

Limiti attuali/possibili sviluppi delle linee guida sulla base dei dati sulla protezione renale degli SGLT2i

Anna Solini

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

Rilevanza della malattia renale cronica in corso di diabete (DKD)

Osservazioni recenti condotte negli USA mostrano come, nell'ultimo decennio, si sia osservato un progressivo e generalizzato aumento della insufficienza renale terminale (ESRD) in corso di diabete (1). Il dato è particolarmente allarmante se consideriamo che il diabete tipo 2 (T2D) è in aumento esponenziale: si stima che, nel 2045, 629 milioni di persone al mondo saranno portatori noti di questa patologia. Il T2D è, insieme all'ipertensione, la principale causa di insufficienza renale terminale, e la prognosi dei pazienti diabetici in dialisi è peggiore di quella dei dializzati non diabetici (2). Inoltre, nonostante il miglioramento delle cure che ha permesso una riduzione progressiva delle complicanze macrovascolari del T2D, nell'ultimo ventennio questa tendenza al miglioramento non si è osservata per la progressione verso la ESRD. Va sottolineato come molti pazienti non siano consapevoli di essere portatori di un danno renale in corso di diabete (DKD), e pochissimi controllano un indicatore semplice e precoce di funzione renale, la escrezione urinaria di albumina, testata solo nel 20% dei soggetti con T2D e/o ipertensione arteriosa, secondo osservazioni recenti condotte negli USA (3). È quindi importante essere consapevoli della rilevanza clinica e delle severe implicazioni prognostiche della DKD, tra l'altro gravata da un altissimo rischio cardiovascolare (CV) e da una significativa prevalenza di scompenso cardiaco, nonché da costi ingenti per la società, sia di tipo diretto che indiretto.

Attuale posizione delle linee guida sull'uso degli SGLT2 inibitori

Trial clinici randomizzati e studi real-life pubblicati dal 2015 in poi hanno invariabilmente confermato cardio e nefroprotezione degli SGLT2 inibitori (SGLT2i), con riduzione della albuminuria e rallentamento della perdita di filtrato glomerulare (eGFR), e quindi della progressione verso la ESRD (4-6) e della morte per cause renali; i benefici sul rene non sono appannaggio esclusivo

di una o dell'altra molecola, ma si osservano per tutti i farmaci della classe. Queste evidenze hanno portato le società scientifiche diabetologiche, cardiologiche e nefrologiche a rivedere in modo radicale le indicazioni alla prevenzione e al trattamento dello scompenso cardiaco e della DKD.

ADA 2022

Acquista molta importanza un preciso inquadramento clinico del paziente che abbiamo di fronte, con la prima scelta di un SGLT2i o di una incretina in soggetti portatori di fattori di rischio per malattia aterosclerotica o di malattia documentata, e di un SGLT2i in presenza di scompenso cardiaco o DKD. Va evidenziata la indicazione all'uso di questi farmaci indipendentemente dalla presenza di metformina in terapia e dal grado di compenso metabolico, quindi anche in soggetti con HbA1c a target (7): una posizione inclusiva che candida all'uso di questi farmaci un enorme numero di pazienti.

ESC/EASD 2019

Gli SGLT2i sono la prima scelta in soggetti con danno renale per ridurre la progressione della DKD. Empagliflozin, canagliflozin, o dapagliflozin sono raccomandati in soggetti con T2D e CVD, o a rischio CV alto/molto alto, per ridurre gli eventi CV; si sottolinea la riduzione della mortalità osservata con empagliflozin (8). La revisione di queste linee guida, che - in modo non del tutto condivisibile - non prevedono l'utilizzo di metformina in associazione con i nuovi farmaci nel trattamento preferenziale di questi soggetti ad alto rischio CV e renale, è attesa per il 2023.

KDIGO

Il Kidney Disease: Improving Global Outcomes è un organismo di rilevanza mondiale il cui compito è monitorare l'andamento delle malattie renali nel mondo e fornire una sorta di decalogo alla loro gestione. Nel 2020 è stato diffuso l'aggiornamento della gestione della DKD (9). Si raccomanda in tutti i pazienti con DKD ed eGFR >30 ml/min/1.73m² la scelta prioritaria di un SGLT2i, da

non sospendere per l'iniziale calo di eGFR, mantenendo il trattamento iniziato anche se esso scende sotto 30 ml/min/1.73m². Tale farmaco va combinato con la metformina, per anni erroneamente criminalizzata in presenza di compromissione renale, ed oggi completamente riabilitata. Si propone un algoritmo chiaro e preciso anche per il medico di medicina generale o per il paziente stesso, con un grafico molto efficace che illustra come gestire la terapia combinata metformina+SGLT2i, e quali farmaci alternativi usare qualora questi due farmaci di prima scelta non siano tollerati (Figura 1). La scelta di questa terapia alternativa deve tener conto di varie condizioni (preferenza del paziente, comorbidità, livello di filtrato, costi, etc), ma vi è il suggerimento a preferire l'uso di un GLP1-RA. Queste indicazioni candidano automaticamente ogni paziente con malattia renale di grado 3a o superiore all'uso preferenziale di SGLT2i.

SID-AMD

Le linee guida AMD-SID (10), rilasciate nel 2021, raccomandano l'uso di metformina come farmaco di prima scelta per il trattamento a lungo termine in pazienti con T2D senza pregressi eventi CV, identificando sia i GLP1 agonisti recettoriali che le gliflozine come farmaci di seconda scelta. Nel trattamento a lungo termine

in pazienti con pregressi eventi CV e senza scompenso cardiaco, si raccomanda l'uso di metformina, SGLT2i e GLP-1 RA come farmaci di prima scelta. Gli SGLT2i sono raccomandati come farmaco di prima scelta per il trattamento a lungo termine di pazienti con T2D e scompenso cardiaco. Non è riportata alcuna indicazione preferenziale all'uso degli SGLT2i nei pazienti con DKD o ad alto rischio di progredire verso la ESRD, ma tale aspetto è in corso di emendamento.

La Nota 100

Il 25 Gennaio 2022 è stata pubblicata in Gazzetta Ufficiale la Nota 100, che sancisce la prescrivibilità degli SGLT2i, dei GLP1-RA e dei DPP4 inibitori nel trattamento del T2D sia da parte di un medico specialista che opera in strutture individuate dalle Regioni per il trattamento del diabete (come avvenuto finora), sia da parte di qualsiasi altro specialista del SSN che abbia in carico i pazienti per il trattamento delle principali complicanze, sia da parte del medico di medicina generale. Questa decisione governativa è destinata a rivoluzionare, almeno sulla carta, l'accesso a queste nuove classi di farmaci, auspicabilmente aumentando il numero dei pazienti ad alto rischio CV e renale che possano beneficiare di tali trattamenti.

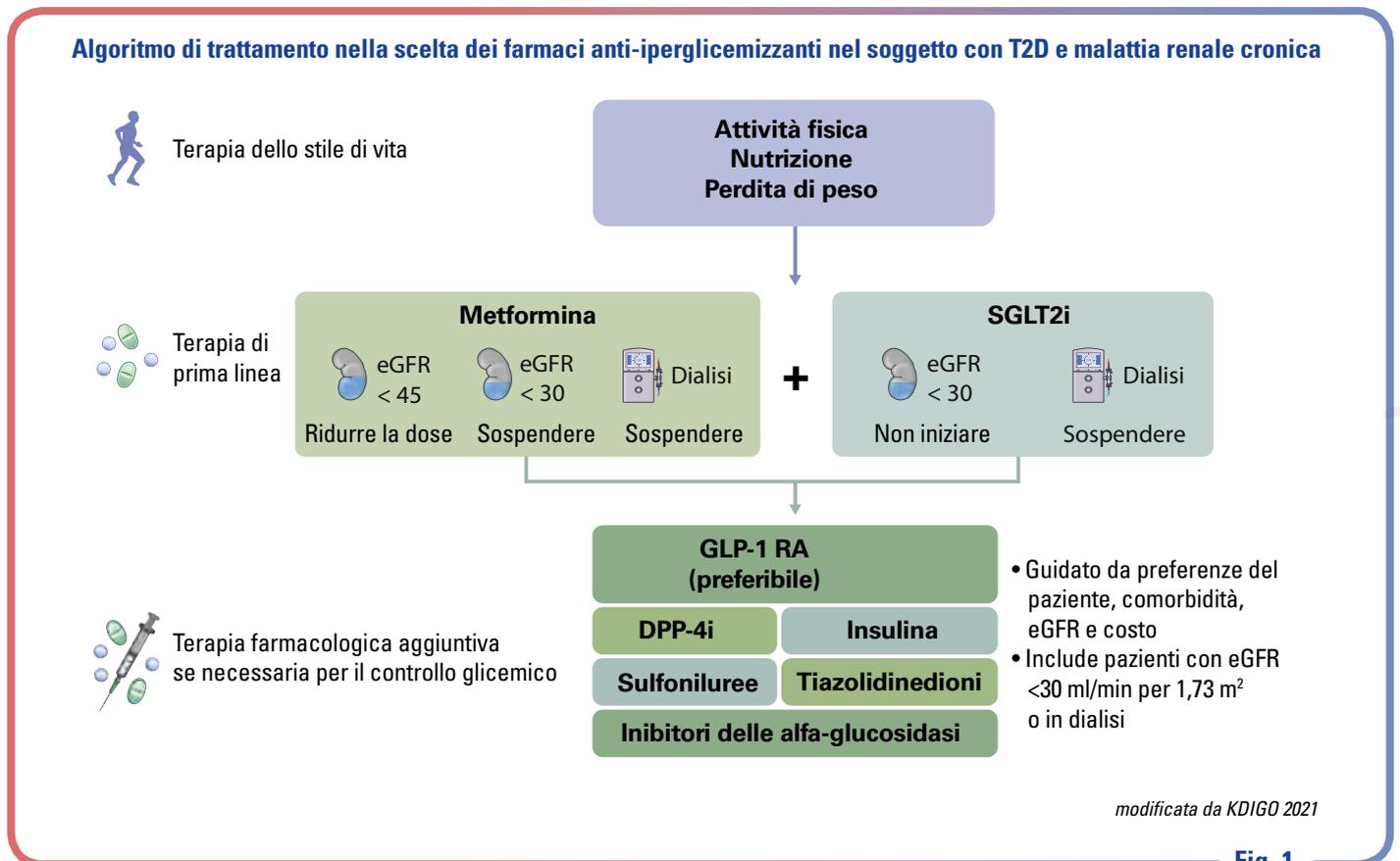


Fig. 1

Conclusioni

Il paziente con diabete e danno renale configura un tipico esempio di cronicità della malattia che richiede un approccio di squadra e una strutturazione dei processi di cura. Negli ultimi 15 anni si sono moltiplicate le segnalazioni che dimostrano come una presa in carico precoce del paziente con DKD sia in grado di ridurre la frequenza dei ricoveri e la mortalità. Inoltre, la qualità e l'intensità del trattamento nel periodo di terapia conservativa sembra essere in grado di influenzare anche la morbilità e la mortalità dei pazienti dopo l'inizio della dialisi. I nuovi percorsi diagnostico-terapeutici, in considerazione delle comorbidità spesso coesistenti, devono vedere coinvolti in modo coordinato e integrato altri attori, come il Medico di Medicina Generale ed altri Specialisti, ed il percorso di cura deve essere adeguatamente condiviso con il paziente (Tabella 1), con l'obiettivo finale di un

miglioramento della qualità della prestazione sanitaria insieme ad un risparmio nell'impiego di risorse. Le linee guida rilasciate dalle società scientifiche di riferimento, nazionali ed internazionali, appaiono non completamente concordi nell'identificare gli SGLT2i come la classe di farmaci con la più convincente evidenza di protezione renale, scelta indubbiamente supportata da studi che avevano come outcome primario una serie di hard endpoints renali. La recente apertura all'utilizzo e alla prescrizione diretta degli SGLT2i e di altri farmaci innovativi per la cura del T2D da parte di tutti i medici afferenti al SSN configura una opportunità straordinaria per tutte le persone con T2D, ma costituisce anche una sfida importante a cui l'intero SSN deve rispondere con prontezza, buonsenso, impegno, ma soprattutto competenza e professionalità.

Obiettivi condivisi medico-paziente nel trattamento del diabete tipo 2

Migliorare la conoscenza della malattia, i convincimenti, la capacità di gestione di alcuni aspetti clinico-pratici.
Migliorare l'autogestione e le motivazioni personali
Incoraggiare l'adozione e il mantenimento di stili di vita sani
Ottimizzare il controllo dei fattori di rischio cardiovascolare
Aumentare il coinvolgimento personale sulle scelte terapeutiche, il monitoraggio glicemico e i programmi di screening delle complicanze
Prevenire l'insorgenza delle complicanze, e adottare ogni possibile strategia per rallentare la progressione
Migliorare il benessere mentale ed emotivo, il grado di soddisfazione per i trattamenti, la qualità della vita

Tab. 1

BIBLIOGRAFIA

1. Gregg EW, Hora I, Benoit SR. Resurgence in Diabetes-Related Complications. *JAMA*. 2019;321(19):1867-1868.
2. Lee HJ, Son YJ. Prevalence and Associated Factors of Frailty and Mortality in Patients with End-Stage Renal Disease Undergoing Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(7):3471.
3. United States Renal Data System. 2019 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2019.
4. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-2306.
5. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-1446.
6. Heerspink HJL, Karasik A, Thuresson M, et al. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(1):27-35.
7. Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 2022;45(1):S125-S143.
8. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al.; 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(2):255-323.
9. 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.
10. Linee Guida per il trattamento del Diabete Mellito di tipo 2. Pubblicate il 26 Luglio 2021 sul sito dell'ISS; consultabili al link <https://snlg.iss.it/?cat=6>