

SGLT2 inibitori: una nuova classe di farmaci ipoglicemizzanti che riduce il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco

Leonarda Cassaniti, M. D. ¹, Manuela Benvenuto, M. D. ²

¹ U.O.C. Cardiologia – UTIC Ospedale E. Muscatello – Augusta, Siracusa

² U.O.C. Cardiologia-UTIC-Emodinamica Ospedale G. Mazzini - Teramo

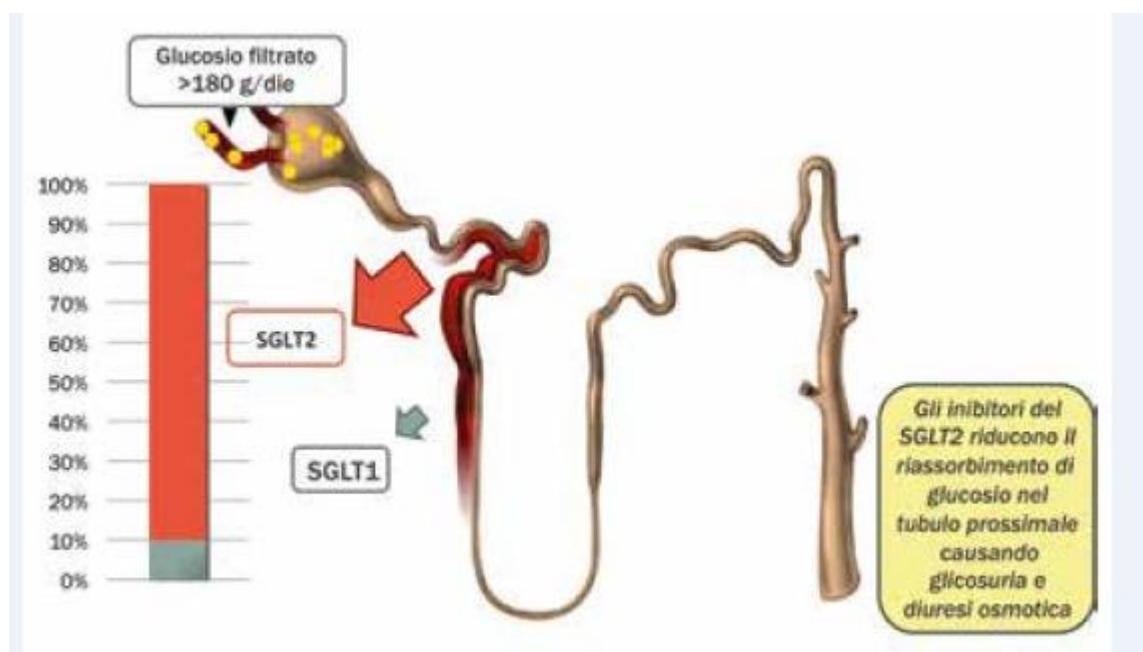
È noto da tempo che il diabete mellito tipo 2 rappresenti un fattore di rischio per patologie cardiovascolari. L'incidenza e la prevalenza di tali patologie sono in continuo aumento nei paesi industrializzati; se da un lato è ben nota e dimostrata la relazione esistente tra diabete mellito e cardiopatia ischemica, meno nota è l'associazione tra diabete mellito e scompenso cardiaco. Il diabete mellito non solo rappresenta uno dei markers prognostici importanti per scompenso cardiaco ma è considerato anche un fattore di rischio indipendente per scompenso sia sistolico che diastolico.

Le caratteristiche del diabete mellito associate ad un maggior rischio di sviluppo di scompenso comprendono: scarso controllo glicemico, lunga storia di diabete, trattamento insulinico e sviluppo di complicanze microvascolari.

Sebbene il controllo dei fattori di rischio cardiovascolari sia in grado di ridurre le complicanze ischemiche, il rischio di insufficienza cardiaca rimane comunque elevato.

Negli ultimi anni, si è assistito ad una vera e propria esplosione di nuove classi di farmaci antidiabetici con meccanismi di azione molto diversi tra loro che hanno dimostrato di ridurre non solo la glicemia ma anche le gravi complicanze cardiovascolari e renali ad essa correlate. In particolar modo, una nuova classe farmacologica, le Gliflozine, inibitori del cotrasportatore SGLT2, ha dimostrato di abbattere la progressione della nefropatia diabetica verso il grado più avanzato di insufficienza renale e nello stesso tempo di ridurre in maniera significativa il rischio di morte cardiovascolare e di ospedalizzazione nei pazienti affetti da scompenso cardiaco.

I co-trasportatori sodio-glucosio sono proteine che si trovano principalmente nel rene e svolgono un ruolo importante nell'omeostasi del glucosio. Ci sono due tipi di SGLTs: SGLT1, che si trova principalmente nell'intestino tenue ma anche nel tubulo contorto in un tratto più distale, e SGLT2, localizzato nel tubulo contorto prossimale. Il co-trasportatore SGLT2 è responsabile del riassorbimento del 90% del glucosio, l'SGLT1 del restante 10%.



Gli inibitori SGLT2 sono farmaci che agiscono inibendo il co-trasportatore sodio-glucosio e quindi riducono la soglia plasmatica renale per il glucosio e inducono glicosuria con conseguente riduzione della glicemia. Gli inibitori che sono stati approvati per il trattamento del Diabete mellito di tipo 2 sono Empagliflozin, Canagliflozin e Dapagliflozin, che negli studi clinici hanno mostrato di ridurre significativamente gli eventi nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare.

Recentemente è stato pubblicato un interessante editoriale su *Circulation* che ripercorre in maniera precisa e sintetica la “Serendipity Story” degli inibitori di SGLT2 nello scompenso cardiaco (*Circulation* 2019; 139 (22): 2537-41).

Il primo studio sugli SGLT2 inibitori è stato l' EMPAREG – CV outcome, uno studio di intervento con l'inibitore Emplagliflozin contro placebo e trattamento standard, effettuato in una coorte di pazienti con diabete mellito tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare (con pregressi eventi o con multipli fattori di rischio CV). Il risultato dello studio EMPAREG è stato sorprendente: si è osservata una riduzione della morte cardiovascolare del 38%, delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco del 35 % e della morte da tutte le cause del 32%.

L'effetto degli SGLT2 inibitori si osserva già nei primi 3 mesi di trattamento, suggerendo un meccanismo non esclusivamente collegato alla riduzione della glicemia. L' HbA1c, infatti, mostrava una differenza di - 0,5% tra i due bracci, differenza che si osservava solo dopo 8 - 12 mesi di trattamento, insufficiente a dimostrare la causalità.

Poco dopo lo studio EMPAREG, è stato pubblicato lo studio CANVAS, in cui Canagliflozin veniva messo a confronto con placebo e trattamento standard in una coorte di pazienti con oltre 10.000 soggetti con diabete mellito tipo 2 e alto rischio cardiovascolare con una riduzione del 14% dell'end-point primario costituito da infarto, stroke e mortalità cardiovascolare, e del 33% delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, dimostrando un effetto di classe degli SGLT2 inibitori.

L'ultimo studio clinico randomizzato DECLARE-TIMI 58 i cui risultati sono stati presentati a Chicago al congresso dell' American Heart Association e pubblicati sul *New England Journal of Medicine* ha valutato gli effetti di Dapagliflozin sugli eventi cardiovascolari. Nello studio, 17.160 pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 e con o senza malattia cardiovascolare sono stati assegnati in maniera randomizzata in due gruppi: ad un gruppo veniva somministrato Dapagliflozin ed all'altro placebo, insieme alla terapia tradizionale.

Nel DECLARE-TIMI 58 sono stati inclusi pazienti con storia di pregresso infarto miocardico, altri pazienti con infarto miocardico negli ultimi 2 anni, altri pazienti senza infarto ma con storia di malattia cardiovascolare ed altri solo con fattori di rischio multipli.

Si è osservata una riduzione significativa degli avventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) nei pazienti con pregresso infarto miocardico con un NNT di 38 in questa coorte. Un effetto benefico ancora maggiore si osserva nei pazienti con diabete mellito tipo 2 e infarto miocardico occorso negli ultimi 2 anni. La riduzione dei MACE non si è osservata negli altri due gruppi. La riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, con un NNT di 53 ed i benefici renali si sono osservati in tutti i gruppi, dimostrando di poter essere utile sia in prevenzione primaria che in prevenzione secondaria.

Gli effetti di nefropotezione sono stati osservati nel trial CREDENCE, nel quale sono stati arruolati pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica. In questo trial multicentrico sono stati analizzati gli effetti di Canagliflozin sugli esiti renali e cardiovascolari.

I meccanismi responsabili della cardio e nefroprotezione sono molteplici e possono essere distinti in metabolici e cardioemodinamici.

Tra i possibili effetti metabolici non glicemici ascrivibili agli SGLT2 inibitori ci sono gli effetti sulla lipolisi con aumento della mobilitazione degli acidi grassi dal tessuto adiposo, per la necessità di utilizzare nuovi substrati in presenza di glicosuria e di un aumento del glucagone,

dovuto alle cellule alfa del pancreas dove sono presenti co-trasportatori SGLT2, la cui inibizione determina un aumentato rilascio di glucagone. L'aumento della lipolisi favorisce il consumo del tessuto adiposo ed è responsabile della perdita di peso (in media 3 – 5 Kg) che si osserva nei soggetti trattati con SGLT2 inibitori.

Gli effetti diretti cardiaci degli inibitori degli SGLT2 comprendono un miglioramento del precarico, secondario a natriuresi e diuresi osmotica, e del postcarico attraverso la riduzione della pressione arteriosa (in media 4 mmHg), secondaria alla riduzione del sodio e al volume circolante.

Grazie ai numerosi Trials pubblicati in letteratura le Linee Guida della Canadian Diabetes Association 2016 hanno inserito gli inibitori degli SGLT2 come prima scelta dopo la Metformina in pazienti con diabete mellito tipo 2 e malattia cardiovascolare.

Il trattamento con SGLT2 inibitori si associa ad un rischio aumentato di infezioni delle vie urinarie e infezioni genitali non sessualmente trasmesse. È stato recentemente pubblicata, sul portale dell'AIFA, una nota informativa circa il rischio di gangrena di Fournier, fascite necrotizzante del perineo, associata all'impiego degli inibitori degli SGLT2. Sebbene la gangrena di Fournier sia una non rarissima complicanza del diabete mellito scompensato nei pazienti anziani, la nota importante dell'AIFA sottolinea la possibile correlazione tra alcune segnalazioni, riportate dopo l'immissione in commercio, e l'uso degli inibitori degli SGLT2.

Si rimane in attesa dei risultati dei trials dedicati, ancora non conclusi, per i pazienti senza precedente storia di infarto o di malattie cardiovascolari ma con multipli fattori di rischio.

A tal proposito sono attesi nel corso del 2020 i risultati del programma EMPEROR HF che comprende due studi (EMPEROR-Reduced e EMPEROR-Preserved) che valuteranno l'efficacia di Empagliflozin sulla morte cardiovascolare e le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco acuto su oltre 8.500 pazienti adulti affetti da scompenso cardiaco a frazione di eiezione rispettivamente ridotta o preservata, sia diabetici che non diabetici, già in terapia medica ottimizzata per scompenso secondo le più recenti linee guida.

I trials in corso potranno certamente rispondere sul potenziale uso di questi farmaci nei pazienti con scompenso cardiaco, anche se non diabetici, e nei pazienti ospedalizzati per riacutizzazione di scompenso cardiaco cronico, eventualmente creando i presupposti per allargarne la prescrivibilità.

1. DECLARE HFREF late breaker: Effect of Dapagliflozin on heart failure and mortality in Type 2 diabetes mellitus based on ejection fraction. ACC.19 Session 409. Dapagliflozin and outcomes in patients with peripheral heart disease: insights from DECLARE TIMI-58. ACC.19 Session 413
2. Zimman 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; 373:2117-2128
3. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377: 644-657
4. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, et al. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20: 479-487
5. Baker WL, Smyth LR, Riche DM, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens.* 2014; 8: 262-75.e9
6. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (comparative effectiveness of cardiovascular outcomes in new users of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors). *Circulation* 2017;136:249-59

7. *N Engl J Med.* 2019;380:347–357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389
8. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Furtado RHM, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS. 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
8. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, Zelniker TA, Cahn A, Furtado RHM, Kuder J, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Bonaca MP, Ruff CT, Desai AS, Goto S, Johansson PA, Gause-Nilsson I, Johanson P, Langkilde AM, Raz I, Sabatine MS, Wiviott SD. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2019;139:2528–2536