



# P A T I E N T A N D C A R D I O V A S C U L A R R I S K

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO  
[www.patientandcvr.com](http://www.patientandcvr.com)

Anno XI - N. 4, 2019

ISSN 2039-8360

## Speciale Diabete

Il buono, il brutto  
ed il cattivo

Il paziente diabetico  
in emergenza ipertensiva:  
il ruolo della  
automisurazione pressoria  
al rientro a domicilio

EMPRISE,  
quando la RWE  
supporta gli RCTs

Gliflozine:  
Beyond glycemica

Nefropatia diabetica  
ed SGLT2-i: lo stato  
dell'arte



Il buono, il brutto ed il cattivo <i>Claudio Borghi</i>	5
Nefropatia diabetica ed SGLT2-i: lo stato dell'arte <i>Roberto Pontremoli</i>	7
Il paziente diabetico in emergenza ipertensiva: il ruolo della automisurazione pressoria al rientro a domicilio <i>Greta Barbieri, Angelica Moretti, Lorenzo Ghiadoni</i>	12
EMPRISE, quando la RWE supporta gli RCTs <i>Gian Paolo Fadini</i>	17
Gliflozine: Beyond glycemia <i>Stefania Paolillo, Maria Cristina Vozella, Gaetano Diana, Pasquale Perrone Filardi</i>	23

**Editore**

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche  
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano  
Tel. 02 58118054 - Fax 02 8322004  
E-mail: [redazione@edizionisinergie.com](mailto:redazione@edizionisinergie.com)  
[www.patientandcvr.com](http://www.patientandcvr.com)  
[www.edizionisinergie.com](http://www.edizionisinergie.com)

**Direttore responsabile** Mauro Rissa

**Direttore scientifico** Claudio Borghi

**Comitato scientifico** Ettore Ambrosioni  
Vittorio Costa  
Ada Dormi  
Claudio Ferri  
Guido Grassi  
Giuseppe Mancia  
Dario Manfellotto  
Enzo Manzato  
Simone Mininni  
Maria Grazia Modena  
Maria Lorenza Muiesan  
Roberto Pontremoli  
Giuseppe Rosano  
Enrico Strocchi  
Stefano Taddei  
Bruno Trimarco  
Paolo Verdecchia  
Augusto Zaninelli

**Capo redattore**

Eugenio Roberto Cosentino

**Redazione scientifica**

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

**Segreteria di redazione**

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche  
[redazione@edizionisinergie.com](mailto:redazione@edizionisinergie.com)

**Impaginazione**

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

**Stampa**

Galli Thierry Stampa S.r.l.  
Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

**Tiratura**

10.500 copie

Registrazione presso Tribunale di Milano n. 207 del 28-03-2006

*Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.*

*L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata e della quale non si sia riusciti ad ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.*

*Nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto, l'Editore non sarà ritenuto responsabile per ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché per eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.*

Copyright ©2019 SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche  
Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.



# Il buono, il brutto ed il cattivo

Claudio Borghi  
 Divisione di Medicina Interna, Università di Bologna

Quando il grande Sergio Leone scoprì la natura redditizia del western all'italiana generò una serie infinita di pellicole di vario livello qualitativo, ma tutte indirizzate alla stessa tematica e dalle quali è derivata una ampia variabilità di successo presso il pubblico. Una di esse, "Il Buono, il Brutto ed il Cattivo" sembra applicarsi perfettamente alla caratteristica di impiego di soluzioni terapeutiche sviluppate in epoche diverse per la stessa patologia e spesso descritte come buone, brutte o cattive sulla base della innovazione o dell'impatto nei confronti di caratteristiche accessorie spesso relative a organi o apparati diversi dal bersaglio clinico primario. Sulla base di queste modalità di approccio terapeutico ci sono farmaci efficaci (e quindi buoni) per la patologia di fondo, ma potenzialmente brutti (causa di effetti indesiderati, che non modificano la efficacia) e potenzialmente cattivi in quanto in grado di influenzare sfavorevolmente versanti della patologia indirettamente correlati con la malattia di fondo. Un tipico esempio in questo ambito sono i farmaci antidiabetici (1) il cui ruolo fondamentale è certamente quello di promuovere il controllo del profilo glicemico e con esso la incidenza di complicanze metaboliche, ma che sono in grado di influenzare anche la storia clinica delle complicanze cardiovascolari secondo modalità che dipendono direttamente dal loro meccanismo d'azione farmacologico ed indirettamente dalla capacità di modificare il processo metabolico. In particolare, i farmaci appartenenti alla classe delle sulfaniluree sono stati considerati responsabili di effetti sfavorevoli a livello cardiovascolare che ne hanno fortemente limitato l'impiego a fronte di un progressivo affermarsi di altre classi di antidiabetici dotati di un profilo di sicurezza di impiego più attraente. In particolare, se si esclude la gliclazide che ha rappresentato il farmaco ipoglicemizzante di base dello studio ADVANCE (1) tutti gli altri farmaci della stessa classe sono stati progressivamente esclusi dalle terapie dei pazienti cardiopatici per la loro capacità di indurre effetti indesiderati di tipo cardiova-

scolare anche se in misura modesta in termini assoluti. Tutto ciò in ragione del meccanismo d'azione primario e della capacità di modulazione dei livelli glicemici rispetto a farmaci dotati di una maggiore capacità di esercitare un controllo bilanciato sul profilo glicemico e con esso una maggiore efficacia nell'equilibrio tra effetto antidiabetico e prevenzione cardiovascolare.

Recentemente due classi di farmaci sono chiaramente emerse come in grado di svolgere una vantaggiosa azione metabolica associata ad una evidente prevenzione cardiovascolare ed in particolare gli analoghi iniettabili del GLP-1 (Glucagone-Like Peptide 1) e gli inibitori di SGLT-2 (Sodium Glucose Transport Protein-2) o gliflozine la cui somministrazione nel paziente diabetico (e non diabetico per SGLT-2 inhibitors) si è dimostrata in grado di migliorare la prognosi clinica anche in ambito cardiovascolare con una riduzione significativa della incidenza di infarto miocardico e scompenso cardiaco ed un miglioramento significativo della prognosi clinica nei pazienti affetti da tale patologia in modo conclamato. Quindi? Tutto finito per le altre classi di farmaci antidiabetici? Certamente no, tra le classi di farmaci antidiabetici orali di secondo livello esiste un ruolo privilegiato degli inibitori di DPP-4 (Dipeptidil-peptidasi 4) che si sono dimostrati in grado di migliorare il profilo glicemico senza esercitare un effetto sfavorevole (probabilmente non tutti) mentre solo alle sulfaniluree dovremmo riservare il destino dei reietti essendo brutti, sporchi e cattivi come si parafrasa in un altro capolavoro di Ettore Scola.

Probabilmente la realtà non è esattamente quella che emerge dalla cinematografia italiana e c'è del buono anche nelle sulfaniluree come sembra dimostrare uno studio dall'acronimo grazioso quanto intrigante, CAROLINA (1), nel quale il farmaco "buono", linagliptin, è stato confrontato con un farmaco potenzialmente "cattivo", glimepiride, in una popolazione di oltre 6000 pazienti diabetici di età intorno ai 65 anni e ad elevato rischio cardiovascolare per la presenza di pre-

gressa malattia cardiovascolare in oltre il 40% di essi. In questi pazienti, l'obiettivo primario dello studio era la incidenza combinata di mortalità CV, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale sulla base di un disegno dello studio di non inferiorità come solitamente si procede nel confronto testa a testa di due classi di farmaci nello stesso ambito clinico. Clinicamente l'obiettivo primario è stato raggiunto nell'11.8% dei pazienti nel gruppo linagliptin e nel 12.0% di quelli trattati con glimepiride nel rispetto dei principi di non-inferiorità. Per contro la presenza di eventi avversi si è verificata nel 93.4% dei pazienti trattati con il DDP-4 inibitore e nel 94.9% di quelli in trattamento con glimepiride che pertanto non si è rivelata nè brutta nè cattiva se si esclude la maggiore percentuale di episodi di ipoglicemia con quest'ultimo trattamento senza però una evidente ricaduta sulla prognosi clinica soprattutto cardiovascolare.

Complessivamente quindi i risultati di questo studio tendono a restituirci una visione più equa ed obiettiva dei farmaci in generale e dei farmaci antidiabetici in particolare. Certamente nessuno può negare che il progresso della ricerca farmacologica ha prodotto nuove soluzioni terapeutiche che sono in grado di co-

niugare la efficacia nei confronti del profilo glicemico con la possibilità di generare benefici aggiuntivi proprio in quell'area nella quale i pazienti diabetici appaiono più vulnerabili, quella cardio-nefrovascolare, ma è altrettanto vero che ciò non deve generare automaticamente la esclusione dal gioco di tutte le altre classi di farmaci soprattutto quando sono efficaci e ben tollerate dal paziente. La terapia farmacologica delle malattie cardiovascolari e metaboliche si avvale oggi di un numero elevatissimo di farmaci, con diverse caratterizzazioni sulla base del meccanismo d'azione e della capacità di agire sui meccanismi di malattia. Le linee generali di impiego sono certamente quelle dettate dalla ricerca e dalla disponibilità di evidenze, ma la assenza di evidenze non vuole dire che sia possibile escludere a priori dal gioco chi si presume più debole perché molto spesso il confine tra il buono, il brutto ed il cattivo è più sfumato di quanto si creda.

#### Bibliografia

1. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al for the CAROLINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes. The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019; 322(12):1155-1166. doi: 10.1001/jama.2019.13772

# Nefropatia diabetica ed SGLT2-i: lo stato dell'arte

Roberto Pontremoli

Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi e IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

Gli interventi farmacologici volti a prevenire lo sviluppo della nefropatia diabetica, che è la principale causa di insufficienza renale terminale sono stati finora limitati al controllo ottimale della glicemia, al trattamento antipertensivo e alla correzione di eventuali altri fattori di rischio CV.

Tuttavia, l'efficacia di queste terapie si è rivelata parziale. Gli inibitori tubulari renali del Cotrasporto Sodio-Glucosio (SGLT2-i) costituiscono la classe più promettente da questo punto di vista ed i risultati dei trial clinici effettuati negli ultimi 2-3 anni ne fanno i farmaci di scelta per la prevenzione e trattamento della nefropatia diabetica.

La nefropatia diabetica è da anni la principale causa di insufficienza renale terminale (ESRD) nel mondo. Si stima che circa il 40% dei pazienti con diabete tipo 2 possa sviluppare malattia renale cronica nel corso della propria vita, dopo un periodo medio di esposizione al diabete variabile (in media circa 10-15 anni). Sebbene negli ultimi 10-20 anni si siano registrati notevoli progressi nella prevenzione e trattamento delle complicanze macrovascolari del diabete (ictus, cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica), lo stesso non può purtroppo dirsi circa le complicanze microvascolari (neuropatia, retinopatia e nefropatia) (1). Gli interventi farmacologici per prevenire lo sviluppo della nefropatia diabetica e per rallentarne la progressione verso l'ESRD erano fino ad oggi incentrati sul controllo ottimale della glicemia, sul trattamento antipertensivo preferenzialmente con farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina (RAAS) e sulla correzione di eventuali altri fattori di rischio CV (2). Tuttavia, l'efficacia di queste terapie si è rivelata parziale e l'incidenza di ESRD nei pazienti con DT2 non ha subito riduzione negli ultimi 10 anni.

Con l'introduzione di nuove classi di farmaci, dotati di meccanismo d'azione innovativo ed un profilo di sicu-

rezza superiore rispetto ai tradizionali ipoglicemizzanti, lo scenario sopra descritto potrebbe cambiare radicalmente e potremmo assistere, nei prossimi anni, ad un clamoroso miglioramento della prognosi renale dei pazienti diabetici. Senza dubbio gli inibitori tubulari renali del Cotrasporto Sodio-Glucosio (SGLT2-i) costituiscono la classe più promettente da questo punto di vista ed i risultati dei trial clinici effettuati negli ultimi 2-3 anni ne fanno i farmaci di scelta per la prevenzione e trattamento della nefropatia diabetica.

## **SGLT2i e nefroprotezione: i grandi trials**

A partire dalla pubblicazione dell'Empareg outcome trial (3) nel novembre 2015 fino ai recenti risultati del-

Nello studio EMPAREG, su circa 7000 pazienti con DT2 ad elevato rischio CV, empagliflozin ha ridotto la mortalità per cause CV del 38%, l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco del 35% e la mortalità totale del 32% ed è stata evidenziata una riduzione significativa del 44% del raddoppio della creatinina serica e del 55% dell'inizio di terapia sostitutiva renale.

Lo studio Credence (aprile 2019) è stato un susseguirsi di conferme sull'efficacia reno-protettiva dei SGLT2i. Nell'EMPAREG outcome trial, 7020 pazienti con diabete tipo 2 ad elevato rischio CV sono stati sottoposti a trattamento con Empagliflozin (10-25 mg/die) o placebo. Per un periodo di 3.1 anni (mediana). Empagliflozin ha ridotto la mortalità per cause CV del 38%, l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco del 35% e la mortalità totale del 32%. Un'analisi incentrata sull'outcome renale, ha evidenziato nella stessa coorte una riduzione significativa del 44% del raddoppio della creatinina serica e del 55% dell'inizio di terapia sostitutiva renale nei pazienti trattati con Empagliflozin (4).

Sebbene non si siano riscontrate differenze circa l'incidenza di albuminuria tra i due bracci di studio, praticamente ogni altro end-point renale è risultato favorevole ad Empagliflozin e analisi successive hanno confermato che il suo effetto è indipendente dalla presenza o meno di albuminuria e dal grado di riduzione del GFR al basale.

Pochi mesi dopo la pubblicazione dello studio EMPAREG OUTCOME, sono stati comunicati i risultati del programma CANVAS, nel quale erano stati studiati gli effetti di Canagliflozin 100-300 mg/die vs placebo. Anche in questo caso si trattava di una popolazione di 10142 pazienti con DT2 ad elevato rischio di complicanze CV con età media di 63 anni e 13.5 anni di durata

di malattia (5). Il trattamento con Canagliflozin era associato ad un significativa riduzione (14%) dell'endpoint composito primario (morte CV, stroke e infarto non fatali). Inoltre, nell'analisi incentrata sugli endpoint renali (CANVAS-R) appariva chiaramente un beneficio maggiore nei pazienti trattati con Canagliflozin, relativamente al rischio di raddoppio creatinina (-47%), progressione dell'albuminuria e perdita annuale di GFR (delta di 1.2 ml/min/anno tra i due bracci) (6). Da ultimo, lo studio DECLARE-TIMI 58, pubblicato nel novembre 2018, ha esplorato i possibili benefici CV e renali dell'impiego di Dapagliflozin 10 mg/die rispetto a placebo per un periodo mediano di 4.2 anni in una ampia popolazione di pazienti con DT2 (17160), questa volta con profilo di rischio nettamente più basso rispetto agli studi precedenti (quasi tutti i pazienti dello studio erano in prevenzione primaria). Sebbene l'incidenza dell'endpoint primario (composito di mortalità CV) non sia risultato diverso nei due bracci di studio, il trattamento con Dapagliflozin si associava ad un notevole beneficio renale (riduzione dell'endpoint renale composito del 24% rispetto a placebo). Nel loro insieme questi risultati sono stati interpretati nel senso di una maggior protezione CV (soprattutto nei confronti dello scompenso cardiaco) nei pazienti trattati con SGLT2i. Se l'entità del beneficio CV osservato sembra influenzata dal profilo di rischio del paziente (maggior beneficio nei pazienti a più alto

### Meta-analisi degli studi che hanno valutato l'effetto dei SGLT2-i sull'endpoint renale composito in base del profilo di rischio CV dei pazienti al basale

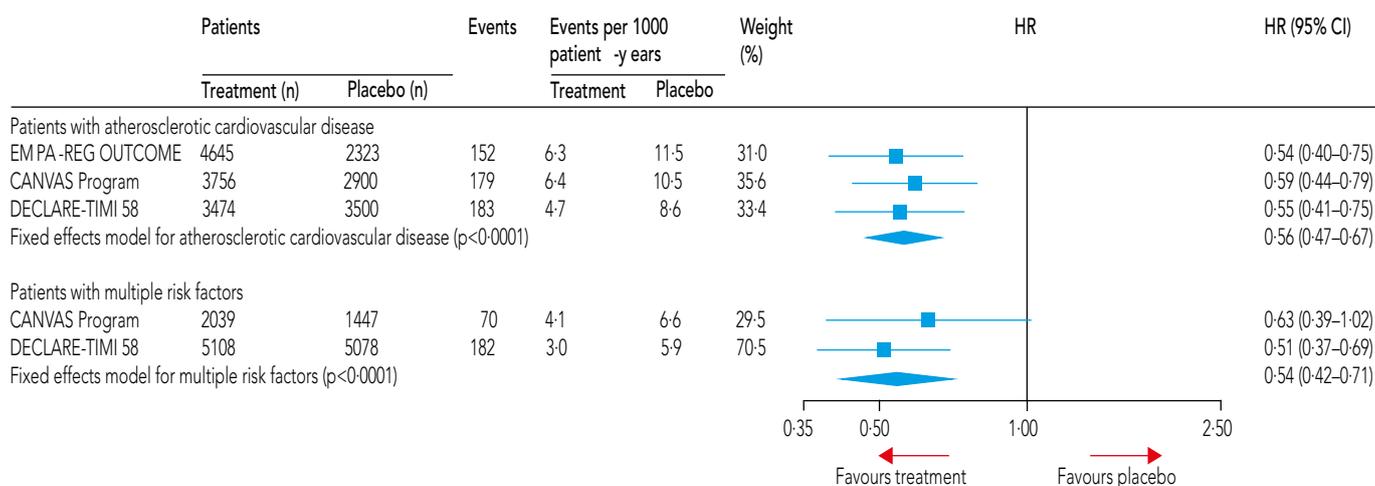


Figura 1

Lo studio Credence, condotto su una popolazione di oltre 4000 pazienti con DT2 e malattia renale cronica, è stato interrotto precocemente per eccesso di beneficio nel braccio di trattamento con canagliflozin, con una riduzione del rischio di eventi CV maggiori del 20% e di endpoint renale composito del 30% rispetto a placebo.

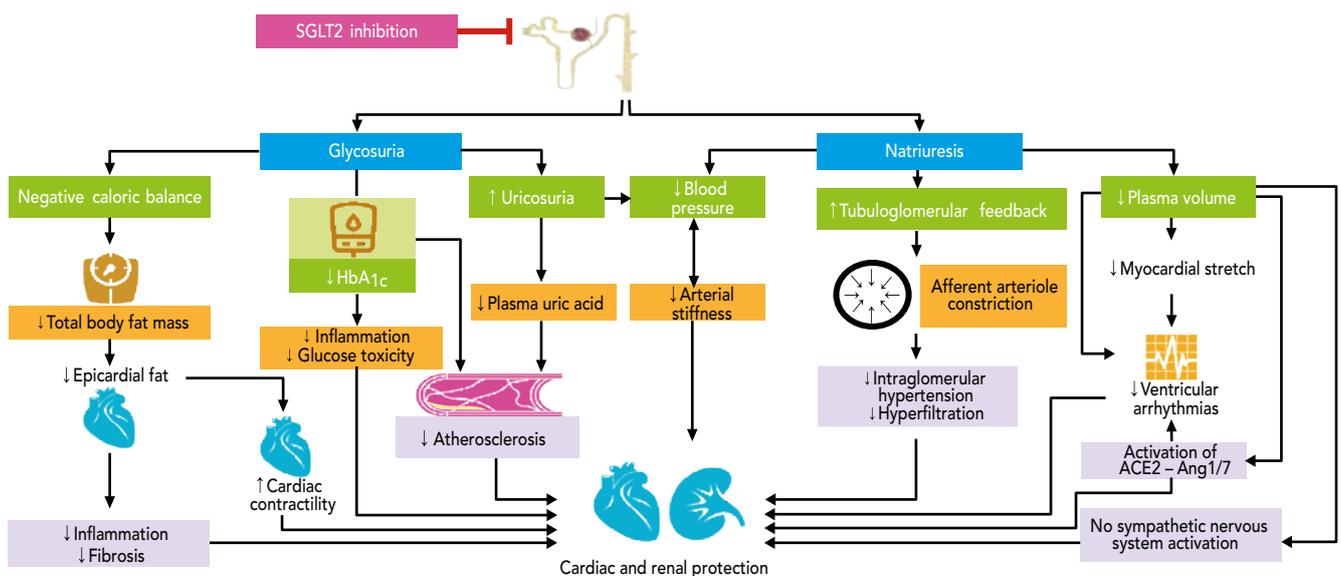
### SGLT2-i: meccanismi d'azione e nefroprotezione

I farmaci SGLT2-i inibiscono selettivamente il riassorbimento di glucosio a livello del tubulo renale e riducono la glicemia favorendo la perdita di glucosio nelle urine, un fenomeno che tende ad autolimitarsi quando si riduce il carico di glucosio filtrato al glomerulo. Questo meccanismo di azione consente di associare una notevole maneggevolezza d'impiego ad una discreta efficacia ipoglicemizzante. Gli effetti ancillari di questi farmaci sono molteplici: incrementando la natriuresi (per inibizione del riassorbimento del sodio al tubulo prossimale), essi riducono la volemia, la pressione arteriosa e facilitano la perdita di peso corporeo inducendo un bilancio calorico negativo. Sebbene i meccanismi ipotizzati per spiegare lo spiccato effetto di nefroprotezione siano molteplici e complessi (9) (Fig. 2), questi farmaci sono in grado di ridurre la pressione intraglomerulare provocando una vasocostrizione dell'arteriola afferente (meccanismo del tubulo-glomerular feedback).

La regolazione (aumento) del tono dell'arteriola afferente, mediato da un aumento della produzione di adenosina secondario all'incremento della sodiuria a livello della macula densa, comporta una riduzione della pressione intraglomerulare e, nell'immediato, del GFR a livello del singolo nefrone.

rischio), l'effetto di nefroprotezione osservato con i farmaci glicosurici sembra consistente ed univoco in tutte le categorie di pazienti. Esso appare inoltre indipendente dalla presenza e severità dell'albuminuria e dal grado di riduzione del GFR (Fig. 1) (7). La conferma dell'entusiasmante effetto di protezione renale di questa classe farmacologica è stata ottenuta recentissimamente, con la pubblicazione dello studio Credence (8). Lo studio, condotto su una popolazione di 4401 pazienti con DT2 e malattia renale cronica (con vari gradi di albuminuria ed un eGFR basale compreso tra 30 e 90 ml/min), è stato interrotto precocemente per eccesso di beneficio nel braccio di trattamento con Canagliflozin. Infatti, si è osservata con quest'ultimo, una riduzione del rischio di eventi CV maggiori del 20% e di endpoint renale composito del 30% rispetto a placebo.

### Potenziali meccanismi responsabili degli effetti nefro (e cardio) protettivi dei SGLT2 inibitori



Modificata da ref. 9

Figura 2

Negli studi clinici completati fino ad oggi, gli effetti nefroprotettivi (e anche di protezione sullo scompenso cardiaco) dei SGLT2-i sono risultati evidenti e consistenti in tutte le tipologie di pazienti, a prescindere dal rischio globale e dal grado di riduzione della funzione renale.

Queste variazioni emodinamiche risultano essere protettive e favorevoli a lungo termine e, al pari di quanto osservato con gli inibitori del SRAA, esse favoriscono la riduzione della sclerosi e della fibrosi delle strutture glomerulari e preservano la funzione tubulare (10) (Fig. 3).

Negli studi clinici completati fino ad oggi, gli effetti nefroprotettivi (e anche di protezione sullo scompenso cardiaco) dei SGLT2-i sono risultati evidenti e consistenti in tutte le tipologie di pazienti, a prescindere dal rischio globale e dal grado di riduzione della funzione renale.

### Le raccomandazioni delle LG

Gli incoraggianti risultati degli studi con SGLT2i sono stati rapidamente recepiti nelle raccomandazioni delle Linee Guida internazionali. L'impiego di SGLT2-i è raccomandato in tutti i pazienti a rischio renale come aggiunta alla metformina ed eventualmente anche in monoterapia qualora quest'ultima non fosse tollerata (11). Sebbene ad oggi SGLT2-i siano formalmente prescrittibili solo a pazienti con GFR superiore a 60 ml/min non è difficile prevedere a breve termine un ampliamento di indicazione e la possibilità di un loro utilizzo anche in pazienti con funzione renale discretamente ridotta. Qualora infine, i molteplici studi in corso estendessero a pazienti non diabetici i risultati favorevoli registrati nei pazienti diabetici, questa classe di farmaci potrebbe presto trovare applicazione in una più vasta platea di pazienti a rischio di nefropatia e/o scompenso cardiaco. I prossimi anni vedranno senza dubbio crescere le indicazioni e l'utilizzo dei SGLT2-i e auspicabilmente questo avrà ricadute favorevoli per la prognosi renale delle persone con diabete.

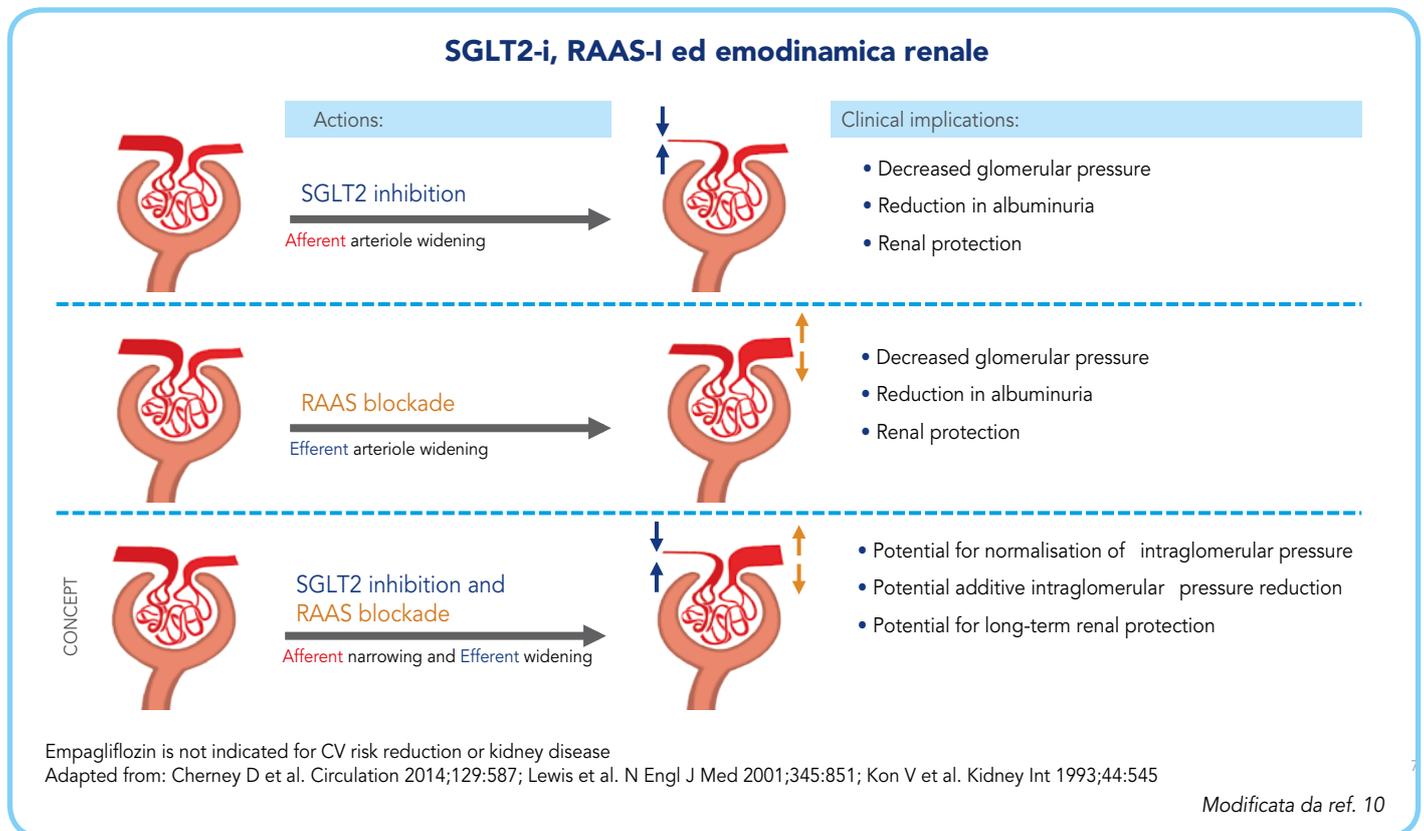


Figura 3

## Bibliografia

1. Viazzi F, Russo GT, Ceriello A, Fioretto P, Giorda C, De Cosmo S, Pontremoli R. Natural history and risk factors for diabetic kidney disease in patients with T2D: lessons from the AMD-annals. *J Nephrol.* 2018; 561-3
2. Chamberlain JJ, Herman WH, Leal S, Rhinehart AS, Shubrook JH, Skolnik N, Kalyani RR. Pharmacologic Therapy for Type 2 Diabetes: Synopsis of the 2017 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Ann Intern Med.* 2017; 572-57.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 2117-28.
4. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 323-34.
5. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 644-657.
6. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Erond N, Shaw W, Barrett TD, Weidner-Wells M, Deng H, Matthews DR, Neal B. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 691-704.
7. 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; 31-39.
8. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019; 2295-2306.
9. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZL. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int.* 2018; 26-39
10. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, Fagan NM, Woerle HJ, Johansen OE, Broedl UC, von Eynatten M. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation.* 2014; 587-97.
11. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. 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.* 2018; 2669-2701.

# Il paziente diabetico in emergenza ipertensiva: il ruolo della automisurazione pressoria al rientro a domicilio

Greta Barbieri, Angelica Moretti, Lorenzo Ghiadoni  
U.O. Medicina d'Urgenza Universitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

Nelle emergenze ipertensive un aumento acuto e severo dei valori pressori si associa a danno d'organo acuto mediato dall'ipertensione (*hypertension-mediated organ damage, H-MOD*) che mette il paziente in pericolo di vita. La riduzione dei valori pressori deve essere immediata al fine di limitare l'estensione o favorire la regressione del danno d'organo bersaglio.

## Le emergenze ipertensive

Un aumento acuto dei valori pressori è di frequente riscontro nei pazienti ipertesi. Per questo è necessario riconoscere le condizioni cliniche nelle quali un rapido e severo aumento della pressione arteriosa (PA) possa determinare un imminente rischio per il paziente e debba richiedere pertanto una immediata valutazione nel Dipartimento di Emergenza. Il quadro non è di semplice interpretazione in quanto non è l'entità assoluta di questo incremento a determinare tale rischio (anche perché non univocamente definita), ma la condizione clinica del paziente.

Le emergenze ipertensive sono infatti condizioni nelle quali un aumento acuto e severo dei valori pressori si associa a danno d'organo acuto mediato dall'ipertensione (*hypertension-mediated organ damage, H-MOD*) che mette il paziente in pericolo di vita. Pertanto, queste condizioni richiedono un'immediata riduzione dei valori pressori al fine di limitare l'estensione o favorire la regressione del danno d'organo bersaglio, come di recente sottolineato dalle Linee Guida Europee e da un comitato di esperti (1,2). Queste condizioni si caratterizzano per la presenza di sintomi compatibili con emergenza ipertensiva (Tab. 1) e soprattutto dall'identificazione di un danno d'organo

acuto (a carico di cuore, cervello, rene, vasi e retina) (Tab. 2). Come già commentato, non viene indicata una precisa soglia di valori pressori, ma si può porre diagnosi in tal senso ogni volta siano presenti i due elementi sopracitati associati a valori di  $PA \geq 180/110$  mmHg, indicativi di ipertensione severa (1-3).

Nel registro STAT (Studying the Treatment of Acute hypertension), nel quale si era utilizzato come limiti i valori superiori a 180/110 mmHg, circa il 60% presentava danno d'organo acuto e una mortalità intraospedaliera del 6.9% e dell'11% a 90 giorni, su 1588 pazienti di età media di 58 anni (4). La ri-ospedalizzazione a 90 giorni in questo gruppo era del 37%, un quarto delle quali per ipertensione severa. Tuttavia, alcuni studi epidemiologici hanno recentemente dimostrato che, in assenza di H-MOD acuto, la mortalità non è più elevata della popolazione generale ipertesa e che la gestione domiciliare è sicura quanto l'osservazione o il ricovero ospedaliero. In particolare, un recente studio retrospettivo ha valutato la prevalenza e l'esito clinico a breve termine di un gruppo di pazienti con riscontro ospedaliero di ipertensione severa con valori di PA sistolica  $\geq 180$  mmHg e/o diastolica  $\geq 110$  mmHg (5). Su oltre 2 milioni di pazienti circa il 5%, rien-

### Sintomi suggestivi di emergenza ipertensiva

Sintomo	Danno d'organo acuto da escludere
Dolore toracico	Sindrome coronarica acuta, dissezione aortica
Dispnea	Edema Polmonare acuto
Sintomi neurologici	Ictus ischemico o emorragico
Cefalea, calo del visus	Encefalopatia ipertensiva, ipertensione maligna
Altri sintomi non direttamente codificabili come emergenza ipertensiva	Episodi di vomito, malessere, in pazienti nella cui disamina è stato osservato danno acuto riferibile all'ipertensione (ictus, IMA, dissezione)

Tabella 1

### Danno d'organo acuto e subclinico

Organo colpito	Danno d'organo acuto	Danno d'organo Subclinico
Cuore	Sindrome coronarica acuta; Scompenso cardiaco sinistro acuto e edema polmonare	Cardiopatia ipertensiva
Cervello	Ictus ischemico o emorragico. Encefalopatia ipertensiva	Lesioni nella sostanza bianca (WML White Matter Lesions)
Reni	Ipertensione maligna	↓eGFR; Alb/Crea
Arterie	Dissezione aortica	Ateromasia carotidea e aortica Incremento spessore medio-intimale carotideo; Velocità propagazione onda sfigmica carotido-femorale > 10 m/

Tabella 2

trava in questa definizione, con valori medi di pressione arteriosa di 182/94 mmHg. La maggioranza dei pazienti è stata dimessa a domicilio (852), mentre altri (426) erano stati trattenuti in ospedale. Il rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori (sindrome coronarica acuta, ictus o attacco ischemico transitorio) è risultato relativamente basso (circa 1% a distanza di 6 mesi), e non significativamente differente tra i pazienti ricoverati o dimessi. I pazienti ricoverati mostravano tuttavia un miglior controllo dei valori pressori a distanza di un mese, sebbene molti

Varie condizioni ambientali e soggettive, come ad esempio il dolore, le reazioni emotive all'epistassi, le emorragie congiuntivali, gli stati d'ansia e di panico, che alterano i meccanismi di regolazione pressoria (attivando ad esempio il sistema nervoso simpatico) possono determinare un'aumentata variabilità nei valori di PA.

pazienti presentassero valori di pressione arteriosa ancora non controllati (>140/90 mmHg) a distanza di 6 mesi, sia fra quelli dimessi a domicilio che fra quelli ricoverati in ospedale (65% e 67%, rispettivamente).

Esiste comunque una serie di condizioni ambientali e soggettive, come ad esempio il dolore, le reazioni emotive all'epistassi, le emorragie congiuntivali, gli stati d'ansia e di panico, che alterano i meccanismi di regolazione pressoria (attivando ad esempio il sistema nervoso simpatico) e che quindi possono determinare un'aumentata variabilità nei valori di PA. Gli aumenti pressori nell'ambito di queste condizioni, sono eterogenei dipendenti dal sintomo, che in questo caso rappresenta la causa dell'incremento pressorio e non viceversa. Un ulteriore fattore confondente in questo contesto è rappresentato dal fatto che un aumento pressorio acuto possa insorgere in soggetti che sono già in terapia domiciliare cronica per l'ipertensione, in modo indipendente dalla presenza di mancato controllo dei valori stessi o di mancata aderenza alla terapia.

Il diabete mellito aumenta il rischio di complicanze cardiovascolari, nelle quali l'aumento acuto della PA configura il quadro clinico di emergenza ipertensiva.

### Epidemiologia e fattori di rischio

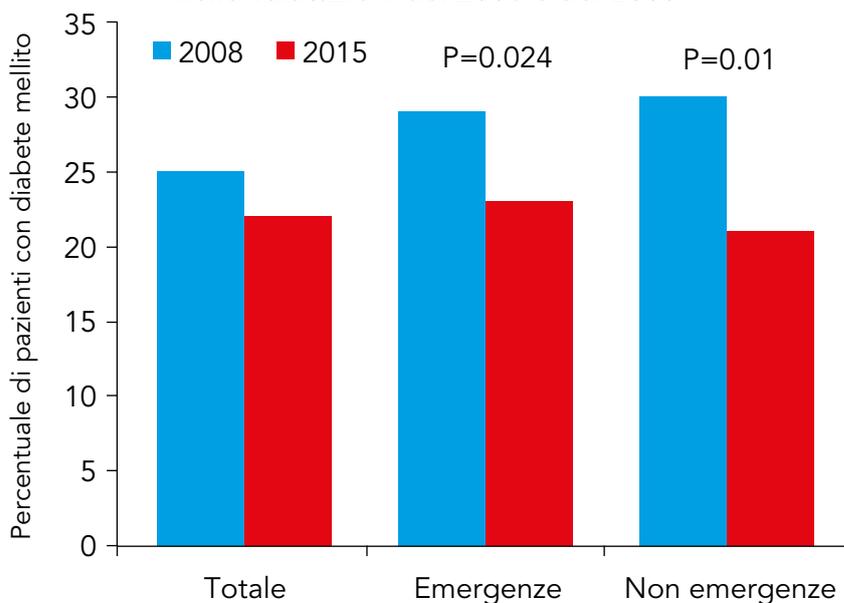
Uno studio prospettico di coorte che ha raccolto i dati relativi ai servizi di emergenza di 114 strutture ospedaliere americane dal 2005 al 2007 ha dimostrato che i casi di ipertensione acuta definiti dal riscontro di valori pressori sistolici  $\geq 180$  mmHg sono stati circa il 14% su un totale di più di un milione di accessi (6). Nel registro già citato studio STAT il 56% dei pazienti erano African-Americans ed il 31% aveva malattia renale cronica (4). In un altro studio prospettico, su una piccola coorte di pazienti ipertesi seguiti per un anno e mezzo, il riscontro di aumento pressorio acuto definito da valori sistolici  $> 200$  mmHg e/o diastolici  $> 120$  mmHg è stato rilevato nel 15% (7). In questo studio è stato evidenziato che i fattori di rischio associati all'aumento acuto dei valori pressori erano il sesso femminile, l'obesità, la malattia coronarica cronica, i disturbi del tono dell'umore, l'elevato numero di farmaci antipertensivi in terapia e soprattutto la mancanza di aderenza alla terapia (7). Un recente studio italiano ha valutato la prevalenza e la presentazione clinica dei pazienti ammessi in dipartimento di emergenza per emergenza o urgenza ipertensiva (definita come ipertensione acuta con  $> 180$  e/o  $120$  mmHg valori di PA severa in presenza o assenza di H-MOD acuto, rispettivamente), nel 2008 e nel 2015 (8). La prevalenza dei pazienti ammessi per aumento acuto della PA era del 2% e del 1,75% rispetto a tutti gli accessi. La differenza di prevalenza rispetto ai dati già citati degli stati Uniti (5,6) e altri dati italiani (9,10) dipende dal differente limite di valori pressori utilizzato per la definizione dei pazienti. In base alla presentazione clinica e alla presenza di danno d'organo evolutivo, i pazienti con emergenze ipertensive risultavano essere il 20,4% nel 2008 e il 15,4% nel 2015 (8). I valori di PA erano in media più elevati nelle emergenze ipertensive (193/102 mmHg rispetto a a 189/ 96 mmHg nel 2008 e 192/98 mmHg rispet-

to a 189/94 mmHg nel 2015). Il dato più interessante, non valutato negli studi precedenti, riguarda gli altri fattori di rischio oltre l'ipertensione arteriosa nota, da cui risulta che il 22% dei pazienti era affetto da diabete mellito, in misura maggiore in quelli con emergenze ipertensive (Fig. 1). Infatti, il diabete mellito aumenta il rischio di complicanze cardiovascolari, nelle quali l'aumento acuto della PA configura il quadro clinico di emergenza ipertensiva (Tab. 2). I pazienti diabetici sono più frequentemente affetti da ipertensione resistente (1), sia per la possibile mancata di aderenza al trattamento farmacologico (11) ed alla dieta (in particolare per quanto riguarda l'assunzione di sale), sia per la presenza di sovrappeso ed obesità. In condizioni di stress è possibile pertanto registrare valori pressori molto elevati anche in assenza di H-MOD, particolarmente in presenza di rigidità arteriosa che caratterizza i pazienti diabetici ipertesi (12) e se i pazienti non hanno un controllo pressorio ottimale a domicilio.

### Trattamento e follow-up

Il trattamento delle emergenze ipertensive si basa sulla riduzione immediata dei valori pressori che si ottiene somministrando i farmaci per via endovenosa in base alla ti-

**Percentuale di pazienti ipertesi con aumento acuto dei valori pressori nel dipartimento di emergenza classificati in presenza o assenza di emergenze ipertensive nelle valutazioni del 2008 e del 2015**



mod. da dati di Ref. 8

Figura 1

Nei pazienti ipertesi e diabetici non è trascurabile, come già ricordato, la presenza alterazioni vascolari che aumentano l'incidenza di casi di ipertensione resistente e che la poli-terapia a cui sono soggetti aumenta il rischio di mancata aderenza al trattamento farmacologico.

La gestione dell'aumento acuto della PA nei pazienti diabetici ipertesi non dovrebbe esaurirsi con il trattamento farmacologico immediato, ma nell'individuazione delle cause, in particolare il mancato controllo della PA che può essere implementato consigliando la misurazione della PA domiciliare con apparecchi automatici validati in questa particolare categoria di pazienti.

pologia di manifestazione clinica di danno d'organo (1-3). In assenza di emergenze ipertensive, all'aumento acuto dei valori, l'approccio dovrebbe essere lo stesso applicato all'ipertensione non controllata, ossia i pazienti dovrebbero trattati intraprendendo o incrementando la terapia con farmaci antipertensivi per via orale (1-3). In alcune circostanze la ripetizione della misurazione della PA può dimostrare una riduzione progressiva dei valori pressori anche in assenza di terapia farmacologica (13,14). Tuttavia, spesso nei dipartimenti di emergenza non si ricorre a misure standardizzate o rivalutazioni seriate (8).

In questi pazienti è fondamentale programmare un adeguato follow-up clinico per ottenere il controllo della PA, piuttosto che ottenere un'immediata riduzione dei valori pressori (15). Nei pazienti ipertesi e diabetici non è trascurabile, come già ricordato, la presenza alterazioni vascolari che aumentano l'incidenza di casi di ipertensione resistente e che la poli-terapia a cui sono soggetti aumenta il rischio di mancata aderenza al trattamento farmacologico.

#### **Ruolo della misurazione della PA a domicilio**

Le linee guida europee dell'ipertensione arteriosa del 2018 hanno raccomandato un maggior utilizzo delle misurazioni della PA al di fuori dell'ambulatorio medico, in particolare l'auto-misurazione domiciliare della PA (1). Il motivo di tale raccomandazione è soprattutto quello di acquisire uno strumento ulteriore per valutare il controllo dei valori pressori. La PA domiciliare fornisce inoltre dati di PA più riproducibili e si correla meglio alla presenza di danno d'organo mediato dall'ipertensione della PA clinica, ossia quella misurata in ambulatorio medico (1). Una meta-analisi degli studi prospettici ha indicato che l'auto-misurazione domiciliare della PA ha un miglior effetto predittivo degli eventi cardiovascolari rispetto alla PA clinica (16). Inoltre, alcuni studi hanno dimostrato che l'auto-misurazione da parte del paziente risulta influire positivamente sull'aderenza alla terapia ed al controllo pressorio, specialmente se associata ad interventi di educazione, di *counselling* ed al tele-monitoraggio dei dati pressori (17). Tutti questi vantaggi sono di particolare rile-

vanza nel paziente diabetico per l'elevato rischio cardiovascolare e di il frequente riscontro di PA non controllata e resistente che può complicarsi con un aumento acuto della PA o un'emergenza ipertensiva. L'auto-misurazione della PA domiciliare dovrebbe essere valutata come media delle misurazioni ottenute con un apparecchio semiautomatico validato, per almeno 3 giorni, preferibilmente per 6-7 giorni consecutivi, prima di ogni visita ambulatoriale (1). Dovrebbero inoltre essere eseguite due misurazioni a distanza di 1-2 minuti, al mattino e alla sera, in posizione seduta da almeno 5 minuti. Ai pazienti dovrebbe essere segnalato che valori di PA ottenuti con l'auto-misurazione domiciliare risultano abitualmente più bassi rispetto a quelli rilevati in ambulatorio e la soglia da considerare è di 135/85 mmHg, equivalente a valori di 140/90 mmHg della PA quando misurata dal medico.

Infine, un elemento da tenere sempre in considerazione, è quello di utilizzare apparecchio elettronici validati (1). Uno studio recente (18) ha validato uno strumento secondo i criteri suggeriti dalle linee guida internazionali, sottoponendo a screening complessivamente 58 pazienti affetti da diabete mellito di tipo II non insulino-dipendenti, con il reclutamento di 33 partecipanti e l'esclusione di 25 soggetti per vari motivi clinici e di disegno dello studio. I 33 partecipanti rimanenti sono stati suddivisi in base al range di pressione arteriosa in 3 gruppi, ciascuno di 11 pazienti. Dei 33 pazienti, 14 erano di sesso maschile, 19 di sesso femminile e con età media di 61,11 anni. La circonferenza del braccio risultava complessivamente variabile da 24 a 36 cm e in 14 su 33 partecipanti la circonferenza del braccio era  $\geq 32$  cm. La misurazione è stata eseguita mediante un bracciale rigido universale (22-42 cm) con il dispositivo Omron M6 IT Comfort®. In base alla dimensione del braccio dei pazienti sono stati utilizzati polsini standard (22-32 cm) (in 19 pazienti) e grandi (32-42 cm) (in 14 pazienti) con lo sfigmomanometro al mercurio. Il valore medio di pressione arteriosa sistolica nei pazienti reclutati era di 143,8/86,4 mmHg. Una differenza di PA inferiore a

5 mmHg rispetto alle misurazioni con lo sfignometro a mercurio è risulta in 83 di 99 misurazioni della PA sistolica e 77 su 99 per la distolica (media -1.4/-2.1 mmHg. Inoltre 29 su 33 pazienti avevano un minimo di 3 delle 3 misurazioni con differenze inferiori a 5 mmHg per la PA diastolica e 26 su 33 pazinti per la Pa diastolica. Questi risultati rientrano ampiamente nei parametri per la validazione dispositivo Omron M6 IT Comfort® nei pazineti ipertesi con diabete mellito secondo lo standard delle linee guida internazionali. Sebbene sia stato ipotizzato che le misurazioni del diabete di tipo II comportassero una maggiore rigidità delle arterie, questo aspetto non è stato studiato, e misurare la rigidità arteriosa sarebbe stato certamente un valore aggiunto ai fini di verificare l'accuratezza dei misuratori di PA.

### Conclusioni

Le emergenze ipertensive e l'aumento acuto della PA in assenza di danno d'organo sono di frequente riscontro nei pazienti diabetici che afferiscono al Dipartimento di Emergenza. Il diabete mellito aumenta il rischio di eventi cardiovascolari che caratterizzano le emergenze ipertensive e a presenza di alterazioni strutturali del macro- (rigidità arteriosa) e del microcircolo determinano un'ipertensione resistente giustificano un'elevata reattività agli stimoli esterni con esagerato aumento pressorio.

La gestione dell'aumento acuto della PA nei pazienti diabetici ipertesi non dovrebbe esaurirsi con il trattamento farmacologico immediato, ma nell'individuazione delle cause, in particolare il mancato controllo della PA che può essere implementato consigliando la misurazione della PA domiciliare con apparecchi automatici validati in questa particolare categoria di pazienti.

### Bibliografia

- Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021-3104.
- van Den Born BH, Lip GYH, Brguljan-hitij J, Cremer A, Segura J, Morales E, et al. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019; 5: 37-46.
- Muiesan ML, Salvetti M, Amadoro V, di Somma S, Perlini S, Semplifici A, et al. Working Group on Hypertension, Prevention, Rehabilitation of the Italian Society of Cardiology, the Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa. An update on hypertensive emergencies and urgencies. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2015; 16: 372-382.
- Katz JN, Gore JM, Amin A, Anderson FA, Dasta JF, Ferguson JJ, et al. Practice patterns, outcomes, and end-organ dysfunction for patients with acute severe hypertension: The Studying the Treatment of Acute hyperTension (STAT) Registry. *Am. Heart J.* 2009; 158: 599-606.
- Patel KK, Young L, Howell EH, Hu B, Rutecki G, Thomas G, Rothberg MB. Characteristics and Outcomes of Patients Presenting With Hypertensive Urgency in the Office Setting. *JAMA Intern Med.* 2016; 176: 981-988.
- Shorr AF, Zilberberg MD, Sun X, Johannes RS, Gupta V, Tabak YP. Severe acute hypertension among inpatients admitted from the emergency department. *J Hosp Med.* 2012; 7: 203-210.
- Saguner AM, Dür S, Perrig M, Schiemann U, Stuck AE, Bürgi U, et al. Risk factors promoting hypertensive crises: evidence from a longitudinal study. *Am J Hypertens.* 2010; 23: 775-780.
- Salvetti M, Painsi A, Colonetti E, Tarozzi L, Bertacchini F, Aggiusti C, et al. Hypertensive emergencies and urgencies: a single-centre experience in Northern Italy 2008-2015. *J Hypertens.* 2020; 38: 52-58.
- Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, Cavallo-Perin P. Hypertensive urgencies and emergencies. Prevalence and clinical presentation. *Hypertension.* 1996; 27: 144-147.
- Pinna G, Pascale C, Fornengo P, Arras S, Piras C, Panzarasa P, et al. Hospital admissions for hypertensive crisis in the emergency departments: a large multicenter Italian study. *PLoS One* 2014; 9:1-6.
- Overgaaun N, Alsmå J, Brink A, Hameli E, Bahmany S, Peeters LEJ, et al. Drug nonadherence is a common but often overlooked cause of hypertensive urgency and emergency at the emergency department. *J Hypertens* 2019; 37: 1048-1057.
- Bruno RM, Reesink KD, Ghiadoni L. Advances in the non-invasive assessment of vascular dysfunction in metabolic syndrome and diabetes: Focus on endothelium, carotid mechanics and renal vessels. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017; 27: 121-128.
- Grassi D, O'Flaherty M, Pellizzari M, Bendersky M, Rodriguez P, Turri D, et al. Hypertensive urgencies in the emergency department: evaluating blood pressure response to rest and to antihypertensive drugs with different profiles. *J Clin Hypertens* 2008; 10: 662-667.
- Park SK, Kim WJ, Lee D-Y, Lee SY, Park HS, Kim HW, et al. Comparing the clinical efficacy of resting and antihypertensive medication in patients of hypertensive urgency: a randomized, control trial. *J Hypertens* 2017; 35: 1474-1480.
- Jacobs Z. Reducing unnecessary treatment of asymptomatic elevated blood pressure with intravenous medications on the general internal medicine wards: a quality improvement initiative. *J Hosp Med* 2019; 14:144.
- Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens.* 2012; 30: 449-456.
- McManus RJ, Mant J, Haque MS, Bray EP, Bryan S, Greenfield SM, et al. Effect of self-monitoring and medication self-titration on systolic blood pressure in hypertensive patients at high risk of cardiovascular disease: the TASMIN-SR randomized clinical trial. *JAMA.* 2014; 312: 799-808.
- Chahine MN, Topouchian J, Zelveian P, Hakobyan Z, Melkonyan A, Azaki A, et al. Validation of BP devices Qardio-Arm® in the general population and Omron M6 Comfort® in type II diabetic patients according to the European Society of Hypertension International Protocol (ESH-IP). *Med Devices (Auckl).* 2017; 11: 11-20.

# EMPRISE, quando la RWE supporta gli RCTs

Gian Paolo Fadini

Professore Associato di Endocrinologia, Università degli Studi di Padova, Dipartimento di Medicina U.O.C. Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliera di Padova

Lo studio osservazionale di *real world evidence* EMPRISE è stato disegnato per verificare l'associazione tra terapia con empagliflozin e protezione dallo scompenso cardiaco in una popolazione di pazienti con diabete tipo 2 seguiti nella normale pratica clinica ed a basso rischio cardiovascolare.

## Riassunto

La riduzione del rischio cardiovascolare è un obiettivo primario della terapia farmacologica del diabete tipo 2. Due classi di farmaci ipoglicemizzanti posseggono una dimostrata capacità di ridurre il tasso di eventi cardiovascolari in pazienti affetti da diabete tipo 2: gli inibitori di SGLT-2 e gli agonisti recettoriali di GLP-1. Nello studio EMPA-REG Outcome, condotto su 7 mila pazienti con diabete tipo 2 e malattia cardiovascolare accertata, la terapia con empagliflozin, rispetto al placebo, ha ridotto il rischio di eventi cardiovascolari, morte cardiovascolare e morte per tutte le cause. Si osservava inoltre una marcata riduzione del rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco.

Questo risultato è stato confermato in altri trial randomizzati controllati (RCT) con altri inibitori di SGLT-2, ma la trasferibilità dei risultati degli RCT alla pratica clinica non è sempre immediata. Diventa quindi sempre più importante l'analisi delle casistiche cliniche derivate dal mondo reale (*real world evidence*, RWE). Lo studio osservazionale EMPRISE è stato disegnato per verificare l'associazione tra terapia con empagliflozin e protezione dallo scompenso cardiaco in una popolazione di pazienti con diabete tipo 2 seguiti nella normale pratica clinica ed a basso rischio cardiovascolare.

Questo studio RWE ha utilizzato 3 database elettronici americani ed ha confrontato retrospettivamente pazienti diabetici che avevano iniziato una terapia con empagliflozin o con sitagliptin (25 mila per gruppo). I

due gruppi sono stati resi confrontabili per quasi 150 variabili cliniche registrate al momento dell'inizio della terapia e la prevalenza di malattia cardiovascolare al basale era di circa il 25%.

Nei 5.6 mesi dopo l'inizio della terapia, il tasso di scompenso cardiaco era significativamente inferiore di circa il 50% nei pazienti trattati con empagliflozin rispetto a quelli trattati con sitagliptin. Il risultato rimaneva invariato anche modificando la definizione dell'outcome ed era ed ampiamente significativo sia nei pazienti con sia in quelli senza malattia cardiovascolare o storia di scompenso cardiaco al basale. In conclusione, lo studio EMPRISE conferma la trasferibilità dei risultati di EMPA-REG alla pratica clinica e ne estende la validità ad una popolazione a più basso rischio cardiovascolare.

## Introduzione

Una delle più importanti rivoluzioni degli ultimi 10 anni nell'ambito della diabetologia è stata la dimostrazione di come e quando la terapia del diabete tipo 2 possa ridurre gli eventi cardiovascolari. Gli studi di outcome cardiovascolare (*cardiovascular outcome trials*, CVOTs) forniscono una visione sempre più completa di quali, tra le nuove terapie ipoglicemizzanti, siano sicure e/o efficaci nei confronti del rischio cardiovascolare associato al diabete (1). Ad oggi, due classi di farmaci ipoglicemizzanti hanno dimostrato un effetto di protezione cardiovascolare in pazienti affetti da diabete tipo 2, soprattutto in presenza di

Con RWE (real-world evidence) si intende l'insieme di evidenze cliniche derivanti dall'analisi di dati raccolti nel corso della normale pratica clinica (real-world data), per lo più contenuti nelle cartelle cliniche informatizzate e nei database amministrativi.

malattia cardiovascolare accertata (cosiddetta "prevenzione secondaria"): gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 a livello renale (SGLT2i) e gli agonisti recettoriali di GLP-1.

Questo articolo ha lo scopo di contestualizzare le evidenze disponibili circa la protezione cardiovascolare esercitata da uno degli SGLT2i a disposizione in commercio in Italia, empagliflozin, discutendo in particolare la complementarità dei dati derivanti dai CVOTs con quelli derivanti dalle analisi di casistiche cliniche.

#### Lo studio EMPA-REG

EMPA-REG Outcome Trial è stato un trial randomizzato e controllato (randomized controlled trial, RCT) in cui 7020 pazienti con diabete tipo 2 e storia di malattia cardiovascolare sono stati randomizzati a ricevere empagliflozin (10 o 25 mg; n=4687) o placebo (n=2833) (2). Durante un'osservazione media di 3.1 anni, l'endpoint primario (major adverse cardiovascular events MACE, combinato di morte cardiovascolare, infarto o

ictus non fatali) è occorso in una percentuale significativamente inferiore di pazienti nel gruppo empagliflozin (10.5%) rispetto al gruppo placebo (12.1%). La riduzione del rischio relativo di MACE è stata pari al 26%. All'interno dell'endpoint combinato, non è stato osservato un effetto significativo di empagliflozin sul rischio di infarto miocardico o ictus, ma è stata osservata una riduzione significativa del 38% del tasso di morte per cause cardiovascolari. In aggiunta, la terapia con empagliflozin riduceva il tasso di mortalità per tutte le cause del 32%. Particolarmente rilevante, ed inattesa, è stata la riduzione del rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco (hospitalization for heart failure, HHF) del 35%.

#### Gli altri CVOTs con SGLT2i

Dopo la pubblicazione dello studio EMPA-REG nel 2015, si sono resi disponibili i risultati dei CVOTs che hanno valutato la capacità di dapagliflozin e canagliflozin di ridurre il rischio di MACE ed HHF. Negli studi CANVAS, circa 10 mila pazienti diabeti tipo 2, due terzi dei quali con pregressa malattia cardiovascolare, sono stati randomizzati a canagliflozin o placebo. Durante un follow-up medio di 3.6 anni, il rischio relativo di MACE risultava significativamente ridotto del 14% nel gruppo canagliflozin, rispetto al gruppo placebo. Nessuno dei componenti del MACE, presi singolarmente, veniva influenzato in maniera significativa dalla terapia con canagliflozin, che tuttavia determinava una riduzione del rischio di HHF del 33% (3). Nello studio DECLARE, circa 17 mila pazienti diabetici tipo 2, due terzi dei quali senza pregressa malattia cardiovascolare, sono stati randomizzati a ricevere dapagliflozin o placebo. Durante un follow-up medio di 4.2 anni, il tasso di MACE non è risultato significativamente diverso tra i due gruppi, ma la terapia con dapagliflozin ha ridotto significativamente il rischio di HHF del 27% (4). Pertanto, emerge come il risultato più coerentemente ottenuto nei CVOTs con SGLT2i, ed in generale il più significativo, sia la riduzione del rischio di HHF (Fig. 1).

#### La real-world evidence

Gli RCT rappresentano la maggiore fonte di evidenze per guidare la pratica clinica. Infatti, soprattutto quando ben condotti, gli RCT possono fornire informazioni in grado di modificare direttamente il nostro modo di trattare i pazienti. Ciononostante, è possibile che i risultati degli RCT non siano sempre facilmente trasferibili

**Riduzione del rischio di HHF nei CVOT con SGLT2i. CVD, malattia cardiovascolare. In tutti i CVOT, gli SGLT2i sono stati confrontati con placebo**

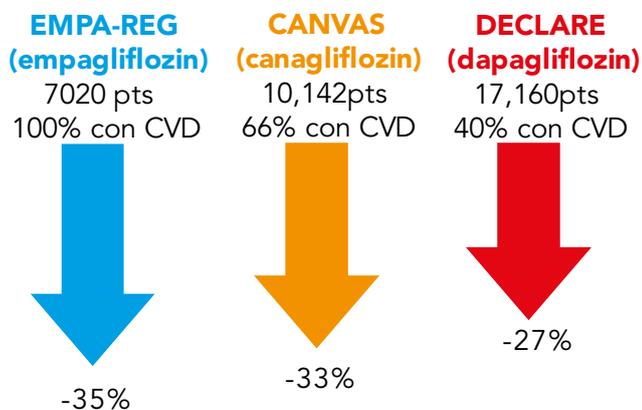


Figura 1

### Differenze tra trial randomizzati controllati (RCT) e evidenza dal mondo reale (RWE)

Caratteristica	RCT	RWE
Obiettivo	Efficacia	Effetto
Quesito scientifico	Può un farmaco esercitare un effetto in un contesto sperimentale?	Quale effetto si osserva con un farmaco in un contesto clinico?
Disegno	Sperimentale	Osservazionale
Trattamento	Fisso e predeterminato	Variabile in tempi e dosaggi
Popolazione	Selezionata e omogenea	Ampia e differenziata
Comparatore	Placebo	Altri farmaci
Follow-up	Prespecificato ed ad intervalli brevi e regolari	Variabile per durata, intervalli e regolarità
Valutazione degli esiti	Aggiudicazione prospettiva	Aggiudicazione retrospettiva e Definizione secondo pratica clinica.

Tabella 1

alla pratica clinica. Gli RCT nascono come esperimenti, condotti in condizioni ideali, per verificare l'ipotesi che un farmaco o una strategia terapeutica sia in grado di esercitare un determinato effetto. La Tabella 1 illustra alcune delle più importanti differenze tra il contesto in cui sono svolti gli RCTs ed un tipico contesto clinico routinario. Le differenze riguardano il setting assistenziale, le caratteristiche cliniche dei pazienti, le modalità di selezione e di follow-up, e le modalità di accertamento degli esiti. Considerando i CVOTs su SGLT2i, è importante notare come le caratteristiche cliniche dei pazienti arruolati nello studio EMPA-REG siano in media piuttosto diverse rispetto alle caratteristiche dei pazienti che nella pratica clinica routinaria hanno ricevuto o potranno ricevere una terapia con SGLT2i. In particolare, tutti i pazienti inclusi nello studio EM-

PA-REG presentavano malattia cardiovascolare al basale, mentre la prevalenza di malattia cardiovascolare nei pazienti affetti da diabete tipo 2 seguiti ambulatorialmente in Italia è di circa il 30% (5). Anche nello studio CANVAS, la percentuale di pazienti con malattia cardiovascolare, pur inferiore rispetto ad EMPA-REG, rimaneva molto elevata. Inoltre, in tutti i CVOT susposti, gli SGLT2i sono stati confrontati con il placebo, cosa che non permette di derivare delle informazioni immediatamente applicabili alla pratica clinica, in cui è necessario scegliere tra diverse classi di farmaci ipoglicemizzanti. Queste importanti differenze fanno sì che l'applicabilità clinica dei risultati degli RCT debba essere valutata in maniera critica e, se possibile, confermata dall'analisi di ampie casistiche di pazienti trattati in realtà cliniche routinarie, al di fuori degli RCT. Con RWE (real-world evidence) si intende proprio l'insieme di evidenze cliniche derivanti dall'analisi di dati raccolti nel corso della normale pratica clinica (real-world data), per lo più contenuti nelle cartelle cliniche informatizzate e nei database amministrativi.

Le analisi comparative dell'effetto dei farmaci, ottenute dalla RWE, possono essere utili per complementare le informazioni che derivano dagli RCT fornendo, ad esempio, informazioni rilevanti su popolazioni di pazienti tipicamente non incluse negli RCT, come quelle composte da pazienti anziani o a basso rischio cardiovascolare. In sintesi, gli studi RWE hanno lo scopo di confermare la validità clinica degli RCT e ed estenderne l'applicabilità nel più ampio contesto della pratica clinica routinaria.

Nello studio EMPRISE i dati sono stati ottenuti retrospettivamente dalle cartelle cliniche contenute in tre database americani.

Lo studio aveva come obiettivo il confronto del tasso HHF in pazienti che avevano ricevuto almeno un anno di terapia con empagliflozin o sitagliptin, un farmaco con effetto neutro rispetto al rischio di HHF. L'endpoint HHF è stato definito come un ricovero ospedaliero in cui lo scompenso cardiaco compariva come diagnosi di dimissione principale (HHF specifico) o in qualsiasi posizione (HHF ampio).

**Caratteristiche cliniche dei pazienti dello studio EMPRISE rispetto ad EMPA-REG. CVD, malattia cardiovascolare. HHF, scompenso cardiaco**

Caratteristica	EMPRISE*	EMPA-REG
Età, anni	59.1	63.1
Sesso maschile	53.6%	71.2%
Storia di CVD	24.9%	100%
Storia di HHF	5.1%	9.9%
Iperensione	76.1%	94.9%
HbA1c	8.5%	8.1%
Malattia renale cronica	7.1%	25.9%

Tabella 2

**Lo studio EMPRISE**

Per confermare nella pratica clinica la capacità di empagliflozin di ridurre il rischio di HHF, come osservato nell'EMPA-REG, è stato disegnato lo studio EMPRISE (Empagliflozin Comparative Effectiveness and Safety). Lo studio EMPRISE si configura come un tipico studio di RWE (6): i dati sono stati ottenuti retrospettivamente dalle cartelle cliniche contenute in tre database americani. Lo studio aveva come obiettivo il confronto del tasso HHF in pazienti che, nella pratica clinica, avevano ricevuto per almeno 1 anno una terapia con empagliflozin o sitagliptin, un farmaco con effetto neutro rispetto al rischio di HHF (7). L'endpoint HHF è stato definito come un ricovero ospedaliero in cui lo scompenso cardiaco compariva come diagnosi di dimissione principale (HHF specifico) o in qualsiasi posizione (HHF ampio). Sono stati identificati nei 3 database 201,839 pazienti trattati con sitagliptin e 18,880 pazienti trattati con empagliflozin. Dal momento che la scelta del farmaco non è stata randomizzata come avviene negli RCT, ma lasciata alla decisione del medico, è ragionevole attendersi che le caratteristiche cliniche dei pazienti trattati con empagliflozin fossero in media diverse rispetto a quelle dei pazienti trattati con sitagliptin. Infatti, come atteso sulla base della scheda tecnica e dei risultati dei trials clinici, i pazienti trattati con sitagliptin erano più anziani e più frequentemente affetti da insufficienza renale rispetto ai pazienti trattati con empagliflozin. In questa situazione, un confronto diretto dei tassi di

HHF sarebbe stato confuso dalle diverse caratteristiche cliniche dei due gruppi.

Per affrontare questo bias, i ricercatori hanno usato la metodica del propensity score matching (PSM). Il PSM ha consentito di selezionare due gruppi di pazienti (n=16,443 ognuno) che fossero praticamente identici per tutte le caratteristiche cliniche misurate al basale (età, sesso, comorbidità, stato di fragilità, controllo glicemico, profilo lipidico, complicanze del diabete, terapie farmacologiche). La popolazione risultante è riassunta in Tabella 2 e messa a confronto con la popolazione dello studio EMPA-REG. È opportuno in particolare notare che la prevalenza di pazienti con malattia cardiovascolare al basale era molto più bassa nello studio EMPRISE (25%) rispetto all'EMPA-REG (100%). Durante un'osservazione media di soli 5.3 mesi dopo l'inizio della terapia, il tasso di HHF era significativamente inferiore nei pazienti che avevano ricevuto empagliflozin rispetto a coloro che avevano ricevuto sitagliptin (HHF specifico -50%; HHF ampio -49%). La terapia con empagliflozin si associava ad un più basso tasso di HHF rispetto a sitagliptin sia nei pazienti con che nei pazienti senza storia di malattia cardiovascolare o di precedente scompenso cardiaco e indipendentemente dal sesso e dal dosaggio di empagliflozin. Infine, i risultati sono stati confermati in una serie di analisi di sensibilità, che hanno confermato il più basso tasso di HHF associato all'uso di empagliflozin.

**Altri dati RWE su SGLT2i e rischio cardiovascolare**

Lo studio EMPRISE è stato preceduto da altri tre studi RWE che hanno valutato dapagliflozin (CVD-Real 1 e 2) e canagliflozin (EASEL). Come illustrato in Fig. 2, tutti gli

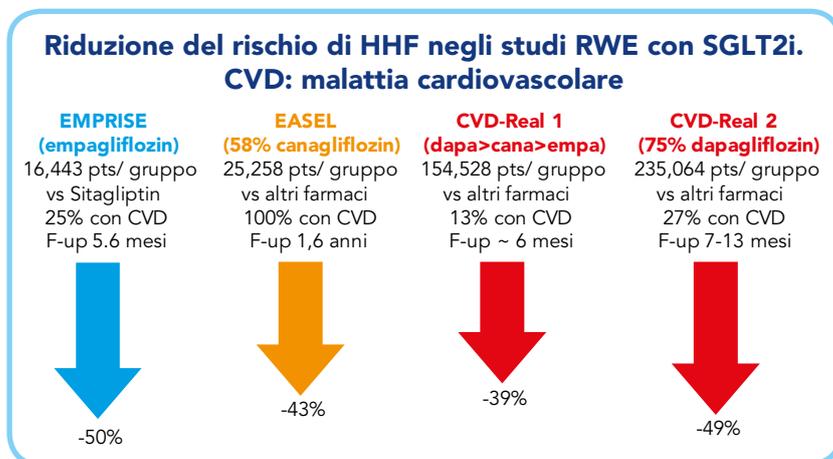


Figura 2

studi RWE finora condotti sono concordi nell'osservare un tasso di HHF significativamente inferiore nei pazienti trattati con SGLT2i rispetto al gruppo di controllo (8).

### Conclusioni

Lo scompenso cardiaco rappresenta una delle più temibili manifestazioni della malattia cardiovascolare nel diabete tipo 2. Lo scompenso cardiaco può essere una malattia maligna: infatti la mortalità dopo HHF può essere peggiore di quella di molti tipi di cancro (9). Pertanto, avere a disposizione farmaci in grado di prevenire l'HHF rappresenta un grandissima opportunità nella gestione del diabete tipo 2.

Lo studio EMPRISE si aggiunge alla già ampia mole di dati a supporto del ruolo degli SGLT2i quali farmaci anti-scompenso cardiaco. In particolare EMPRISE conferma la trasferibilità dei risultati di EMPA-REG alla pratica clinica e ne estende la validità ad una popolazione a più basso rischio cardiovascolare. Lo studio EMPRISE fa parte della seconda generazione di RWE farmacologici in ambito diabetologico e trae vantaggio dalle lezioni apprese nell'arco degli anni (10). È importante sottolineare che gli studi RWE non possono fornire evidenze di livello simile a quello degli RCT, perché è sempre possibile che fattori confondenti non controllati (perché non misurati o non misurabili) giustifichino le

### Approccio di minimizzazione del bias nello studio EMPRISE

#### Minimizzazione dei fattori confondenti

Propensity score matching (PSM)	Appaiamento 1:1 tra i pazienti che avevano iniziato empagliflozin o sitagliptin, sulla base di 140 variabili al basale, incluse molte caratteristiche cliniche e demografiche ed i principali fattori di rischio
Scelta appropriata del comparatore	Sitagliptin è un farmaco considerato di seconda linea come empagliflozin e, nello studio TECOS, sitagliptin ha dimostrato un effetto neutro sul rischio di scompenso cardiaco
Nessuna sovrapposizione tra i gruppi	Sono stati esclusi da ciascun gruppo i pazienti che, nell'arco della loro storia, hanno assunto un farmaco della classe appartenente all'altro gruppo
Arruolamento sequenziale	Il PSM è stato ripetuto per garantire sempre un bilanciamento tra i gruppi a confronto
Approccio "in trattamento"	L'analisi minimizza il rischio di considerare outcome non correlati all'esposizione alla terapia

#### Valutazione del bilanciamento tra le coorti

Analisi dei dati di laboratorio	Un range di dati di laboratorio (glicata, lipidi, creatinina) è stato utilizzato per valutare la bontà del bilanciamento tra i gruppi.
Aggiudicazione prospettiva	Aggiudicazione retrospettiva e Definizione secondo pratica clinica.

#### Analisi di sensibilità Per ogni sottoanalisi il risultato per l'outcome primario è stato confermato

PSM allargato	Sono state aggiunte altre 100 variabili nel processo di appaiamento
Comparatore alternativo	Sitagliptin è stato sostituito con l'intera classe di DPP-4 inibitori
Sottogruppi	- Con o senza malattia cardiovascolare al basale - Con o senza storia di scompenso cardiaco al basale - Per sesso - Per dose di empagliflozin
Definizione alternativa di HHF	HHF ampio (scompenso cardiaco in qualsiasi posizione tra le diagnosi alla dimissione)
Outcome di controllo	Come controllo è stato preso un outcome con un risultato atteso nullo (la vaccinazione influenzale)

Mod. da Scherthaner et al. *Cardiovasc Diabetol* 2019

Tabella 3

Lo studio EMPRISE conferma la trasferibilità dei risultati di EMPA-REG alla pratica clinica e ne estende la validità ad una popolazione a più basso rischio cardiovascolare.

Lo studio EMPRISE fa parte della seconda generazione di RWE farmacologici in ambito diabetologico e trae vantaggio dalle lezioni apprese nell'arco degli anni.

differenze osservate. I punti di forza di EMPRISE consistono proprio nelle metodologie utilizzate per ridurre al minimo i bias intrinseci degli studi RWE (Tab. 3). Infine, lo studio EMPRISE costituisce un "work in progress": i dati sinora presentati rappresentano soltanto la prima puntata di una serie di analisi che saranno effettuate su numeri di pazienti sempre più ampi e con maggiore durata di osservazione (10).

#### Bibliografia

- McGuire DK, Marx N, Johansen OE, Inzucchi SE, Rosenstock J, George JT: FDA guidance on antihyperglycemic therapies for type 2 diabetes: One decade later. *Diabetes Obes Metab* 21:1073-1078, 2019.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373:2117-2128, 2015.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR: Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 377:644-657, 2017.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS: Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 380:347-357, 2019.
- Fadini GP, Zatti G, Baldi I, Bottigliengo D, Consoli A, Giaccari A, Sesti G, Avogaro A: Use and effectiveness of dapagliflozin in routine clinical practice: An Italian multicentre retrospective study. *Diabetes Obes Metab* 20:1781-1786, 2018.
- Patrono E, Pawar A, Franklin JM, Najafzadeh M, Deruaz-Luyet A, Brodovicz KG, Sambevski S, Bessette LG, Santiago Ortiz AJ, Kulldorff M, Schneeweiss S: Empagliflozin and the Risk of Heart Failure Hospitalization in Routine Clinical Care. *Circulation* 139:2822-2830, 2019.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR: Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373:232-242, 2015.
- Raschi E, Poluzzi E, Fadini GP, Marchesini G, De Ponti F: Observational research on sodium glucose co-transporter-2 inhibitors: A real breakthrough? *Diabetes Obes Metab* 20:2711-2723, 2018.
- Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, Coutts A, Wilde K, Burton C, Kadam UT, Kwok CS, Clark AB, Murchie P, Buchan I, Hannaford PC, Myint PK: Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur J Heart Fail* 19:1095-1104, 2017.
- Scherntaner G, Karasik A, Abraitiene A, Ametov AS, Gaal Z, Gumprecht J, Janez A, Kaser S, Lalic K, Mankovsky BN, Moshkovich E, Past M, Prazny M, Radulian G, Smircic Duvnjak L, Tkac I, Trusinskis K: Evidence from routine clinical practice: EMPRISE provides a new perspective on CVOTs. *Cardiovasc Diabetol* 18:115, 2019.

# Gliflozine: Beyond glycemia

Stefania Paolillo, Maria Cristina Vozella, Gaetano Diana, Pasquale Perrone Filardi  
 Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli studi di Napoli Federico II

Le gliflozine sono farmaci che agiscono inibendo il cotrasportatore sodio-glucosio SGLT-2, riducendo la soglia plasmatica renale per il glucosio e inducendo glicosuria con conseguente effetto di riduzione della glicemia. Negli ultimi anni, le gliflozine, sono state sottoposte a studi di safety cardiovascolare ed hanno inaspettatamente dimostrato significativi effetti di protezione cardiaca con particolare riguardo agli eventi legati all'insufficienza cardiaca. Tale effetto di classe è stato osservato sia nel paziente diabetico sia nel paziente affetto da insufficienza cardiaca indipendentemente dalla presenza di diabete mellito al basale. L'aspetto interessante degli effetti di protezione CV delle gliflozine è la separazione precoce delle curve di sopravvivenza tra farmaco e placebo, con un beneficio del farmaco già poche settimane/mesi dopo l'inizio della terapia, ad indicare un effetto emodinamico e/o neuro-ormonale precoce che impatta significativamente sulla protezione CV. A tale riguardo, non sono ancora noti e sono in corso di studio i potenziali meccanismi fisiopatologici alla base della protezione cardiovascolare delle gliflozine.

## Introduzione

Le gliflozine sono farmaci che agiscono inibendo il cotrasportatore sodio-glucosio SGLT-2, localizzato nella parte prossimale del tubulo contorto, responsabile per circa il 90% del riassorbimento del glucosio. Pertanto, agiscono riducendo la soglia plasmatica renale per il glucosio e inducendo glicosuria con conseguente effetto di riduzione della glicemia (1).

Oltre a migliorare il compenso glicemico, riducono il peso corporeo e la pressione arteriosa con basso rischio di ipoglicemia. Negli ultimi anni, le gliflozine, come tutti i nuovi antidiabetici, sono state sottoposte a studi di safety cardiovascolare (CV) come indicato nel 2008 dalla Food and Drug Administration, ed hanno inaspettatamente dimostrato significativi effetti di protezione CV con particolare riguardo agli eventi legati all'insufficienza cardiaca.

Tale effetto di classe è stato osservato sia nel paziente diabetico, sia, al momento solo per dapagliflozin, nel paziente affetto da insufficienza cardiaca indipendentemente dalla presenza di diabete mellito. La florzina è stato il primo inibitore SGLT scoperto (2), agisce a livello renale aumentando l'escrezione di glucosio, ma non è adatta per l'uso clinico a causa della scarsa biodisponibilità orale e degli eventi avversi gastrointestinali. La scarsa biodisponibilità della florzina ha portato allo sviluppo di un derivato T1095A dotato di maggiore stabilità, ma ancora scarsamente selettivo per SGLT-2 la cui sperimentazione è stata interrotta dopo studi di fase 2. Successivamente sono stati sviluppati SGLT-2 inibitori dotati di selettività sempre maggiore e che hanno completato tutte le fasi di sperimentazione e sono stati approvati dalle autorità regolatorie. Gli SGLT-2 inibitori vengono somministrati per

Nello studio EMPA-REG Outcome empagliflozin ha dimostrato di ridurre significativamente un outcome composto di morte CV, infarto miocardico non fatale o stroke non fatale nei pazienti con nota malattia CV, o storia di infarto del miocardio, angina instabile o nota malattia coronarica significativa, storia di stroke o arteriopatia obliterante degli arti inferiori.

via orale. Presentano una biodisponibilità del 65-75% e il metabolismo avviene principalmente mediante glucuronidazione. Il metabolismo attraverso il citocromo P450 (CYP) è minimo, riducendo il rischio di interazioni farmacologiche. Al momento tre gliflozine sono approvate per uso clinico, ovvero empagliflozin, dapagliflozin e canagliflozin, con prossimo arrivo sul mercato di ertugliflozin.

Di seguito la trattazione dei risultati benefici sul rischio di eventi CV delle gliflozine attualmente disponibili, con particolare focus sulle diverse tipologie di pazienti inclusi nei trials clinici e sugli studi in corso ed in procinto di fornire nuovi risultati a riguardo.

### **Effetto delle gliflozine sulla protezione cardiovascolare in pazienti diabetici**

Il primo studio pubblicato, Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (EMPA-REG Outcome) (3) ha arruolato 7020 pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 ad alto rischio CV trattati con empagliflozin 10 o 25 mg o placebo per un tempo mediano di terapia di 2.6 anni ed un tempo mediano di osservazione di 3.1 anni. In particolare, sono stati inclusi nello studio solo pazienti con nota malattia cardiovascolare, ovvero con storia di infarto del miocardio, angina instabile o nota malattia coronarica significativa, storia di stroke o arteriopatia obliterante degli arti inferiori. L'outcome primario dello studio era rappresentato dall'occorrenza di MACE, ovvero un composto di morte CV, infarto miocardico non fatale o stroke non fatale. Empagliflozin ha dimostrato di ridurre significativamente l'outcome primario dello studio vs. placebo (10.5% vs. 12.1%) con una riduzione del rischio relativo pari al 14% (HR 0.86; 95% CI 0.74-0.99;  $p < 0.001$  per non-inferiorità e  $p = 0.04$  per superiorità). Inoltre, i pazienti trattati con empagliflozin hanno mostrato, in confronto al gruppo in placebo, tassi significativamente inferiori di mortalità CV (3.7 vs. 5.9%, rispettivamente;

38% di riduzione del rischio relativo), ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca (2.7 vs. 4.1% rispettivamente; HR 0.65, 95% CI 0.50-0.85; 35% di riduzione del rischio relativo, Figura 1A), e mortalità per tutte le cause (5.7 vs. 8.3%, 32% di riduzione del rischio relativo), in assenza di significative differenze tra i due gruppi riguardo ad infarto miocardico e stroke. Nessuna differenza tra i due gruppi è stata osservata in termini di occorrenza di eventi avversi seri o peggioramento della funzione renale, mentre con empagliflozin è stata osservata una più elevata frequenza di infezioni genitali verosimilmente legate alla glicosuria indotta dal farmaco. Una interessante sotto-analisi del trial EMPA-REG Outcome (4) ha analizzato gli outcome legati all'insufficienza cardiaca in diversi sottogruppi di pazienti inclusi i soggetti con insufficienza cardiaca al basale ( $n=706$ , 10.1%). Similmente ai risultati del trial, anche nei pazienti con insufficienza cardiaca al basale sono stati osservati tassi significativamente più bassi di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco o mortalità CV nel gruppo empagliflozin vs. placebo (5.7% vs. 8.5%, rispettivamente, HR 0.66;  $p < 0.0001$ ) insieme ad una significativa riduzione dell'outcome combinato di ospedalizzazioni e morte legata all'insufficienza cardiaca (2.8% vs. 4.5% del gruppo placebo, HR 0.61;  $p < 0.001$ ).

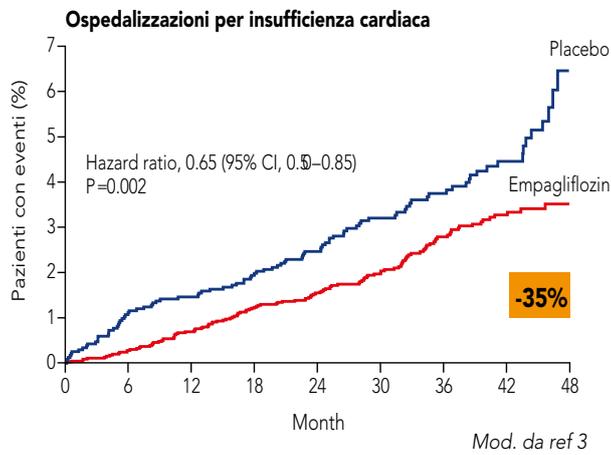
Nell'analisi per sottogruppi, tale dato è risultato indipendente dalla presenza di insufficienza cardiaca al basale per tutti gli outcome analizzati, escludendo che i risultati del trial in merito agli outcome di insufficienza cardiaca siano stati trainati dai soggetti già affetti dalla patologia al momento dell'arruolamento.

Il secondo studio pubblicato sulla safety CV degli inibitori SGLT-2 è stato il CANagliflozin cardiovascular Assessment Study (CANVAS) (5) che ha confrontato canagliflozin 300 mg vs. placebo. Il programma CANVAS è stato costituito da due studi: CANVAS e CANVAS-R, quest'ul-

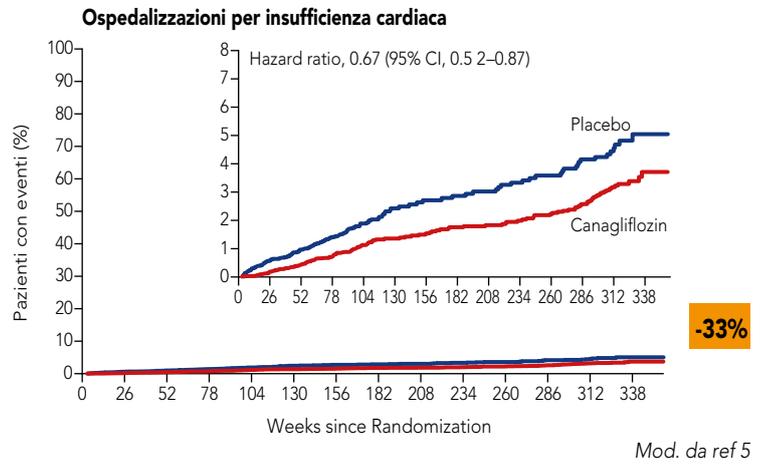
Una interessante sotto-analisi del trial EMPA-REG Outcome ha evidenziato che nei pazienti con insufficienza cardiaca in trattamento con empagliflozin sono stati osservati tassi significativamente più bassi di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco o mortalità CV, insieme ad una significativa riduzione dell'outcome combinato di ospedalizzazioni e morte legata all'insufficienza cardiaca.

## Effetto degli inibitori SGLT-e sulle ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca

### A - EMPA-REG outcome



### B - CANVAS



### C - DECLARE-TIMI 58

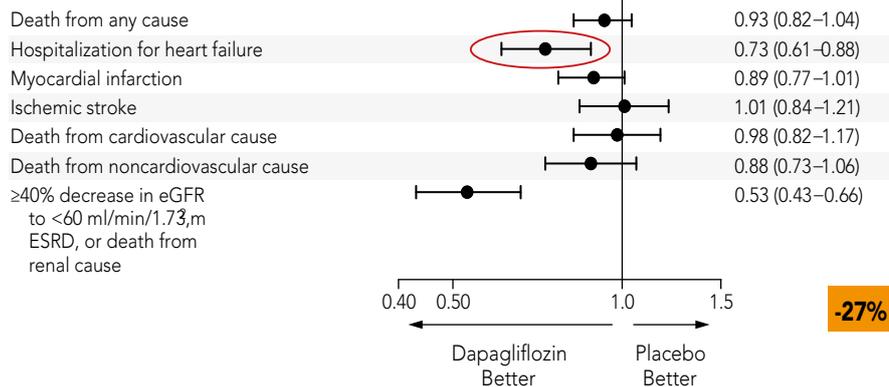


Figura 1

timo inizialmente disegnato per concentrarsi anche su endpoint renali. In totale, sono stati arruolati 10.142 pazienti (4330 in CANVAS e 5812 in CANVAS-R), seguiti per tempo di osservazione mediano di 3.6 anni. A differenza dell'EMPA-REG Outcome (3), non tutti i pazienti avevano storia di malattia CV al basale, ma 2/3 della popolazione arruolata (65.6%). L'endpoint primario era un composto di morte da cause CV, infarto miocardico e ictus cerebrali non fatali (MACE) e si è verificato in una proporzione di soggetti inferiore nel gruppo trattato con canagliflozin rispetto al placebo (26.9 vs. 31.5 partecipanti per 1000 pazienti-anno; HR 0.86; 95% CI 0.75-0.97;  $p < 0.001$  per non inferiorità;  $p = 0.02$  per superiorità). Nessuno dei singoli componenti dei MACE ha però raggiunto la significatività statistica.

L'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca è stata tuttavia significativamente ridotta (HR 0.67, 95% CO 0.52-0.87, Figura 1B) con una riduzione del rischio relativo del 33%. I risultati CV sono stati peraltro coerenti in una serie di sottogruppi prespecificati con un'eccezione: quelli che già assumevano diuretici sembravano beneficiare di un grado maggiore di quelli senza ( $p < 0.001$  per interazione). Inoltre, canagliflozin ha mostrato vantaggi in termini di progressione della albuminuria (HR 0.73; 95% CI 0.67-0.79) e sull'endpoint composto renale (riduzione di almeno il 40% del filtrato glomerulare o necessità di dialisi o morte per cause renali: HR 0.60; 95% CI 0.47-0.77). Gli eventi avversi verificatisi non differivano da quelli già in precedenza riportati per canagliflozin, eccetto che per un eccesso di rischio di amputazioni (6.3 vs. 3.4 parte-

Una sotto-analisi del trial CANVAS, focalizzata sugli outcome legati all'insufficienza cardiaca in diversi sottogruppi di pazienti inclusi i soggetti con insufficienza cardiaca al basale, ha evidenziato che il beneficio dell'endpoint di mortalità CV e ospedalizzazioni per scompenso cardiaco è risultato significativamente maggiore, anche se borderline, nei pazienti con insufficienza cardiaca al basale.

cipanti per 1000 pazienti-anno; HR 1.97; 95% CI 1.41-2.75); tali amputazioni sono state soprattutto a livello delle dita del piede o dei metatarsi. Una recente analisi (6) su quest'ultimo aspetto ha sottolineato come le amputazioni siano occorse in pazienti che già presentavano fattori di rischio per amputazione, quali precedente storia di amputazione, malattia vascolare periferica e neuropatia, in assenza di uno specifico meccanismo eziologico o dell'identificazione di un sottogruppo a rischio se trattato con canagliflozin. Pertanto, secondo anche quanto raccomandato dall'FDA, il farmaco andrebbe evitato in tali pazienti a rischio.

Come accaduto per empagliflozin, anche per lo studio CANVAS è stata effettuata una sotto-analisi del trial principale per analizzare gli outcome legati all'insufficienza cardiaca in diversi sottogruppi di pazienti inclusi i soggetti con insufficienza cardiaca al basale (14.4%) (7). Il beneficio dell'endpoint di mortalità CV e ospedalizzazioni per scompenso cardiaco è risultato significativamente maggiore, anche se borderline, nei pazienti con insufficienza cardiaca al basale (HR 0.61; 95% CI 0.46-0.80; p per interaction 0.021), risultato trainato da una significativa riduzione delle ospedalizzazioni.

In ultimo, nel gennaio 2019 sono stati pubblicati i risultati del Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI58) (8) in cui dapagliflozin è stato confrontato con placebo su un endpoint primario di safety costituito dai MACE (morte CV, infarto o stroke non fatali). Endpoint primari di efficacia erano i MACE ed un composito di morte CV o ospedalizzazione per scompenso cardiaco. 17.160 pazienti con diabete mellito di tipo 2 sono stati randomizzati a ricevere dapagliflozin 10 mg o placebo con un tempo mediano di osservazione di 4.2 anni. Ancor più marcata che nel programma CANVAS è risultata la percentuale di pazienti in prevenzione primaria, pari

al 59% (n= 10.186). Dapagliflozin in confronto a placebo non ha ridotto significativamente l'outcome primario di MACE (8.8 vs. 9.4%, rispettivamente; HR 0.93, 95% CI 0.84-1.03), ma ha determinato una riduzione significativa dell'endpoint composito di morte CV o ospedalizzazione per scompenso cardiaco (4.9% vs. 5.8%, rispettivamente; HR 0.83; 95% CI 0.73-0.95; p = 0.005). Tale risultato è stato trainato da una significativa riduzione delle ospedalizzazioni (HR 0.73, 95% CI 0.61-0.88 con una riduzione del rischio relativo del 27%, Figura 1C), in assenza di un significativo effetto sulla mortalità CV. Una sotto-analisi del DECLARE-TIMI58 (9) ha analizzato l'effetto di dapagliflozin lungo lo spettro di valori di frazione d'ieiezione (FE), in una percentuale di pazienti con scompenso cardiaco pari ad 11.6%, di cui 671 (3.9%) con ridotta FE e 1.316 (7.7%) con FE preservata. Dapagliflozin ha dimostrato una maggiore riduzione dell'endpoint combinato di mortalità CV e ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca nei pazienti a FE ridotta (HR 0.62, 95% CI 0.45-0.86) rispetto ai pazienti con FE preservata (HR 0.88, 95% CI 0.76-1.02; p per interaction= 0.046). In particolare, mentre la riduzione delle ospedalizzazioni è stata simile nei due gruppi, la riduzione di mortalità CV è stata osservata solo per i pazienti con FE ridotta.

L'aspetto interessante degli effetti di protezione CV delle glicoflozine è la separazione precoce delle curve di farmaco e placebo, con un beneficio del farmaco già poche settimane/mesi dopo l'inizio della terapia, ad indicare un effetto emodinamico e/o neuro-ormonale precoce che impatta significativamente sulla protezione CV, come successivamente descritto.

### **Effetto delle glicoflozine sulla protezione cardiovascolare in pazienti affetti da insufficienza cardiaca**

In seguito ai risultati sui trials di fase 3, è iniziato un fitto programma di studio della protezione CV degli inibitori SGLT-2 in pazienti affetti da insufficienza cardiaca, indipendentemente dalla presenza di diabete mellito al basale.

L'unico studio di cui sono già disponibili i risultati è il Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure (DAPA-HF) (10), recentemente pubblicato. Lo studio 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 4.744 pazienti affetti da insufficien-

za cardiaca sintomatica a ridotta FE con un periodo di osservazione mediano di 18.2 mesi. I pazienti arruolati presentavano una FE media pari a circa 31%, erano distribuiti in prevalenza tra classe NYHA II e III ed il 42% dei pazienti in ciascun gruppo era affetto al basale anche da diabete mellito. L'endpoint primario dello studio si è verificato in 386 pazienti (16.3%) nel gruppo dapagliflozin ed in 502 pazienti (21.2%) del gruppo placebo (HR 0.74; 95% CI 0.65 to 0.85;  $P < 0.001$ ) con una significativa riduzione del rischio relativo pari al 26%. In particolare, 231 (9.7%) pazienti in dapagliflozin sono stati ospedalizzati per insufficienza cardiaca vs. 318 (13.4%) del gruppo placebo (HR 0.70; 95% CI, 0.59-0.83); l'evento morte CV si è verificato, invece, in 227 pazienti (9.6%) in dapagliflozin vs. 273 (11.5%) pazienti in placebo (HR 0.82; 95% CI 0.69-0.98). Il number needed to treat è risultato pari a 21. L'uso di dapagliflozin ha anche migliorato la qualità di vita e la percezione dei sintomi legati all'insufficienza cardiaca. Inoltre, l'effetto di dapagliflozin si è mantenuto tale in tutti i sottogruppi prespecificati, inclusi i pazienti con e senza diabete al basale. Tale dato sottolinea l'enorme potenzialità di questi nuovi farmaci che si spostano da semplici antidiabetici a farmaci efficaci sulla prognosi dell'insufficienza cardiaca indipendentemente dalla presenza di diabete mellito.

Altri studi sono in corso in pazienti con insufficienza cardiaca per verificare tali effetti anche con altri composti della stessa classe ed anche in pazienti con FE preservata. In particolare, a breve saranno presentati i risultati del programma EMPEROR con empagliflozin (EMPEROR reduced NCT03057977 ed EMPEROR preserved NCT03057951) ed è in corso uno studio con stagliflozin in pazienti con recente episodio di riacutizzazione di scompenso (SOLOIST-WHF Trial NCT03521934).

### Potenziali meccanismi alla base della protezione cardiovascolare delle glicofline

I meccanismi di protezione CV delle glicofline non sono ancora noti e sono in corso di studio, ma diverse ipotesi sono state avanzate al fine di accelerare la ricerca clinica e di base a riguardo. A differenza di quanto osservato con gli analoghi GLP1 per i quali si è ipotizzato un effetto protettivo CV tramite la riduzione degli eventi aterogeni, nel caso delle glicofline si pensa ad un meccanismo emodinamico precoce data la precoce separazione delle curve di sopravvivenza, come precedentemente descritto (11).

In primo luogo gli effetti osservati non derivano esclusivamente dall'ottimizzazione del controllo glicemico, in quanto riduzioni simili alle glicofline di emoglobina gli-

### Effetto degli inibitori SGLT-e e dei diuretici dell'ansa sul volume interstiziale e sul volume intravascolare

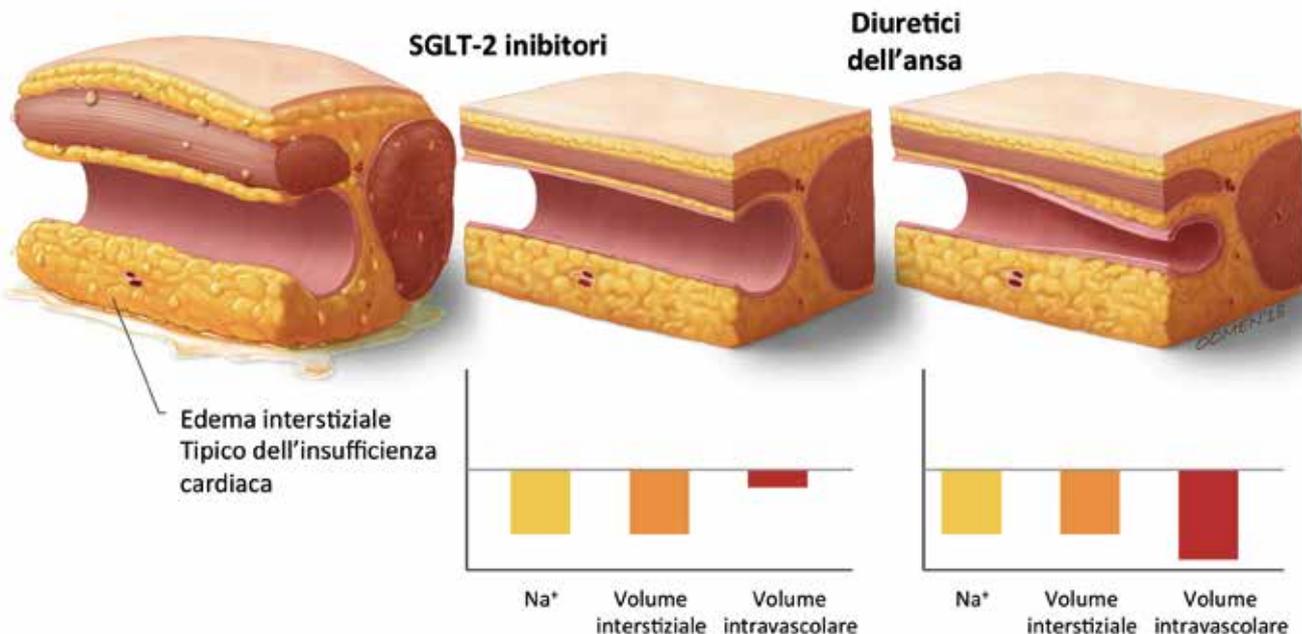


Figura 2

Gli effetti di protezione CV delle glifozine non derivano esclusivamente dall'ottimizzazione del controllo glicemico, in quanto riduzioni simili di emoglobina glicata sono state osservate anche in trials con altri antidiabetici che non hanno dato gli stessi risultati, come gli inibitori DPP4.

cata sono state osservate anche in trials con altri antidiabetici che non hanno dato gli stessi risultati, come gli inibitori DPP4. Allo stesso modo, l'effetto delle gliflozine non è attribuibile ad una riduzione degli eventi aterosclerotici, in quanto la riduzione degli endpoint quali infarto del miocardio ed angina instabili non sono risultati significativi nei trials di fase 3. Si è ipotizzato, pertanto, che tali farmaci possa avere un effetto diretto sul volume plasmatico, sulla rigidità arteriosa, sul rimodellamento cardiaco e sull'iperattivazione dei sistemi neuro-umorali comunemente osservata nei pazienti con insufficienza cardiaca (12). Relativamente alla riduzione del volume plasmatico, le gliflozine non si comportano come i comuni diuretici, ovvero riducendo sia il volume interstiziale che il volume intravascolare, ma agirebbero con una selettiva riduzione del volume interstiziale con minime variazioni del volume di sangue circolante (Figura 2). Tale azione selettiva limiterebbe l'aberrante iperattivazione neuro-umorale che si verifica in caso di deplezione intra-vascolare (13). In aggiunta a tali meccanismi, le gliflozine potrebbero avere anche un effetto anti-ossidante, anti-infiammatorio ed anti-apoptotico. Ulteriori studi sono necessari per verificare queste ipotesi e per chiarire i meccanismi di protezione cardiovascolare osservati con le gliflozine.

### Conclusione

Le gliflozine hanno dimostrato un significativo effetto di protezione CV, soprattutto riguardo agli eventi legati all'insufficienza cardiaca, e sia in pazienti diabetici che in pazienti affetti da insufficienza cardiaca indipendentemente dalla presenza di diabete mellito al basale. I meccanismi alla base di tale effetto benefico non sono ancora noti, ma si suppone un effetto emodinamico e/o neuro-umorale precoce che impatta significativamente sulla pro-

gnosi a lungo termine. Ulteriori studi saranno necessari per capire i meccanismi fisiopatologici di questa relazione, ma nel frattempo nuove prospettive terapeutiche che impattano significativamente sulla prognosi si sono aperte per il paziente con insufficienza cardiaca.

### Bibliografia

1. P. Fioretto, A. Zambon, M. Rossato, L. Busetto, R. Vettor, SGLT2 inhibitors and the diabetic kidney, *Diabetes Care* 2016;S165-S171.
2. Rossetti L, Smith D, Shulman GI et al. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalized tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest* 1987;79:1510-1515. 1987.
3. 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.
4. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. 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;37:1526-1534.
5. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)-A randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2013;166:217-223.
6. Matthews DR, Li Q, Perkovic V, et al. Effects of canagliflozin on amputation risk in type 2 diabetes: the CANVAS Program. *Diabetologia*. 2019;62:926-938
7. Radholm K, Figtree G, Perkovic P, et al. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2018;138:458-468.
8. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
9. Kato ET, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019;139:2528-2536.
10. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008.
11. Giugliano D, Ceriello A, De Nicola L, et al. Primary versus secondary cardiorenal prevention in type 2 diabetes: Which newer anti-hyperglycaemic drug matters? *Diabetes Obes Metab*. 2019 Sep 9. (Epub ahead of print)
12. Perrone-Filardi P, Avogaro A, Bonora E, et al. Mechanisms linking empagliflozin to cardiovascular and renal protection. *Int J Cardiol*. 2017 Aug 15;241:450-456.
13. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia* 2018; 61:2108-2117.