

Ruolo delle gliflozine nella strategia terapeutica del diabete di tipo 2 secondo le raccomandazioni delle linee guida SID e AMD

Agostino **Consoli**

DMSI e CAST, Università d'Annunzio di Chieti-Pescara

La disponibilità di nuove molecole e l'importante quantità di evidenze disponibili, generate tanto da ampi trial clinici randomizzati quanto da studi osservazionali retrospettivi su dati amministrativi di decine di migliaia di soggetti, hanno rivoluzionato negli ultimi anni l'approccio terapeutico al diabete mellito di tipo 2 (1).

Questo ha reso necessario un profondo rinnovamento delle Linee Guida sul trattamento del DM2 elaborate dalle diverse Società Scientifiche, che sono andate incontro, infatti, a rapidi cambiamenti nel corso degli ultimi anni. In linea con le direttive dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), promulgate a seguito della emanazione della Legge 24/2017 che disciplina, tra l'altro, la responsabilità professionale del medico, la Società Italiana di Diabetologia (SID) e l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) hanno costituito un panel ad hoc con l'incarico di redigere le Linee Guida per il trattamento delle persone con DM2 applicando, secondo i dettami dell'ISS, il metodo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (2) per l'analisi delle evidenze disponibili e la formulazione delle raccomandazioni. L'applicazione del metodo GRADE consente una giusta "ponderazione" delle evidenze disponibili in base alla loro solidità e minimizza il potenziale bias rappresentato dalle opinioni personali degli estensori. Questo fa sì che le Linee Guida e le raccomandazioni da esse implicate dovrebbero essere "riproducibili", e quindi molto simili, a prescindere dalla composizione del panel di esperti chiamato a redigerle.

È innegabile che le Linee Guida SID AMD, pubblicate sul sito dell'ISS nella estate 2021 (3) ed ovviamente disponibili anche sui siti delle due Società Scientifiche, suggeriscano, anzi, RACCOMANDINO, un approccio nuovo alla terapia del DM2. Nell'ambito di questo approccio nuovo, l'utilizzo degli inibitori del SGLT2 (SGLT2i, gliflozine) assume un ruolo di primo o primissimo piano in quasi tutte le situazioni cliniche che il DM2 può presentare.

Ai fini di una classificazione del rischio e di una identificazione della popolazioni basata su semplici ed incontrovertibili criteri

clinici, finalizzata a rendere più certa la trasposizione dei dati degli studi clinici a specifiche categorie di soggetti, le Linee Guida SID AMD 2021 suggeriscono algoritmi di trattamento sotto alcuni aspetti diversi per 3 diverse "categorie" di persone con diabete:

- Soggetti senza evidenze cliniche di pregresso evento cardiovascolare
- Soggetti con malattia cardiovascolare accertata
- Soggetti con storia clinica e/o segni e sintomi di scompenso cardiaco

Relativamente ai soggetti della prima categoria, sulla base delle evidenze di efficacia, sicurezza e dei costi relativi al trattamento, il farmaco di prima scelta continua ad essere la metformina. Occorre tuttavia considerare che nelle raccomandazioni relative ai target di trattamento vengono specificamente raccomandati valori target di HbA1c diversi in funzione del trattamento messo in pratica. Conseguentemente, se per soggetti la terapia dei quali comprenda l'insulina (o per coloro, fortunatamente sempre di meno, che assumono sulfoniluree) viene raccomandato il raggiungimento di una HbA1c inferiore a 7,5%, per i soggetti che non assumono farmaci che aumentano il rischio di ipoglicemia, il target di HbA1c raccomandato è <7,0%. Inoltre, per gli stessi soggetti, viene comunque suggerito di raggiungere una HbA1c <6,5% per un trattamento ottimale. Come indicato nello schema in Figura 1, i farmaci raccomandati per il secondo livello di intervento in questi soggetti sono gli SGLT2i e gli agonisti recettoriali del GLP-1 (GLP-1 RA): di conseguenza, in tutti i soggetti (la grande maggioranza) che non raggiungano una HbA1c <7,0% in monoterapia con metformina, è raccomandato l'impiego di SGLT2i o GLP-1RA e, l'impiego dei medesimi farmaci, è fortemente suggerito in tutti coloro che con la sola metformina non raggiungano una HbA1c <6,5%. Vista la maneggevolezza certamente maggiore dei SGLT2i rispetto ai GLP-1 RA e la loro tollerabilità generalmente superiore (4), è facile osservare come la semplice applicazione puntuale della Linee Guida SID AMD dovrebbe portare all'impiego dei SGLT2i in un'ampia maggioranza di persone con DM2.

Relativamente ai soggetti che abbiano avuto un pregresso evento cardiovascolare, pur essendo inclusa la metformina tra i farmaci raccomandati come prima scelta terapeutica, SGLT2i e GLP-1 RA salgono sul primo gradino della raccomandazione (Figura 2) e, a prescindere dalle indicazioni di rimborsabilità riportate nella recentissima Nota 100 dell’AIFA (5), le Linee Guida SID AMD suggeriscono la possibilità di iniziare la terapia di un soggetto con pregresso evento cardiovascolare direttamente con un farmaco di una di queste due classi. Questo deriva da una serie di evidenze (sia trial randomizzati controllati che meta-analisi di un congruo numero di detti trial) (6) che dimostrano

molto chiaramente come, in soggetti in prevenzione secondaria, l’utilizzo sia dei SGLT2i che di GLP-1 RA si associ ad una riduzione significativa del rischio di eventi cardiovascolari maggiori (infarto miocardico, ictus cerebrale, morte cardiovascolare) che appare di entità simile (10 - 13%) per i farmaci di entrambe le classi. Probabilmente esistono differenze tra le due classi nella protezione nei confronti del singolo evento (con i GLP-1 RA particolarmente efficaci nel proteggere nei confronti del rischio di ictus ed i SGLT2i con dati migliori relativamente alla morte cardiovascolare, con un’importante riduzione del rischio di quest’ultima dimostrata per la prima volta nello studio EMPA-REG OUTCOME

**Linee Guida SID-AMD 2021 per il trattamento del DM2:
RACCOMANDAZIONI PER IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO IN ASSENZA DI PREGRESSI EVENTI CARDIOVASCOLARI**

Si raccomanda l’uso di metformina come farmaco di prima scelta per il trattamento a lungo termine in pazienti con diabete di tipo 2 senza pregressi eventi cardiovascolari: SGLT-2i e i GLP-1 RA sono raccomandati come farmaci di seconda scelta. Pioglitazone, DPP-4i, acarbose ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di terza scelta.

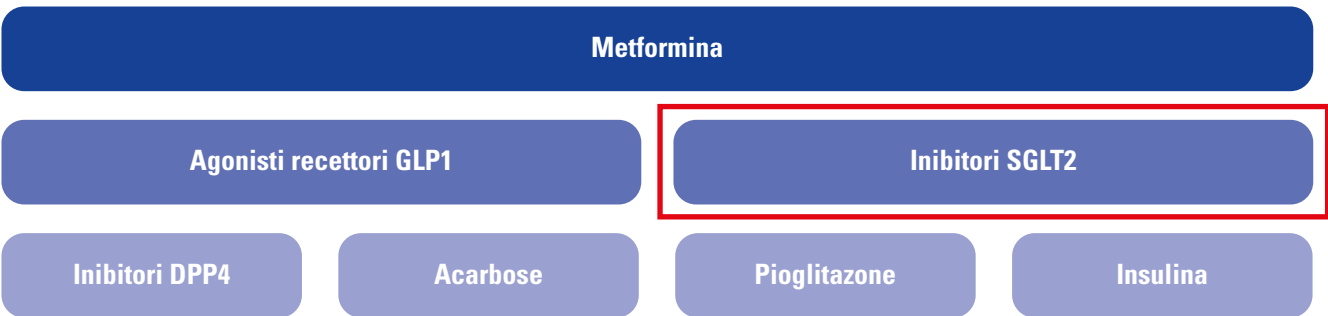


Fig. 1

**Linee Guida SID-AMD 2021 per il trattamento del DM2:
RACCOMANDAZIONI PER IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO IN SOGGETTI CON PREGRESSI EVENTI CARDIOVASCOLARI**

Si raccomanda l’uso di metformina, SGLT-2i e GLP-1 RA come farmaci di prima scelta per il trattamento a lungo termine in pazienti con diabete di tipo 2 con pregressi eventi cardiovascolari e senza scompenso cardiaco. Pioglitazone, DPP-4i, acarbose ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di seconda scelta.



Fig. 2

con empagliflozin) (7,8), ma le Linee Guida SID AMD le pongono comunque sullo stesso livello (e sul primo gradino) nella scala dei farmaci raccomandati per il trattamento del diabete in soggetti con pregresso evento cardiovascolare.

Un discorso a parte va riservato invece ai soggetti che abbiano una storia di insufficienza cardiaca o presentino segni e sintomi di scompenso cardiaco. In questo caso, in sintonia da quanto indicato dal documento di consenso ADA-EASD (9) e con le linee guida per il trattamento del diabete in soggetti ad alto rischio cardiovascolare proposte dalla European Society of Cardiology (10), il farmaco di prima scelta secondo le linee guida SID AMD non può che essere un SGLT2i (Figura 3). Questa forte raccomandazione scaturisce da una imponente mole di evidenze che documentano una riduzione del rischio di ospedalizzazione per scompenso associata al trattamento con SGLT2i che va dal 30 al 40% (11-12). Inoltre, questo importante effetto protettivo viene esercitato dai SGLT2i a prescindere dalla presenza o meno di storia clinica di scompenso e/o di malattia cardiovascolare e, nei soggetti con scompenso cardiaco, a prescindere dalla presenza o meno di diabete mellito (13). Infatti, tra gli SGLT2i, empagliflozin e dapagliflozin hanno recentemente ottenuto l'indicazione all'utilizzo nei pazienti non diabetici, il primo per il trattamento dello scompenso a frazione di eiezione ridotta, e il secondo in tutto lo spettro dello scompenso cardiaco.

Appare dunque evidente come le Linee Guida SID AMD assegnino complessivamente ai SGLT2i un ruolo assolutamente di

primo piano nel trattamento della persona con diabete di tipo 2 in tutti gli stadi della malattia, ritenendo anche indispensabile l'utilizzo di questa classe di farmaci nel diabetico con scompenso cardiaco.

Esistono dunque tutte le premesse per sperare che anche in Italia, in un futuro prossimo, sarà possibile osservare un importante aumento dell'impiego di questa classe di farmaci, al momento largamente sotto-utilizzata. Questo è ancor più vero se si considera che, per mere ragioni di carattere temporale relative al fatto che i dati più importanti sulle evidenze in merito non erano stati ancora pubblicati nel momento in cui il panel di redazione elaborava gli studi disponibili, le Linee Guida SID AMD nella loro presente versione non esprimono raccomandazioni relativamente alla nefroprotezione. Sono divenute invece recentemente disponibili una serie di evidenze che indicano come l'utilizzo dei SGLT2i si associ ad un effetto di protezione, mai osservato prima con altre classi di farmaci, nei confronti della perdita, nel tempo, di funzione renale nei soggetti con diabete, evidente fin dalle prime fasi (14,15). Una revisione ed un update delle Linee Guida SID AMD pubblicate nel 2021 è già in corso e sarà presto pubblicata: è ragionevole pensare che in questa "updated version" la terapia con SGLT2i avrà un ruolo ancora maggiore e sarà indicata, come già enunciato nel Consenso ADA - EASD 2022, non solo per la prevenzione dello scompenso cardiaco e della morte cardiovascolare, ma anche per la prevenzione del deterioramento della funzione renale nel diabete.

**Linee Guida SID-AMD 2021 per il trattamento del DM2:
RACCOMANDAZIONI PER IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO IN SOGGETTI CON SCOMPENSO CARDIACO**

Si raccomanda l'uso di SGLT-2i come farmaci di prima scelta per il trattamento a lungo termine di pazienti con diabete di tipo 2 con scompenso cardiaco. I GLP-1 RA e metformina dovrebbero essere considerati come farmaci di seconda scelta, mentre DPP-4i, acarbose ed insulina come farmaci di terza scelta.

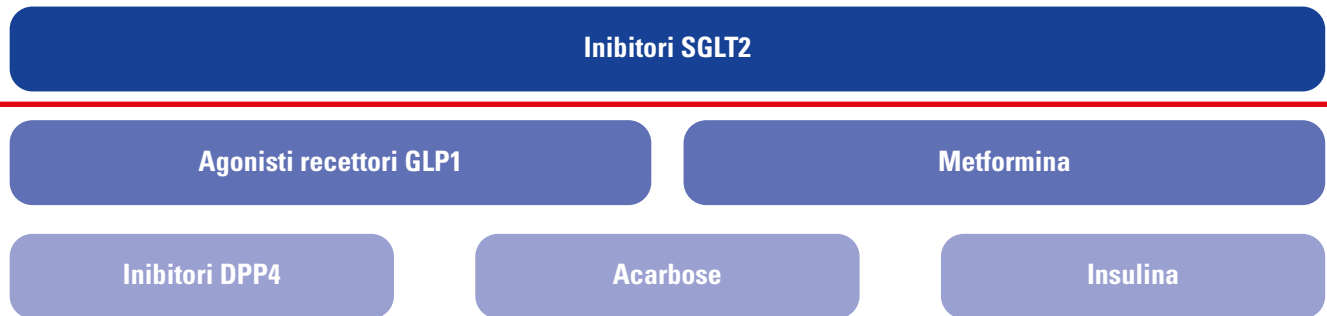


Fig. 3

BIBLIOGRAFIA

1. ADA Standards of Medical Care in Diabetes—2022, *Diabetes Care* 2022;45(Suppl. 1):S113–S124
2. Guyatt G, D Oxman A, Akl E A, et al., GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables *J Clin Epidemiol*, 2011, 64:383-94.
3. https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/07/LG_379_diabete_2.pdf accessed on Feb 2nd 2022
4. Hussein H, Zaccardi F, Khuntiet K et al., 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.
5. <https://www.aifa.gov.it/nota-100> accessed on Feb 4th 2022
6. Brown E, Heerspink H J L, Cuthbertson D J et al., SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications, *Lancet*, 2021; 398: 262-276.
7. Palmer SC, Tendal B, Mustafa R A et al., Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials, *BMJ*, 2021;372:m4573.
8. Zinman B, Wanner C, Lachin J M, et al., Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes, *N Engl J Med*, 2015;373:2117-28.
9. Buse JB, Wexler D J, Tsapas A et al., 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD), *Diabetes Care*, 2020;43:487–493.
10. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al., 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, *Eur Heart J*, 2021; 42:3599-3726.
11. Butler J, Shariq Usman M, Shahzeb Khanet M al., Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in heart failure: systematic review and meta-analysis, *ESC Heart Fail*, 2020; 7:3298-3309.
12. Packer M, Anker S D, Butler J et al., Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure, *N Engl J Med*, 2020; 383:1413-1424.
13. Zannad F, Ferreira J P, Pocock S J 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; 396:819-829.
14. Giordano F, Vora J, Feniciet P et al., Renoprotection with SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes over a spectrum of cardiovascular and renal risk, *Cardiovasc Diabetol*, 2020; 19:196.
15. Mittal N, Sehray V, Mittalet R et al., Reno-protective potential of sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors: Summary evidence from clinical and real-world data, *Eur J Pharmacol*, 2021, 15;907:174320.