utilizzo solamente con sensore FreeStyle Libre.

È gratuita, può effettuare scansioni facili e indolori del sensore sempre e ovunque e ottenere letture più accurate e vicine al dato delle punture capillari, può consentire ai familiari di conoscere i valori glicemici anche a distanza, con l'app librelinkup e collegare il suo account al Centro diabetologico di fiducia per condividere i suoi dati con il proprio diabetologo, può aggiungere note e informazioni al diario giornaliero per una miglior comprensione di curve alterate.

MyNetDiary Calorie Counter Pro

Questo è un contatore di calorie fatto con il diabete in mente. Oltre a tutto quello che ti aspetteresti da un'app di calorie - compresa la capacità di sincronizzarsi con i tuoi dispositivi di fitness - MyNetDiary può tracciare emoglobina, pressione sanguigna, farmaci, sintomi, livello di glucosio nel sangue, carboidrati netti e numero totale di carboidrati. Un monitoraggio completo e rapporti approfonditi ti aiuteranno a capire come la dieta, l'esercizio fisico e lo stile di vita influiscono sulla tua salute.

Diabetes Connect

Diabetes Connect aiuta a controllare meglio il diabete. Attivare o disattivare le funzioni a seconda dell'uso e accedere tramite l'applicazione o un browser web per una migliore visualizzazione. Tiene traccia del peso, della glicemia, dei pasti, delle iniezioni di insulina, dei farmaci e altro ancora e sincronizzalo su diversi dispositivi, in modo che i tuoi dati siano sempre a portata

di mano. È possibile stampare un'esportazione dei dati da condividere con il medico alla prossima visita per rendere la conversazione più produttiva.

One Touch Reveal

Questa applicazione, che completa il misuratore OneTouch Verio Flex, è un ottimo strumento per la misurazione glicemica. Utilizzando i valori della glicemia, l'applicazione ricerca e mette in evidenza automaticamente le tendenze. La glicemia esce spesso dal giusto range dopo le 21:00? Non solo l'applicazione individuerà la tendenza, ma anche le notifiche push ti avviseranno per consentirti di agire. L'applicazione traccia anche gli eventi di tendenza importanti in una timeline, rendendo i modelli in corso facili da individuare. Il vostro medico può accedere per rivedere la vostra storia e regolare il vostro piano di cura in base alla vostra dieta e introito di carboidrati. Un'interfaccia pulita e codificata a colori conta le letture quotidiane e vi permette di vedere a colpo d'occhio quando i vostri livelli di zucchero sono giusti o fuori portata.

Glucose Buddy

È un must-have per il monitoraggio dei livelli di glucosio nel sangue, insulina, farmaci. L'applicazione si sincronizza con i sistemi di monitoraggio del glucosio Dexcom G5 e G6 e ti aiuta a costruire un registro completo della tua salute, contando anche i passi, l'esercizio fisico e il cibo, e offre anche notifiche push per ricordarti quando controllare il tuo prossimo zucchero nel sangue. Glucose Buddy's chart display può aiutare a individuare i modelli e ottenere una maggiore comprensione delle tendenze dello zucchero nel sangue e si può anche creare report stampabili da portare alla prossima visita medica. La versione standard di Glucose Buddy è gratuita sia per iPhone che per Android.

Diabete BlueStar

Gratuito per iPhone e Android. Per attivare l'applicazione, è necessario un codice di accesso di un operatore sanitario autorizzato. BlueStar Diabetes è un'applicazione medica di Classe 2 approvata dalla FDA, che fornisce assistenza in tempo reale 24 ore su 24, 7 giorni su 7, da parte di educatori diabetici certificati. Questa applicazione completa è disponibile solo su prescrizione medica e offre una gamma impressionante di strumenti su misu-

ra per l'individuo. Una volta registrati, gli utenti possono ricevere una guida personalizzata basata sulla glicemia, i farmaci, la salute attuale e una revisione dei fattori di stile di vita che influenzano il diabete. Inoltre, fornisce migliaia di messaggi di coaching personalizzati basati su valori e tendenze del glucosio in tempo reale. Anche se non è destinata a sostituire il vostro medico, può migliorare notevolmente la vostra cura, in particolare se avete difficoltà a controllare la glicemia o avete bisogno di un supporto continuo. Solo a persone di 21 anni e più, con diabete di tipo 2. Non deve essere usato da persone con diabete di tipo 1, diabete gestazionale o che usano una pompa per l'insulina.

MyFitnessPal

MyFitnessPal è una delle applicazioni di food tracking più diffuse, grazie al suo enorme database alimentare che incorpora più di 6 milioni di alimenti: dai prodotti alle opzioni di menu del ristorante. Lo scanner di codici a barre ti permette di inserire quasi tutti gli alimenti della tua dispensa e l'applicazione incorpora anche un tracker che si sincronizza con le tue scelte alimentari per aiutarti a raggiungere i tuoi obiettivi di gestione del peso.

Conclusioni-Take Home Messages

Le app sono già una bella realtà e nel futuro saranno sempre più utili e necessarie per la gestione della salute in generale e del diabete in particolare.

Scegliamo app certificate e garantite in campo medico per il controllo dei device e app sviluppate da professionisti seri della salute per altre funzioni, piuttosto che app simpatiche e accattivanti sviluppate da sconosciuti.

L'app consente di tenere traccia di tutti i dati immessi e di generare grafici e report che il paziente può condividere con il proprio medico in qualsiasi momento della giornata, o salvare sulla propria app per tenere sotto controllo l'andamento della glicemia.

Attenzione: l'applicazione è uno strumento di calcolo e va sempre utilizzato con il supporto di un medico che possa aiutare il paziente a gestire al meglio il diabete, la glicemia e l'insulina.

Pertanto, lo sviluppo di nuove app risulta una promessa nella cura del Diabete Mellito. Esse hanno, infatti, il potenziale per trasformare la cura del diabete, aiutando i pazienti ad ottenere un miglior controllo glicemico, una riduzione degli episodi di ipoglicemia e delle comorbidità e complicanze correlate (12).

BIBLIOGRAFIA

1. Rabbia Haider, Likhitha Sudini, Clara K. Chow, N. Wah Cheung. Mobile Phone Text Messaging in Improving Glycaemic Control for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis; <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.02.022>.
2. Kao CK, Liebovitz DM. Consumer Mobile Health Apps: Current State, Barriers, and Future Directions. *PM R*. 2017 May;9(5S): S106-S115. doi: 10.1016/j.pmrj.2017.02.018. PMID: 28527495.
3. https://it.wikipedia.org/wiki/Applicazione_mobile#:~:text=In%20informatica%2C%20un'applicazione%20mobile,alle%20classiche%20applicazioni%20per%20desktop
4. Silvio Gulizia, App native contro web app: quali sono meglio?, *Wired*, 2 aprile 2012

5. <https://web.archive.org/web/20121125055923/http://www.altroconsumo.it/hi-tech/telefoni-cellulari/news/applicazioni-per-smartphone-altroconsumo-244>
6. <https://www.techeconomy2030.it/2015/09/28/comscore-laudience-digitale-usa-cresce-22-in-anno/>
7. Rossi MC, Nicolucci A, Di Bartolo P, Bruttomesso D, Girelli A, Ampudia FJ, Kerr D, Ceriello A, Mayor Cde L, Pellegrini F, Horwitz D, Vespasiani G. Diabetes Interactive Diary: a new telemedicine system enabling flexible diet and insulin therapy while improving quality of life: an open-label, international, multicenter, randomized study. *Diabetes Care*. 2010 Jan;33(1):109-15. doi: 10.2337/dc09-1327. Epub 2009
8. mHealth App Developer Economics 2015. research2guidance. Available at <http://research2guidance.com/product/mhealthdeveloper-economics-2015/>. Accessed September 29, 2016.
9. Documento intersocietario AMD-SID.SIEDP "Tecnologia e diabete": <https://www.siditalia.it/clinica/linee-guida-altri/send/83-linee-guida-e-documenti-di-altri/4727-2019-documento-del-gruppo-intersocietario-amd-sid-siedp>
10. Tao D, Xie L, Wang T, Wang T. A meta-analysis of the use of electronic reminders for patient adherence to medication in chronic disease care. *J Telemed Telecare*. 2015 Jan;21(1):3-13. doi: 10.1177/1357633X14541041. Epub 2014 Aug 21. PMID: 25147178.
11. <https://digitalhealthitalia.com/frontiers-health/>
12. I. Dankwa-Mullan, M. Rivo, M. Sepulveda, Y. Park, J. Snowdon, K. Rhee.. Transforming diabetes care through artificial intelligence: the future is here. *Popul Health Manag* 2019 Jun 1; 22(3): 229–242. doi:10.1089/pop.2018.0129.
13. E.A. Bellei, D. Biduski, N. Pinto Cechetti, A.C. Bertolotti De Marchi. Diabetes Mellitus m-Health Applications: A Systematic Review of Features and Fundamentals. *Telemed J E Health*. 2018 Nov;24(11):839-852. doi: 10.1089/tmj.2017.0230.
14. J.P. Higgins. Smartphone Applications for Patients' Health and Fitness, *Am J Med* 2015, DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.05.038]
15. S. Goyal, P. Morita, G.F. Lewis, C. Yu, E. Seto, J.A. Cafazzo. The Systematic Design of a Behavioural Mobile Health Application for the Self-Management of Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes*. doi: 10.1016/j.jcjd.2015.06.007. Epub 2015 Oct 9.

