- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:45:39

La "serendipity" degli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2: un nuovo paradigma nello scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta

Giuseppe Rosano[1], Massimo Iacoviello[2], Pasquale Perrone Filardi[3]

[1]*IRCCS San Raffaele Pisana, Roma*
[2]*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi, Foggia*
[3]*Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli*

Type 2 sodium-glucose co-transporter inhibitors (SGLT2i) are a new drug class with extremely relevant benefits in the prevention and treatment of heart failure (HF). In type 2 diabetic patients with both high cardiovascular risk and known cardiovascular disease, SGLT2i proved effective in reducing the risk of HF hospitalizations as well as the progression of renal disease. New evidence in patients with chronic HF and reduced ejection fraction (HFrEF) has also demonstrated their prognostic beneficial effects both in patients with and without type 2 diabetes mellitus. Based on these data, the use of this class of drugs in daily clinical practice is of primary importance to prevent HF hospitalization in diabetic patients and to improve the prognosis of HFrEF regardless of the presence of diabetes. In these patients, SGLT2i act synergistically with drugs capable of modulating the neurohormonal systems, thus allowing a further prognostic benefit.

Key words. Diabetes mellitus; Heart failure; Prognosis; Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors; Therapy.

G Ital Cardiol 2021;22

La storia del ruolo degli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) nel diabete mellito di tipo 2 e nello scompenso cardiaco (SC) è stata definita come una nuova "serendipity", utilizzando un vocabolo inglese che sintetizza perfettamente il percorso di questa classe di farmaci[1]. "Serendipity" è un termine che è stato coniato per indicare la scoperta casuale di qualcosa durante la ricerca di qualcos'altro ed è una definizione quanto mai adatta agli SGLT2i, considerando che, in pochi anni, sono passati da semplici farmaci glicosurici ed anti-iperglicemizzanti ad una nuova classe farmacologica dagli straordinari effetti di protezione cardiovascolare (CV) e renale lungo tutto il *continuum* CV. Tra le molecole di questa nuova classe di farmaci, dapagliflozin, empagliflozin ed ertugliflozin sono capaci di inibire selettivamente il co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2, responsabile del riassorbimento del 90% del glucosio a livello del tubulo contorto prossimale, mentre il canagliflozin, seppur con una affinità minore, è in grado di inibire anche il co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 1. Le principali caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche di questa nuova classe di farmaci sono riassunte nella Tabella 1[2-4].

Un position paper dell'Heart Failure Association (HFA), appena pubblicato, ha focalizzato gli elementi chiave di questa nuova classe di farmaci, in particolare nello SC[5].

© 2021 Il Pensiero Scientifico Editore
Ricevuto 12.10.2020; nuova stesura 17.11.2020; accettato 19.11.2020.
Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.
Per la corrispondenza:
Dr. Massimo Iacoviello S.C. Cardiologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi, Viale Luigi Pinto 1, 71122 Foggia
e-mail: massimo.iacoviello@unifg.it

GLI INIBITORI DEL CO-TRASPORTATORE SODIO-GLUCOSIO DI TIPO 2 NEL *CONTINUUM* CARDIOVASCOLARE

Come tutti i nuovi farmaci antidiabetici, gli SGLT2i sono stati sottoposti a studi di sicurezza CV come imposto nel 2008 dalla Food and Drug Administration (FDA) e nel 2012 dalla European Medicines Agency (EMA). Tali studi hanno inaspettatamente dimostrato significativi effetti di protezione CV, con particolare riguardo agli eventi legati allo SC. In tale contesto, il primo aspetto interessante degli SGLT2i, sottolineato nei trial su pazienti diabetici, è il ruolo protettivo nei confronti degli eventi legati allo SC in pazienti a rischio, ma non ancora affetti dalla patologia, ovvero in pazienti con patologie a rischio di sviluppare SC in assenza di alterazioni strutturali cardiache (stadio A della classificazione dell'American College of Cardiology/American heart Association [ACC/AHA])[6] ed in pazienti con alterazioni cardiache strutturali in assenza di sintomi di SC (stadio B della classificazione ACC/AHA)[6].

Il primo studio pubblicato in pazienti diabetici è stato il trial EMPA-REG OUTCOME[7] che ha allocato a trattamento con empagliflozin o placebo 7020 pazienti diabetici con pregressa malattia aterosclerotica seguiti per 3.1 anni, dimostrando con empagliflozin una ridotta incidenza di morte per tutte le cause, infarto del miocardio, ictus e rivascolarizzazione coronarica (-14%) e, soprattutto, di morte CV (3.7% vs 5.9%, riduzione del rischio relativo [RRR] 38%) e una riduzione delle ospedalizzazioni per SC (2.7% vs 4.1%, RRR 35%), in associazione ad una riduzione della mortalità totale. Un sottostudio dell'EMPA-REG OUTCOME[8] ha analizzato gli effetti del farmaco nei pazienti con SC al basale (n=706, 10.1%) riportando una riduzione delle ospedalizzazioni per SC o morte CV con farmaco rispetto a placebo (5.7% vs 8.5%; hazard ratio [HR]

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:45:39

Tabella 1. Principali caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche degli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio (SGLT)[2-4].

Molecola	Canagliflozin	Dapagliflozin	Empagliflozin	Ertugliflozin
Dose giornaliera	100 o 300 mg	10 mg	10 o 25 mg	5 o 15 mg
Somministrazione	1 volta/die	1 volta/die	1 volta/die	1 volta/die
Selettività relativa (SGLT2:SGLT1)	1:260-414	1:1200	1:2500-2700	1:2200
Biodisponibilità	65%	78%	89% (cani)	70-90%
Picco d'azione (h)	1-2	1-1.5	1.5	1.5
Emivita (h)	10.6 (100 mg) – 13.1 (300 mg)	12.9	13.2 (10 mg) – 13.3 (25 mg)	12.2
Legame proteico	99%	91%	90-97%	94-95%
Metabolismo	Glucuronidazione Escrezione per via fecale (42%) e renale (33%)	Glucuronidazione Escrezione per via fecale (21%) e renale (75%, 1.6% immodificata)	Glucuronidazione Escrezione per via fecale (41%) e renale (54%, 18-20% immodificata)	Glucuronidazione (86%), con minore contributo metabolismo ossidativo (12%) Escrezione per via fecale (50%) e renale (41%, 1.5% immodificata)

0.66; p<0.0001), con un corrispondente "number needed to treat" (NNT) di 35 nell'arco di 3 anni. Inoltre, gli specifici outcome di SC quali l'endpoint combinato di ospedalizzazione per SC e morte per SC erano anch'essi ridotti dal trattamento. L'aspetto interessante di tale analisi è il confronto per sottogruppi, che ha dimostrato che i benefici di empagliflozin sono indipendenti dalla presenza di SC al basale. Tale dato esclude che l'effetto osservato nel trial principale potesse essere stato trainato proprio dall'impatto ottenuto sul 10% dei pazienti con SC al basale e testimonia il ruolo protettivo negli stadi precoci dello SC. Similmente, lo studio CANVAS[9] ha comparato canagliflozin 300 mg a placebo. Il programma CANVAS includeva due trial: CANVAS e CANVAS-R, quest'ultimo disegnato per testare l'effetto su endpoint renali. Complessivamente, i due trial hanno reclutato 10 142 pazienti (4330 in CANVAS e 5812 in CANVAS-R) seguiti per un follow-up mediano di 3.1 anni. A differenza dello studio EMPA-REG OUTCOME, solo due terzi dei pazienti arruolati aveva avuto un pregresso evento CV. Anche in questo caso è stata osservata una riduzione significativa dell'endpoint primario (morte CV, infarto e ictus non fatali) con canagliflozin vs placebo (26.9 vs 31.5 partecipanti per 1000 pazienti-anno; HR 0.86; intervallo di confidenza [IC] 95% 0.75-0.97; p<0.001 per non inferiorità; p=0.02 per superiorità). L'effetto sulle ospedalizzazioni per SC è stato confermato anche con canagliflozin (HR 0.67; IC 95% 0.52-0.87; RRR 33%). Anche per lo studio CANVAS è stata pubblicata una sottoanalisi relativa allo SC e nello specifico nei pazienti che ne erano affetti già al basale (14.4%)[10]. Canagliflozin ha ridotto il rischio di morte CV e di ricovero per SC in numerosi sottogruppi di pazienti, anche se il beneficio maggiore è stato osservato proprio negli individui già affetti da SC al basale. Il DECLARE-TIMI 58[11] ha arruolato 17 160 pazienti diabetici randomizzati a dapagliflozin 10 mg o placebo con un periodo di osservazione mediano di 4.2 anni. La maggior parte dei pazienti arruolati, ovvero il 59% (n = 10 186), era in prevenzione primaria. Dunque lo studio ha per la prima volta incluso una popolazione di diabetici a rischio ancora più basso rispetto agli studi precedenti, poiché non portatori di malattia aterosclerotica conclamata. Nell'analisi di efficacia, dapagliflozin non si associava ad una ridotta incidenza di eventi CV avversi maggiori (MACE) (8.8% vs 9.4% nel gruppo placebo; HR 0.93; IC 95% 0.84-1.03; p=0.17). Si osservava però una ridotta incidenza (-17%) del composito primario di morte CV e ospedalizzazione per SC (4.9% vs 5.8%; HR 0.83; IC 95% 0.73-0.95; p=0.005), trainata dall'impatto sulle ospedalizzazioni per SC, significativamente ridotte del 27% (HR 0.73; IC 95% 0.61-0.88). La sottoanalisi del DECLARE-TIMI 58[12] relativa all'impatto dello SC al basale (11.6% dei pazienti di cui 3.9% con ridotta frazione di eiezione e 7.7% con frazione di eiezione preservata) ha osservato un beneficio di dapagliflozin sulle ospedalizzazioni per SC e sulla mortalità CV nei pazienti con ridotta frazione di eiezione, anticipando i risultati dei trial sull'insufficienza cardiaca. L'ultimo studio presentato è stato il VERTIS-CV, che ha confermato l'efficacia di una gliflozina, ertugliflozin, sulle ospedalizzazioni per SC, in assenza di una superiore efficacia sui MACE[13].

Lo studio CREDENCE[14], infine, ha mostrato l'efficacia del canagliflozin in pazienti con diabete mellito di tipo 2, velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) da 30 a <90 ml/min/1.73 m^2 ed albuminuria (rapporto tra albumina/creatinina tra 300 e 5000), tutti in trattamento con blocco del sistema renina-angiotensina. Il canagliflozin si è mostrato capace di ridurre significativamente l'endpoint composito primario (dialisi, trapianto o un'eGFR sostenuta di <15 ml/min e/o raddoppio del livello di creatinina sierica e/o morte per cause renali o cardiovascolari; HR 0.7; IC 95% 0.59-0.82; p=0.00001). Accanto all'effetto nefroprotettivo, anche in questo trial, la terapia con canagliflozin si è associata ad un minor rischio di morte CV, infarto miocardico o ictus (HR 0.80; IC 95% 0.67-0.95; p=0.01) e ospedalizzazione per SC (HR 0.61; IC 95% 0.47-0.80; p<0.001).

GLI INIBITORI DEL CO-TRASPORTATORE SODIO-GLUCOSIO DI TIPO 2 NEI PAZIENTI CON SCOMPENSO CARDIACO CON FRAZIONE DI EIEZIONE RIDOTTA: OLTRE LA PRESENZA DI DIABETE MELLITO

Sulla base di questi risultati, le linee guida europee[15] suggeriscono quindi l'uso degli SGLT2i (o degli analoghi del *gluca-*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:45:39

gon-like peptide 1, sulla base delle caratteristiche del singolo paziente) come farmaci di prima scelta per i pazienti con diabete e nota malattia CV o rischio CV elevato, o in alternativa come seconda scelta da associare alla metformina nei pazienti già in trattamento.

Il secondo aspetto rilevante degli SGLT2i è il loro utilizzo, nel prossimo futuro, nel paziente con SC indipendentemente dalla presenza di diabete. I risultati dei trial di sicurezza CV ottenuti con le gliflozine nei pazienti diabetici hanno attivato un fitto programma di sperimentazione per valutarne un potenziale utilizzo quale nuovo farmaco per il trattamento dell'insufficienza cardiaca. Il primo studio pubblicato, il DAPA-HF[16], ha valutato l'efficacia di dapagliflozin vs placebo su un endpoint primario di peggioramento dell'insufficienza cardiaca (ospedalizzazione o visita urgente con necessità di terapia endovenosa) e morte CV in 4744 pazienti affetti da SC a ridotta frazione di eiezione (HFrEF) con un periodo di osservazione mediano di 18.2 mesi. I pazienti arruolati presentavano una frazione di eiezione media pari a circa 31% ed erano distribuiti in prevalenza tra classe NYHA II e III. Per la prima volta lo studio testava l'efficacia di dapagliflozin anche in pazienti non diabetici, che rappresentavano il 58% della popolazione totale. L'endpoint primario dello studio è stato ridotto del 26%, verificandosi in 386 pazienti (16.3%) in dapagliflozin ed in 502 pazienti (21.2%) in placebo (HR 0.74; IC 95% 0.65-0.85; p<0.001; RRR 26%) con un NNT di 21. Di particolare rilievo la riduzione del 18% della mortalità CV nei pazienti in trattamento con dapagliflozin. L'uso di dapagliflozin ha anche migliorato la qualità di vita e la percezione dei sintomi legati allo SC. Il beneficio di dapagliflozin si è confermato in tutti i sottogruppi prespecificati, inclusi, principalmente, i pazienti con e senza diabete al basale, aprendo la strada ad un'epocale evidenza di beneficio di un farmaco nato come antidiabetico, i cui effetti CV favorevoli appaiono indipendenti dagli effetti sulla glicemia e sull'emoglobina glicata. Più recentemente sono stati pubblicati i risultati dell'EMPEROR Reduced[17], che ha analizzato l'effetto di empagliflozin vs placebo in 3730 pazienti con HFrEF (frazione di eiezione media 27%), per il 50% diabetici, su un endpoint primario di morte CV ed ospedalizzazioni per SC e follow-up mediano di 16 mesi. Come accaduto per dapagliflozin, empagliflozin si è dimostrato superiore al placebo nella riduzione degli eventi avversi (19.4% vs 24.7%; HR 0.75; IC 95% 0.65-0.86; p<0.001), effetto trainato primariamente dalla riduzione delle ospedalizzazioni per SC, mentre la mortalità non è stata significativamente ridotta.

Tali dati confermano gli SGLT2i come una nuova classe di farmaci che da antidiabetici devono essere ormai considerati farmaci cardio-nefro-metabolici capaci di influire efficacemente sulla storia naturale dell'HFrEF, indipendentemente dalla presenza di diabete mellito. Conseguentemente, la FDA nel maggio 2020 ha approvato l'utilizzo di dapagliflozin per pazienti affetti da HFrEF, mentre al momento tale provvedimento è in corso di valutazione dall'EMA e dalle agenzie regolatorie nazionali al fine di implementare l'utilizzo degli SGLT2i nel trattamento dello SC.

Gli effetti degli SGLT2i sugli eventi legati allo SC rimangono ancora senza chiara spiegazione meccanicistica[18]. Sicuramente tali effetti vanno al di là del semplice effetto ipoglicemizzante legato all'inibizione dei co-trasportatori sodio-glucosio di tipo 2[19].

I POSSIBILI MECCANISMI ALLA BASE DEGLI EFFETTI DEGLI INIBITORI DEL CO-TRASPORTATORE SODIO-GLUCOSIO DI TIPO 2

Negli ultimi anni si sono susseguiti numerosi studi sperimentali e clinici che hanno tentato di dimostrare quali siano i principali meccanismi alla base della protezione CV e renale di questa nuova classe di farmaci, che sono riassunti nella Tabella 2[5]. Gli effetti positivi osservati negli studi si sono evidenziati precocemente dall'inizio del trattamento (poche settimane/mesi), a suggerire come l'impatto di tipo neuro-umorale/emodinamico possa costituire una ragionevole spiegazione[18]. L'azione glicosurica, infatti, si assocerebbe ad un'azione diuretica[19-21], che consentirebbe un più efficace riassorbimento dell'edema interstiziale[20], sarebbe potenziata dalla contemporanea somministrazione di diuretici[21], ma non legata ad un'aumentata natriuresi[22] e sarebbe associata ad effetti emodinamici favorevoli correlati, ovvero riduzione del precarico e postcarico. Ad essa si assocerebbe anche un aumento dell'ematocrito[23,24], in parte mediato da un incremento dell'eritropoietina[25], che migliorerebbe la funzione miocardica attraverso un aumentato apporto di ossigeno ed a cui sembrano essere ascrivibile buona parte degli effetti favorevoli osservati[23].

Alla base del miglioramento della funzione miocardica, vi sarebbero, tuttavia, anche altri meccanismi metabolici sia a livello sistemico che a livello miocardico. A livello sistemico, la glicosuria associata all'utilizzo degli SGLT2i si traduce in una

Tabella 2. Principali meccanismi alla base degli effetti favorevoli degli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2[5].

Effetti vascolari ed emodinamici	• Riduzione della pressione arteriosa • Riduzione della rigidità arteriosa • Miglioramento della funzione endoteliale • Riduzione del volume interstiziale • Riduzione del pre- e postcarico • Aumento dell'ematocrito • Riduzione dell'attività del sistema nervoso simpatico
Effetti renali	• Ridotta attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone • Ridotte pressioni intraglomerulari • Aumentata natriuresi, diuresi ed uricosuria • Riduzione dell'albuminuria • Riduzione dello stress ossidativo • Conservazione della funzione renale • Aumento dell'eritropoietina
Effetti cardiaci	• Riduzione dell'ipertrofia miocardica e della fibrosi • Rimodellamento cardiaco inverso • Migliorata efficienza energetica dei miocardiociti • Riduzione dello stress ossidativo • Inibizione dello scambiatore Na^+/H^+ • Riduzione del grasso epicardico
Effetti metabolici	• Perdita di peso • Riduzione del tessuto adiposo corporeo e viscerale • Aumentata sensibilità all'insulina • Aumentato uptake muscolare degli acidi grassi • Riduzione dell'uricemia • Riduzione della steatosi epatica

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:45:39

riduzione dell'insulino-resistenza, del peso corporeo e del tessuto adiposo[26]. L'azione sul tessuto adiposo, inoltre, si associa ad una diversa espressione delle adipochine e della leptina con conseguenti effetti di riduzione dello stato infiammatorio[27,28] e dello stress ossidativo a livello endoteliale[29,30]. Con la somministrazione di SGLT2i, infine, aumenterebbe la produzione di corpi chetonici a livello epatico che, utilizzati dai cardiomiociti, ne migliorerebbero l'efficienza energetica[31,32], compensando la ridotta capacità di ossidazione a livello mitocondriale presente nei pazienti con SC[33,34]. La migliorata efficienza energetica dei miocardiociti sarebbe anche legata ad una variazione della metabolizzazione dell'utilizzo degli altri substrati energetici[1,31,32].

L'assenza di co-trasportatori di sodio-glucosio di tipo 2 a livello dei cardiomiociti non consente di chiarire se gli SGLT2i possano esercitare effetti diretti sui cardiomiociti. Vi sono, tuttavia, evidenze sulla capacità di questa classe di farmaci di ridurre l'attività dello scambiatore sodio/idrogeno[35] determinando una riduzione delle concentrazioni di sodio e calcio a livello del cardiomiocita e di esercitare un'azione antinfiammatoria diretta attraverso l'inibizione dell'inflammasoma intracellulare NLRP3[36]. Entrambi tali meccanismi, tuttavia, necessitano di ulteriori studi.

Molto più solidi, invece, sono gli studi sperimentali e clinici che hanno investigato l'azione nefroprotettiva degli SGLT2i, dimostrando come svolga, nell'ampio spettro di meccanismi favorevoli di questa classe, un ruolo primario[1]. Alla base dell'effetto nefroprotettivo vi sarebbe, in particolare, l'azione sul feedback tubulo-glomerulare. La maggiore concentrazione di sodio associata all'effetto glicosurico da SGLT2i determinerebbe, a livello dell'apparato iuxtaglomerulare, la vasocostrizione dell'arteriola afferente, riducendo l'iperfiltrazione, la proteinuria e la glomerulosclerosi[37]. Questo stesso meccanismo è responsabile dell'andamento della GFR nei pazienti che assumono SGLT2i. In tutti gli studi condotti nei pazienti diabetici e non, nelle prime settimane di somministrazione si osserva, rispetto al placebo, una caduta della GFR che, tuttavia, successivamente rimane a valori stabili, mentre nel gruppo placebo va incontro ad un declino progressivo[38]. L'effetto di vasocostrizione dell'arteriola afferente agirebbe, inoltre, in maniera sinergica con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) e sacubitril/valsartan, le uniche classi farmacologiche che hanno dimostrato di ridurre la progressione del danno renale[39-41]. La ridotta attività dell'angiotensina II è, infatti, responsabile della vasodilatazione dell'arteriola efferente e della conseguente riduzione della pressione intraglomerulare[40]. La combinazione tra SGLT2i ed ACE-inibitori o sacubitril/valsartan potrebbe massimizzare l'effetto nefroprotettivo riducendo in maniera più efficace la pressione intraglomerulare attraverso la vasocostrizione dell'arteriola afferente e vasodilatazione di quella efferente. Lo straordinario effetto protettivo degli SGLT2i, già evidenziato dai precedenti studi nei pazienti diabetici, è stato recentemente dimostrato anche nei non diabetici nello studio DAPA-CKD[42]. Nei pazienti con GFR 25-75 ml/min/1.73 m^2 ed un rapporto tra albumina urinaria e creatinina tra 200 a 5000, sia diabetici che non, il dapagliflozin ha ridotto significativamente l'endpoint primario composito (riduzione della GFR del 50%, malattia renale allo stadio terminale o morte per cause renali o CV) (HR 0.61; IC 95% 0.51-0.71; p<0.001). Il dapagliflozin, inoltre, ha ridotto significativamente nello studio la mortalità totale (HR 0.69; IC 95% 0.53-0.88; p=0.004).

COLLOCAZIONE DEGLI INIBITORI DEL CO-TRASPORTATORE SODIO-GLUCOSIO DI TIPO 2 NELLA TERAPIA DEI PAZIENTI CON SCOMPENSO CARDIACO CON FRAZIONE DI EIEZIONE RIDOTTA

L'insieme dei meccanismi sopra descritti suggerisce che gli SGLT2i sono una classe di farmaci i cui effetti cardiometabolici e nefroprotettivi si aggiungono a quelli della modulazione neuro-ormonale consentendo di ottenere ulteriori benefici prognostici. Negli ultimi 30 anni il miglioramento della prognosi dei pazienti con HFrEF è stato basato sul succedersi di evidenze che dimostravano l'efficacia di nuove strategie anti-rimodellamento. Tali strategie sono basate principalmente sul blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone e del sistema nervoso simpatico, ovvero i principali sistemi responsabili della progressione del rimodellamento cardiaco e/o della riduzione della funzione sistolica del ventricolo sinistro, nonché sull'aumento dell'attività del sistema protettivo dei peptidi natriuretici[43-46]. Le strategie anti-rimodellamento, infine, si completano con due strategie che agiscono su aspetti "elettrici" ovvero l'ivabradina per l'elevata frequenza sinusale e la stimolazione biventricolare per i disturbi della conduzione intraventricolare dell'impulso, mentre il defibrillatore impiantabile è in grado di ridurre la mortalità su base aritmica[46].

In questo ampio panorama terapeutico, gli SGLT2i appaiono come una nuova classe farmacologica utile a ridurre il rischio lungo l'intero *continuum* CV, dallo Stadio A allo Stadio C dello SC, ed i cui effetti differiscono profondamente dalle strategie terapeutiche oggi utilizzate nei pazienti con HFrEF.

Sulla base di queste premesse, sarà importante un adeguato posizionamento di questi farmaci nelle prossime linee guida internazionali sullo SC. L'importanza della prevenzione dell'insufficienza cardiaca sintomatica sarà una considerazione chiave nelle attuali linee guida. A tal proposito, gli SGTL2i rappresentano indubbiamente i farmaci di scelta per il trattamento dei pazienti diabetici ad aumentato rischio di sviluppare SC.

È, inoltre, riconosciuta la necessità insoddisfatta di terapie modificanti la malattia che abbiano un impatto immediato sul benessere del paziente senza avere effetti collaterali dovuti agli effetti emodinamici su pressione e frequenza cardiaca che spesso portano ad una impossibilità di raggiungere i target terapeutici. Gli SGLT2i si sono confermati come una nuova classe di farmaci modificanti la malattia per la prevenzione e il trattamento dello SC da includere con classe di evidenza IA sulla base di due trial positivi.

Le linee guida 2016 della Società Europea di Cardiologia (ESC) affermavano che empagliflozin dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 al fine di prevenire o ritardare l'insorgenza di SC (classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza B)[46]. Successivamente, nel 2019, prima della disponibilità dei risultati di DAPA-HF ed EMPEROR-Reduced, l'ESC ha aggiornato le sue linee guida su diabete, pre-diabete e malattie CV e ha raccomandato l'uso di canagliflozin, dapagliflozin o empagliflozin nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattie CV, o quelli a rischio CV molto alto/alto, per ridurre gli eventi CV (classe di raccomandazione IA)[10]. Un primo position paper ESC/HFA[47] pubblicato nel 2020 ha suggerito che, poiché i tre SGLT2i (canagliflozin, dapagliflozin ed empagliflozin) hanno costantemente dimostrato una sostanziale riduzione del rischio di ospedalizzazioni per SC attraverso lo spettro del rischio CV e indipendente-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:45:39

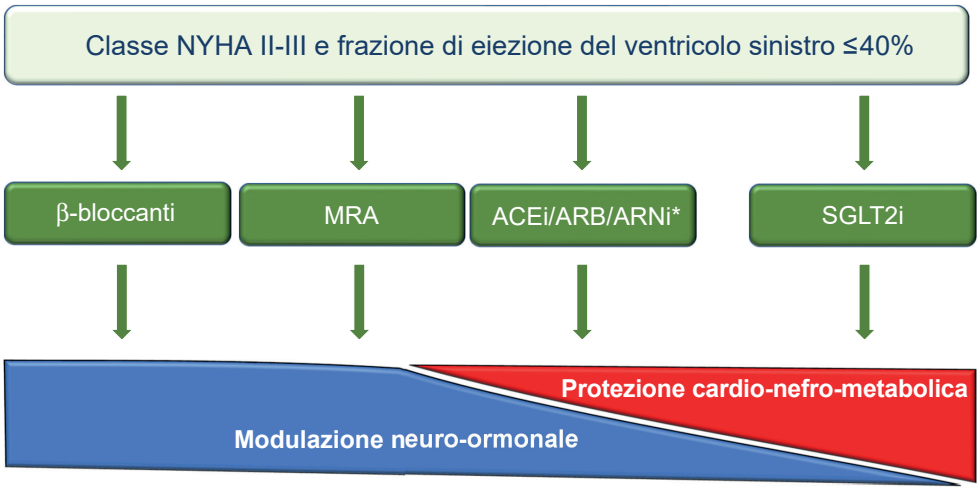

Figura 1. L'approccio farmacologico nel paziente con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta. L'uso combinato delle diverse classi farmacologiche agisce in maniera sinergica su diversi meccanismi d'azione, consentendo un maggiore beneficio prognostico.
ACEi, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina; ARNi, inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina; MRA, antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi; SGLT2i, inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2.
*ARNi in pazienti sintomatici con frazione di eiezione ≤35% nonostante terapia con ACEi/ARB.

mente da una storia di SC, dovrebbero essere raccomandati per prevenire le ospedalizzazioni per SC in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e ad alto rischio CV. Il recente position paper ESC/HFA[5] sul ruolo degli SGLT2i nel trattamento dello SC ha chiaramente affermato la rilevanza di utilizzare il prima possibile gli SGLT2i che hanno dimostrato un beneficio nei pazienti con HFrEF in aggiunta a betabloccanti, ACE-inibitori/antagonisti recettoriali dell'angiotensina (inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina) e antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi per la riduzione del rischio di ospedalizzazione per SC (Figura 1). Va, inoltre, sottolineato come il dapagliflozin, nello studio DAPA-HF, abbia dimostrato la capacità di ridurre non solo le ospedalizzazioni per SC, ma anche la mortalità totale e CV nei pazienti con HFrEF indipendentemente dalla loro terapia di base e dalla presenza di diabete[16].

Per quanto riguarda la sicurezza di uso degli SGLT2i nei pazienti con SC è importante notare la maneggevolezza di questi farmaci nei pazienti diabetici e non, in cui il rischio di cheto-acidosi ed ipoglicemie è eguale a quello del placebo. Altri effetti collaterali molto rari degli SGLT2i comprendono le infezioni genito-urinarie, che sono molto più rare nei pazienti con SC rispetto ai pazienti con solo diabete mellito. Il rischio di aumentata incidenza di amputazioni si è inoltre evidenziata solo nel CANVAS[9] e non nel CREDENCE[14], che pure ha testato il canagliflozin, così come negli altri che hanno confrontato SGLT2i rispetto a placebo.

CONCLUSIONI

La nuova "serendipity" degli SGLT2i ci ha offerto una nuova classe farmacologica i cui effetti favorevoli in termini di prevenzione CV, in particolare di riduzione dell'endpoint combinato di ospedalizzazioni per SC e mortalità CV, oltre all'effetto sulla protezione renale ci consentono di migliorare la prognosi dei pazienti diabetici con e senza malattica CV nota e dei pazienti con HFrEF indipendentemente dalla presenza di diabete.

Al momento, nella nostra realtà nazionale, gli SGLT2i hanno una rimborsabilità limitata ai soli pazienti con diabete mellito di tipo 2 sulla base della compilazione di un piano terapeutico da parte di diabetologi ed internisti. La stessa prescrivibilità e rimborsabilità da scheda tecnica dei farmaci è in continuo aggiornamento sulla base dei risultati dei trial più recenti. In attesa delle nuove indicazioni nelle prossime linee guida europee, ed in attesa di una rimborsabilità per tutti i pazienti con SC indipendentemente dalla presenza di diabete mellito, ogni sforzo dovrebbe essere compiuto per utilizzare sin da ora questa classe di farmaci nei pazienti in cui è già prevista la prescrivibilità.

RIASSUNTO

Gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) sono una nuova classe farmacologica dai benefici estremamente rilevanti nella prevenzione e trattamento dello scompenso cardiaco (SC). Nei pazienti diabetici sia ad elevato rischio cardiovascolare sia con malattia cardiovascolare nota, gli SGLT2i sono capaci di ridurre il rischio di ospedalizzazioni legate allo scompenso cardiaco e la progressione della malattia renale. Nuove evidenze nei pazienti con scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta (HFrEF) indicano, inoltre, il loro beneficio prognostico indipendentemente dalla presenza di diabete mellito di tipo 2. Alla luce di tali dati, è di primaria importanza l'utilizzo, nella pratica clinica quotidiana, di questa classe di farmaci sia per prevenire lo SC nei pazienti diabetici sia per migliorare la prognosi dei pazienti con HFrEF indipendentemente dalla presenza del diabete. In questi ultimi gli SGLT2i agiscono in maniera sinergica con i farmaci capaci di modulare i sistemi neuro-ormonali, consentendo un ulteriore beneficio prognostico.

Parole chiave. Diabete mellito; Inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2; Prognosi; Scompenso cardiaco; Terapia.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:45:39

BIBLIOGRAFIA

1. Verma S, McMurray JJ. The serendipitous story of SGLT2 inhibitors in heart failure. Circulation 2019;139:2537-41.

2. Obermeier M, Yao M, Khanna A, et al. In vitro characterization and pharmacokinetics of dapagliflozin (BMS-512148), a potent sodium-glucose cotransporter type II inhibitor, in animals and humans. Drug Metab Dispos 2010;38:405-14.

3. Madaan T, Akhtar M, Najmi AK. Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: current status and future perspective. Eur J Pharm Sci 2016;93:244-52.

4. Fediuk DJ, Nucci G, Dawra VK, et al. Overview of the clinical pharmacology of ertugliflozin, a novel sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor. Clin Pharmacokinet 2020;59:949-65.

5. Seferović PM, Fragasso G, Petrie M, et al. Sodium glucose co-transporter-2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. The Position Paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2020;22:1495-503.

6. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013;62:e147-239.

7. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28.

8. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al.; EMPA-REG OUTCOME Trial Investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. Eur Heart J 2016;37:1526-34.

9. Neal B, Perkovic V, Matthews DR, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) – a randomized placebo-controlled trial. Am Heart J 2013;166:217-23.

10. Radholm K, Figtree G, Perkovic P, et al. Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus: results from the CANVAS Program. Circulation 2018;138:458-68.

11. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al.; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2019;380:347-57.

12. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. Circulation 2019;139:2528-36.

13. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al.; VERTIS CV Investigators. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. N Engl J Med 2020;383:1425-35.

14. 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;380:2295-306.

15. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2020;41:255-323.

16. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2019;381:1995-2008.

17. Packer M, Anker SD, Butler J, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med 2020;383:1413-24.

18. Perrone-Filardi P, Avogaro A, Bonora E, et al. Mechanisms linking empagliflozin to cardiovascular and renal protection. Int J Cardiol 2017;241:450-6.

19. Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences. Diab Vasc Dis Res 2015;12:78–89.

20. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJ, Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. Diabetes Obes Metab 2018;20:479-87.

21. Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, et al. Empagliflozin in heart failure: diuretic and cardio-renal effects. Circulation 2020;142:1028-39.

22. Mordi NA, Mordi IR, Singh JS, et al. Renal and cardiovascular effects of SGLT2 inhibition in combination with loop diuretics in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure: the RECEDE-CHF trial. Circulation 2020;142:1713-24.

23. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. Diabetes Care 2018;41:356-63.

24. Sano M, Takei M, Shiraishi Y, Suzuki Y. Increased hematocrit during sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy indicates recovery of tubulointerstitial function in diabetic kidneys. J Clin Med Res 2016;8:844-7.

25. Mazer CD, Connelly PW, Gilbert RE, et al. Effect of empagliflozin on erythropoietin levels, iron stores and red blood cell morphology in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. Circulation 2020;141:704-7.

26. Kahl S, Gancheva S, Straßburger K, et al. Empagliflozin effectively lowers liver fat content in well-controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, phase 4, placebo-controlled trial. Diabetes Care 2020;43:298-305.

27. Iannantuoni F, de Marañon AM, Diaz-Morales N, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin ameliorates the inflammatory profile in type 2 diabetic patients and promotes an antioxidant response in leukocytes. J Clin Med 2019;8:1814.

28. Heerspink HJL, Perco P, Mulder S, et al. Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: a potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease. Diabetologia 2019;62:1154-66.

29. Li C, Zhang J, Xue M, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. Cardiovasc Diabetol 2019;18:15.

30. Uthman L, Homayr A, Juni RP, et al. Empagliflozin and dapagliflozin reduce ROS generation and restore NO bioavailability in tumor necrosis factor a-stimulated human coronary arterial endothelial cells. Cell Physiol Biochem 2019;53:865-86.

31. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Shift to fatty substrates utilization in response to sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in nondiabetic subjects and type 2 diabetic patients. Diabetes 2016;65:1190-5.

32. Ferrannini F, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a "thrifty substrate" hypothesis. Diabetes Care 2016;39:1108-14.

33. Neubauer S. The failing heart – an engine out of fuel. N Engl J Med 2007;356:1140.

34. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors. a state-of-the-art review. JACC Basic Transl Sci 2020;5:632-44.

35. Baartscheer A, Schumacher CA, Wust CA, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na^+ through inhibition of the cardiac Na^+/H^+ exchanger in rats and rabbits. Diabetologia 2017;60:568-73.

36. Leng W, Wu M, Pan H, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin attenuates the activity of ROS-NLRP3 inflammasome axis in steatohepatitis with diabetes mellitus. Ann Transl Med 2019;7:429.

37. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. Nat Rev Nephrol 2017;13:11-26.

38. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:323-34.

39. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes:

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:45:39

systematic review and meta-analysis. Lancet 2005;366:2026-33.

40. Reggenenti P, Remuzzi G. Worsening kidney function in decompensated heart failure: treat the heart, don't mind the kidney. Eur Heart J 2011;32:2476-8.

41. Packer M, Claggett B, Lefkowitz MP, et al. Effect of neprilysin inhibition on renal function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure who are receiving target doses of inhibitors of the renin-angiotensin system: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6:547-54.

42. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med 2020;383:1436-46.

43. Mann DL. Mechanisms and models in heart failure: a combinatorial approach. Circulation 1999;100:999-1008.

44. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014;371:993-1004.

45. Januzzi JL Jr, Prescott MF, Butler J, et al. Association of change in N-terminal pro-b-type natriuretic peptide following initiation of sacubitril-valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction. JAMA 2019;322:1-11.

46. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016;37:2129-200.

47. Seferovic PM, Coats AJ, Ponikowski P, et al. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. Eur J Heart Fail 2020;22:196-213.