Le gliflozine, una nuova terapia non solo per il diabete mellito

Francesco Burelli

La terapia farmacologica per il diabete mellito nell'ultimo decennio ha avuto un importante impulso con l'introduzione di nuove classi di farmaci, quali gli analoghi del GLP-1 e le gliflozine (inibitori dei co-trasportatori Na/Gluc). Quest'ultima classe risulta particolarmente innovativa sia per la modalità di azione sia per i benefici che comporta a livello cardiaco e renale. Per quanto riguarda la modalità d'azione, l'aspetto innovativo di questi farmaci è dato dal fatto che abbassano il glucosio plasmatico indipendentemente dalla funzionalità β-cellulare e dalla quantità di insulina circolante; agiscono infatti a livello renale determinando una importante glicosuria con conseguente riduzione dei valori di glicemia. Sappiamo che i reni giocano un ruolo molto importante nell'omeostasi glucidica: i glomeruli filtrano circa 180 g di glucosio nelle 24 ore che poi viene riassorbito a livello della porzione iniziale del tubulo prossimale grazie ai co-trasportatori sodio/glucosio denominati SGLT-1 e SGLT-2 (il 90% del riassorbimento avviene a opera degli SGLT-2) e quindi rimesso in circolo; le gliflozine (empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin ed ertugliflozin) bloccando l'azione del SGLT-2 provocano una perdita di zucchero con le urine e di conseguenza un abbassamento della glicemia. Accanto all'azione glicosurica gli inibitori del SGLT-2 presentano anche azione natriuretica, molto importante nel determinare gli effetti benefici a livello renale e cardiaco, come vedremo in seguito.

U.O. di Medicina Generale, Ospedale generale di zona San Camillo, Treviso, *burez@libero.it*

Meccanismi ipoglicemizzanti

Gli inibitori del SGLT-2 determinano una perdita giornaliera di zucchero che varia dai 40 agli 80 g. Tale glicosuria comporta, come già detto in precedenza, un abbassamento della glicemia e di conseguenza una riduzione del valore di emoglobina glicata che può variare dallo 0,6 all'1%; tale variazione è correlata al grado di funzionalità renale: più tale funzionalità risulta ridotta più il filtrato glomerulare sarà minore e quindi meno zucchero verrà filtrato (e di conseguenza eliminato con le urine). Per tale motivo, nel paziente diabetico con insufficienza renale la somministrazione delle gliflozine è indicata fino a un filtrato di 45 ml/min (stimata utilizzando la for-

mula EPI-CKD); al di sotto di tale soglia l'azione ipoglicemizzante risulta insignificante. Il beneficio sui valori di glicemia nel paziente diabetico deriva anche dall'azione delle gliflozine sul peso corporeo. Considerando infatti che 1 g di glucosio equivale a 4 cal, che la quantità di glucosio perso può raggiungere gli 80 g si arriva facilmente a capire che questi farmaci possono farci perdere circa 300 cal al dì e che possono avere un impatto molto positivo sul calo ponderale. Questo calo, favorito inizialmente anche dalla perdita di liquidi, risulta conseguenza della riduzione della massa grassa, sia viscerale che sottocutanea, che si evidenzia già dopo una settimana dall'inizio della terapia e che raggiunge un *plateau* verso il sesto mese. La riduzione della massa grassa, e quindi il maggior rilascio di acidi grassi liberi, determina un aumento della produzione di chetoni, substrato energetico più performante rispetto ai carboidrati, che permette un miglioramento della funzione cardiaca e renale. Vi sono poi due elementi da non sottovalutare nell'utilizzo di questi farmaci nella persona con diabete: primo la sostanziale assenza di rischio di ipoglicemia, secondo la scarsità di effetti collaterali rilevanti; da tener presente comunque l'aumento del rischio di infezioni (prevalentemente micotiche) a livello delle vie urinarie. È pertanto doveroso, nel tentativo di limitare tali fenomeni, raccomandare al paziente una adeguata igiene intima.

Meccanismi di beneficio cardio-renale

Importanti *trial* clinici hanno dimostrato il notevole effetto di protezione che tali farmaci hanno a livello cardiovascolare e renale. L'elemento innovativo di tale terapia sta nel fatto che il beneficio è solo in

macrovector

parte legato al miglioramento del compenso glicemico; infatti, gli studi sopracitati, hanno dimostrato che anche in assenza di diabete tali farmaci possono avere un'azione protettiva sul sistema cardiovascolare e sul rene. Alla base di questi benefici sta l'azione natriuretica delle gliflozine. Per quanto riguarda la protezione renale dobbiamo però evidenziare come, ma solo inizialmente, l'azione natriuretica comporti un peggioramento della funzionalità renale (che possiamo quantificare nella perdita di circa 5 ml/min/1,73m^2) che però torna ai livelli basali nel giro di qualche settimana. Questo peggioramento è dovuto al fatto che l'aumentata perdita di sodio comporta una costrizione dell'arteriola glomerulare afferente che a lungo andare, però, dà una riduzione dell'iperfiltrazione glomerulare e una riduzione della pressione arteriosa. Come ulteriore conseguenza vi sarà una riduzione della velocità di declino del filtrato glomerulare e dell'albuminuria; il tutto comporta una riduzione del rischio, di circa il 40%, di peggioramento della funzionalità renale e di comparsa di malattia renale allo stadio terminale. La natriuresi comporta beneficio anche sulla funzione

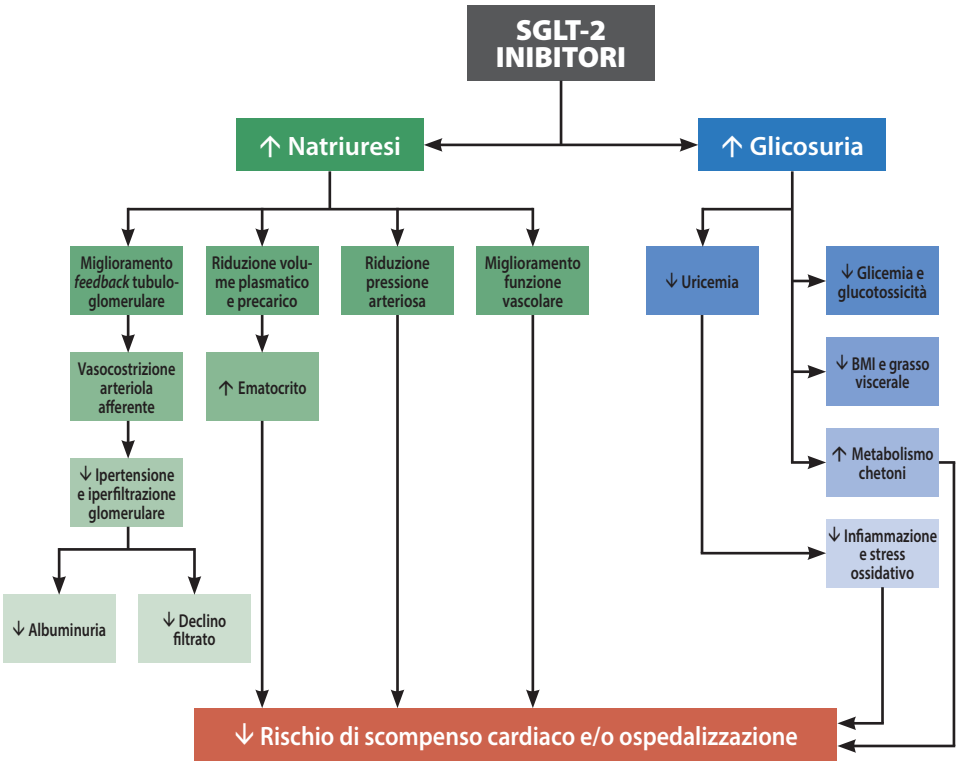

Figura 1. Azioni nefrologiche e cardiologiche protettive delle gliflozine.

cardiovascolare, in virtù di più meccanismi. Innanzitutto è da precisare che la maggiora parte del sodio che viene perso è quello immagazzinato a livello interstiziale (la cui concentrazione è correlata all'ipertensione e all'ipertrofia ventricolare sinistra in pazienti con CKD). Il primo effetto della natriuresi è quello della perdita di liquidi: nei primi giorni di terapia vi è un aumento della diuresi in media di circa 300 cc. Ciò comporta una riduzione del volume plasmatico di circa il 7% con conseguente aumento dell'ematocrito (potenziato anche dall'aumento dell'eritropoietina e della massa rossa circolante); la diminuzione poi del volume intravascolare potrebbe ridurre la pressione aortica centrale con riduzione del post-carico e miglioramento della funzione ventricolare sinistra e diminuzione della domanda di ossigeno da parte del miocardio. Vi è poi una riduzione della pressione arteriosa sistemica, normalmente 4 mmHg di sistolica e 2 mmHg di diastolica; la riduzione dei fluidi extracellulari sembra essere la principale causa dell'iniziale abbassamento della PAO; poi però possono subentrare altri fattori quali la perdita di massa grassa, la modulazione del RAAS, la riduzione dell'uricemia. Un altro elemento importante nell'abbassamento della PAO risulta essere il miglioramento della funzione endoteliale con riduzione della rigidità vascolare. Da segnalare come la riduzione della pressione arteriosa e la diminuzione del volume plasmatico non si accompagnano alla comparsa di tachicardia: tale feno-

meno non è ancora del tutto chiarito ma si potrebbe spiegare o con una azione inibitoria sul sistema simpatico o con un potenziamento dell'azione del parasimpatico. Non ultima per importanza l'azione che gli inibitori del SGLT-2 hanno sui fattori dell'infiammazione; in maniera diretta riducendo la secrezione di chemochine, IL-1 e IL-6 e del TNF-α, e in maniera indiretta riducendo la produzione di acido urico.

Tutte queste azioni, come vediamo nella Figura 1, concorrono a spiegare gli importanti benefici che hanno tali farmaci sia a livello renale che cardiovascolare; questi benefici comportano una non indifferente riduzione del rischio di evoluzione della patologia renale e di quella cardiovascolare, come evidenziato in grandi *trial* clinici che riporto in maniera riassuntiva nelle righe seguenti.

Nell'EMPA-REG OUTCOME sono stati valutati 7.020 pazienti ad alto rischio cardiovascolare per un periodo di circa 3 anni, trattati con empagliflozin 10 o 25 mg (o placebo) in aggiunta alla terapia già in atto. Non sono risultate differenze statisticamente significative tra i 2 gruppi nei tassi di infarto miocardico o ictus; nel gruppo in empagliflozin però erano significativamente inferiori i tassi di mortalità per cause cardiovascolari (riduzione del rischio relativo del 38%), di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (riduzione del RR del 35%), e di morte per qualunque causa (riduzione del RR del 32%). Questi risultati sono stati confermati poi da un ulteriore studio (EMPEROR-Reduced) dove sono stati valutati circa 3.700 pazienti che però presentavano già una patologia cardiovascolare (scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta) ai quali era stato aggiunto, alla terapia cardiovascolare già in atto, empagliflozin 10 mg (o placebo). Tale studio ha acquisito poi una valenza ancora più importante in quanto ha evidenziato che tali benefici si sono verificati indipendentemente dalla presenza di diabete mellito. I risultati degli studi DECLARE-TIMI e DAPA-HF sono sostanzialmente sovrapponibili ai precedenti con l'utilizzo di un'altra gliflozina (dapagliflozin).

Nell'EMPA-KIDNEY sono stati arruolati circa 7.000 pazienti con malattia renale cronica e trattati con empagliflozin 10 mg o placebo; il trattamento con SGLT-2 ha determinato una riduzione della progressione della malattia renale (intesa come riduzione del GFR >50%, ingresso in dialisi o morte per cause renali) del 37% con risultati simili in pazienti diabetici e non e indipendenti dal tipo di malattia renale; un risultato sostanzialmente speculare si è avuto nello studio DAPA Kidney in cui è stato utilizzato il dapagliflozin. Questi ultimi lavori sono risultati fondamentali nel comportare una revisione delle indicazioni prescrittive delle gliflozine che a oggi non sono più una esclusività di noi diabetologi, ma possono essere prescritti, in assenza di diabete mellito, ma sempre comunque tramite Piano Terapeutico, anche dagli specialisti nefrologi (in presenza di malattia renale cronica) e dagli specialisti cardiologi (in presenza di malattia cardiovascolare).

Bibliografia di riferimento

- 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;383:1413-24.
- Vallon V, Verna S. *Effects of SGLT2 inhibitors on kidney and cardiovascular function*. Annu Rev Phiysiol 2021;83:503-28.
- Zinman B, Wanner C, Lachin J, et al.; for the EMPA-REG OUTCOME Investigators *Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2015;373:2117-28.