

SGLT2i e protezione cardiovascolare integrata: promuovere l'adozione consapevole e precoce degli SGLT2i nel paziente iperteso

Analisi di una survey della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA)

Giovambattista Desideri¹, Agostino Virdis²

¹ UOC Geriatria, AOU Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma

² UO Geriatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Università di Pisa

SGLT2i e protezione cardiovascolare integrata nel paziente iperteso

Dalla valutazione delle pratiche cliniche alla scelta consapevole della molecola



Negli ultimi anni, la gestione delle patologie croniche ad elevata prevalenza e impatto prognostico – quali diabete mellito, ipertensione arteriosa, insufficienza cardiaca e malattia renale cronica – ha subito una trasformazione sostanziale, evolvendo da un approccio prevalentemente orientato al controllo dei singoli parametri clinici verso un modello di presa in carico globale e integrata del paziente. Questo cambiamento riflette una crescente consapevolezza dell'interconnessione fisiopatologica tra apparato cardiovascolare, funzione renale e metabolismo, oggi sintetizzata nel concetto di rischio cardionefrometabolico, che rappresenta un elemento cardine della medicina moderna (1,2).

In tale scenario, il paziente con ipertensione arteriosa assume un ruolo paradigmatico. L'ipertensione non costituisce infatti soltanto un fattore di rischio cardiovascolare isolato, ma si associa frequentemente a disfunzioni metaboliche, alterazioni emodinamiche e a un danno renale progressivo, spesso presente già in fase subclinica (3). Queste condizioni concorrono a determinare un aumento significativo del rischio cardiovascolare e renale complessivo, rendendo il paziente iperteso un soggetto clinicamente complesso, che richiede un inquadramento diagnostico precoce e una strategia terapeutica multidimensionale.

Le problematiche cardionefrometaboliche risultano pertanto

altamente prevalenti nella popolazione ipertesa e rappresentano una delle principali determinanti di morbilità e mortalità a lungo termine (4-6). In questo contesto, la capacità di identificare precocemente il danno d'organo e di intervenire in modo tempestivo con strategie terapeutiche mirate assume un valore cruciale per la prevenzione degli eventi cardiovascolari maggiori e della progressione della malattia renale cronica (2).

I Centri di riferimento per la gestione dell'ipertensione arteriosa afferenti alla Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA) rivestono un ruolo centrale in questo processo. Grazie a competenze specialistiche e a un approccio multidisciplinare, tali Centri rappresentano un punto di snodo fondamentale per la stratificazione del rischio, per l'intercettazione precoce delle comorbidità e per l'ottimizzazione dei percorsi terapeutici nei pazienti ipertesi complessi. Il loro contributo risulta particolarmente rilevante nel favorire un approccio orientato non solo al controllo pressorio, ma alla protezione d'organo e alla riduzione del rischio globale.

Parallelamente, l'introduzione degli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) ha rappresentato una delle innovazioni farmacologiche più significative dell'ultimo decennio. Originariamente sviluppati come farmaci ipoglicemizzanti per il trattamento del diabete mellito di tipo 2, gli

SGLT2i hanno progressivamente ampliato il proprio ambito di utilizzo, assumendo un ruolo sempre più rilevante nella gestione delle comorbidità cardiovascolari e renali (7). Il loro meccanismo d'azione, che coinvolge la modulazione del riassorbimento tubulare di sodio e glucosio, si traduce in effetti favorevoli su diversi assi fisiopatologici, inclusi il carico emodinamico, la funzione renale e il metabolismo energetico (Figura 1) (7-11).

L'accumularsi delle evidenze cliniche ha condotto a una ridefinizione del posizionamento di questa classe farmacologica, ponendo l'attenzione sul loro potenziale ruolo nella prevenzione degli eventi cardiovascolari e nel rallentamento della progressione del danno renale. In particolare, nel paziente iperteso caratterizzato da comorbidità multiple e da un rischio cardionefrometabolico elevato, gli SGLT2i si collocano all'interno di una strategia terapeutica orientata alla riduzione del rischio globale, piuttosto che al solo controllo dei singoli parametri clinici (12).

Razionale e obiettivi della survey

Alla luce di questo scenario in continua evoluzione, è emersa l'esigenza di comprendere come tali innovazioni terapeutiche vengano recepite e applicate nella pratica clinica quotidiana. Con questo razionale è stata ideata la presente survey, con

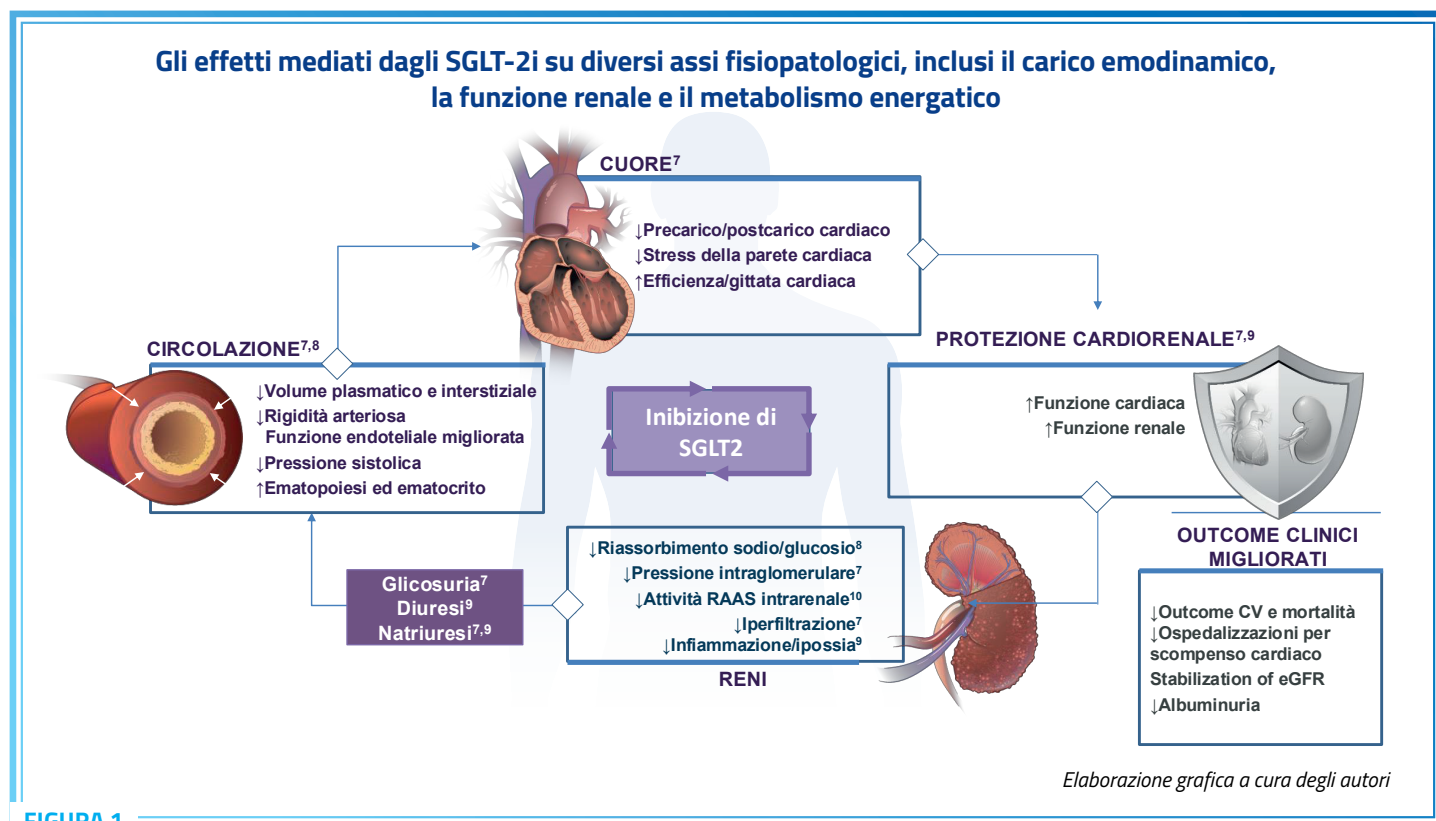


FIGURA 1

l'obiettivo di raccogliere informazioni sulle conoscenze, sulle percezioni e sulle modalità di utilizzo degli SGLT2i da parte dei professionisti sanitari coinvolti nella gestione del paziente iperteso.

Il questionario è stato progettato per esplorare in modo sistematico diversi ambiti della pratica clinica, includendo il profilo professionale dei partecipanti, l'inquadramento del rischio cardiovascolare e renale nel paziente iperteso, il livello di conoscenza della classe degli SGLT2i, le modalità di prescrizione e di associazione terapeutica, nonché gli aspetti di monitoraggio clinico e di sicurezza. Un'attenzione specifica è stata inoltre dedicata al ruolo dell'integrazione tra medicina generale e specialistica, elemento ritenuto cruciale nella gestione del paziente complesso.

Risultati della survey iniziale

L'analisi delle risposte ha evidenziato un campione eterogeneo in termini di specializzazione, comprendenti la Cardiologia, la Medicina Interna, la Geriatria e la Medicina Generale, anni di esperienza clinica e contesto assistenziale, a testimonianza della multidimensionalità del percorso di cura del paziente iperteso. Questa eterogeneità ha consentito di raccogliere prospettive differenti sulle modalità di gestione delle problematiche cardionefrometaboliche nella pratica clinica reale.

È emersa una diffusa consapevolezza dell'associazione tra ipertensione arteriosa e incremento del rischio cardiovascolare e renale. I partecipanti hanno riferito di riscontrare frequentemente la presenza di insufficienza renale cronica nei pazienti ipertesi, nei diversi stadi di gravità. Tuttavia, la metodologia nella valutazione del danno renale e l'utilizzo routinario degli indicatori clinico-laboratoristici risultano variabili, evidenziando una eterogeneità negli approcci diagnostici.

La percezione dell'ipertensione come indicatore sufficiente per l'avvio precoce di strategie di protezione cardiovascolare e renale è risultata non uniforme, riflettendo differenti soglie decisionali e livelli di confidenza nell'introduzione di terapie orientate alla protezione d'organo.

Per quanto riguarda gli SGLT2i, il livello di conoscenza dichiarato è apparso eterogeneo, ma caratterizzato da una crescente attenzione agli effetti cardiovascolari e renali oltre al controllo glicemico. Una quota significativa dei partecipanti ha riferito esperienza diretta o collaborazione nella prescrizione di questi farmaci, generalmente inseriti in regimi terapeutici complessi e associati ad altre classi di farmaci antiipertensivi.

Gli aspetti di sicurezza e di monitoraggio clinico hanno rappresentato un elemento centrale nella gestione del paziente, con una variabilità nella percezione degli eventi avversi e nelle strategie di gestione, sottolineando l'importanza di

Nel corso del percorso di approfondimento e confronto sviluppato attraverso la survey e i successivi incontri residenziali, è emersa in modo progressivo e condiviso l'importanza di superare una visione esclusivamente "di classe" degli SGLT2i, ponendo maggiore attenzione alle specificità delle singole molecole e al loro posizionamento clinico sulla base delle evidenze disponibili.

un approccio personalizzato e basato sulle caratteristiche del singolo paziente.

Percorso formativo e seconda survey

La survey è stata somministrata in una fase preliminare rispetto all'avvio di un programma strutturato di 15 incontri residenziali, coordinati da 15 Centri di riferimento nazionali per la gestione dell'ipertensione arteriosa di SIIA.

Nel corso di tali incontri sono state approfondite in modo sistematico le tematiche oggetto del questionario, con particolare attenzione al rischio cardionefrometabolico, alla valutazione del danno renale e al ruolo degli SGLT2i nella pratica clinica. I risultati della survey iniziale hanno rappresentato un punto di partenza per il confronto multidisciplinare, favorendo la condivisione di esperienze cliniche e modelli organizzativi differenti.

Al termine del ciclo di incontri, la survey è stata nuovamente proposta ai partecipanti. La ripetizione del questionario ha evidenziato una implementazione delle conoscenze relative alle tematiche affrontate, suggerendo l'impatto positivo della formazione condivisa e del confronto strutturato nel migliorare la consapevolezza clinica e l'approccio al paziente iperteso complesso.

Focus sulle singole molecole e ruolo di empagliflozin

Nel corso del percorso di approfondimento e confronto sviluppato attraverso la survey e i successivi incontri residenziali, è emersa in modo progressivo e condiviso l'importanza di superare una visione esclusivamente "di classe" degli inibitori del SGLT2, ponendo maggiore attenzione alle specificità delle singole molecole e al loro posizionamento clinico sulla base delle evidenze disponibili.

In particolare, il confronto multidisciplinare ha messo in evidenza come, in un contesto di crescente complessità clinica quale quello del paziente iperteso con coinvolgimento cardionefrometabolico, risulti fondamentale massimizzare la resa degli interventi terapeutici disponibili, sfruttando in modo consapevole le molecole per le quali esistono evidenze più solide e consolidate di efficacia clinica.

Questo approccio è apparso particolarmente rilevante in re-

lazione agli obiettivi di protezione d'organo e di riduzione del rischio globale nel medio-lungo termine.

All'interno di questo ragionamento, empagliflozin è emersa con chiarezza come una molecola di riferimento, soprattutto per quanto concerne il profilo di protezione renale (Figura 2) (13,14). Nel corso degli incontri è stata approfondita la robustezza delle evidenze a supporto del suo utilizzo, favorendo una maggiore consapevolezza del suo ruolo nel rallentamento della progressione del danno renale e nella gestione del paziente iperteso con segni iniziali di compromissione della funzione renale o con elevato rischio di deterioramento nel tempo (14-16).

Il confronto tra i partecipanti ha contribuito a rafforzare la comprensione dei meccanismi intrarenali alla base degli effetti di empagliflozin, quali la modulazione della pressione intraglomerulare, la riduzione dell'iperfiltrazione e il miglioramento dell'equilibrio emodinamico renale (Figura 3) (7).

Questi aspetti sono stati riconosciuti come elementi chiave nel spiegare il potenziale beneficio renoprotettivo osservato

e nel giustificare una scelta terapeutica orientata non solo al controllo dei parametri metabolici o pressori, ma alla protezione strutturale e funzionale dell'organo bersaglio.

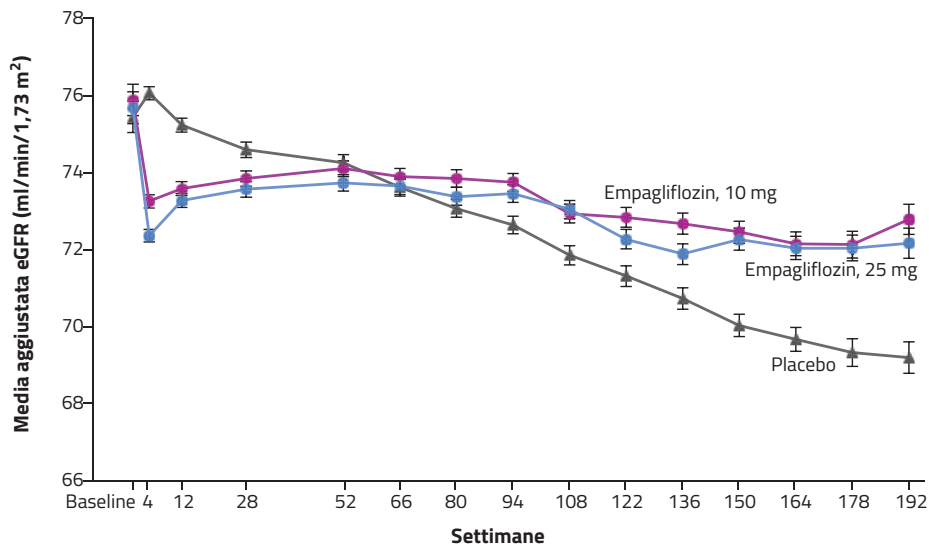
Nel corso delle discussioni è inoltre emersa con maggiore chiarezza l'opportunità di considerare empagliflozin in modo preferenziale in specifici profili di pazienti ipertesi, in particolare in presenza di comorbilità cardiovascolari e renali, anche in assenza di diabete conclamato. Questo ha contribuito a una visione più evoluta del suo posizionamento clinico, coerente con un approccio integrato alla gestione del rischio cardionefrometabolico.

Un ulteriore elemento di rilievo ha riguardato gli aspetti di monitoraggio e sicurezza, che sono stati affrontati in modo sistematico nel corso degli incontri. L'approfondimento condiviso ha favorito una maggiore confidenza nell'utilizzo clinico di empagliflozin, con una più chiara definizione dei parametri da monitorare e delle strategie di gestione del paziente iperteso con compromissione renale, riducendo le incertezze operative e rafforzando l'appropriatezza prescrittiva.

Ruolo nel rallentamento della progressione del danno renale e nella gestione del paziente iperteso: evidenze di outcome dal trial EMPAREG

**-46% RR
Outcome Renale**

(Raddoppio Creatinina, RRT Morte renale)



No. a Rischio

Placebo	2323	2295	2267	2205	2121	2064	1927	1981	1763	1479	1262	1123	977	731	448
Empagliflozin, 10 mg	2322	2290	2264	2235	2162	2114	2012	2064	1839	1540	1314	1180	1024	785	513
Empagliflozin, 25 mg	2322	2288	2269	2216	2156	2111	2006	2067	1871	1563	1340	1207	1063	838	524

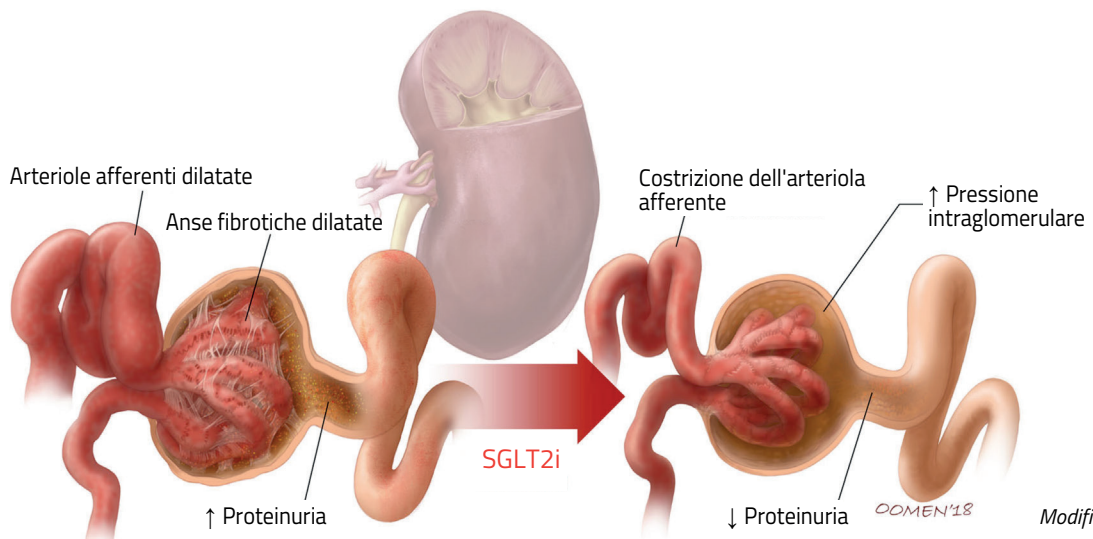
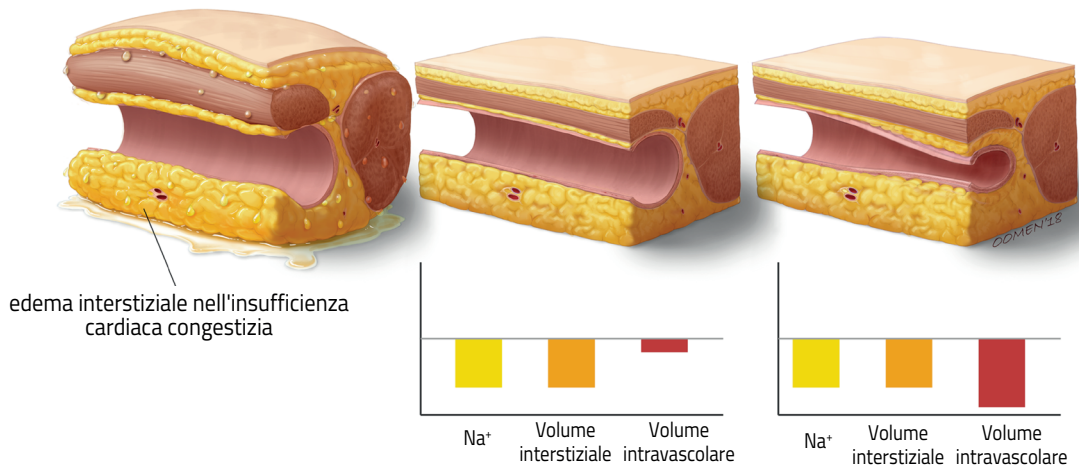
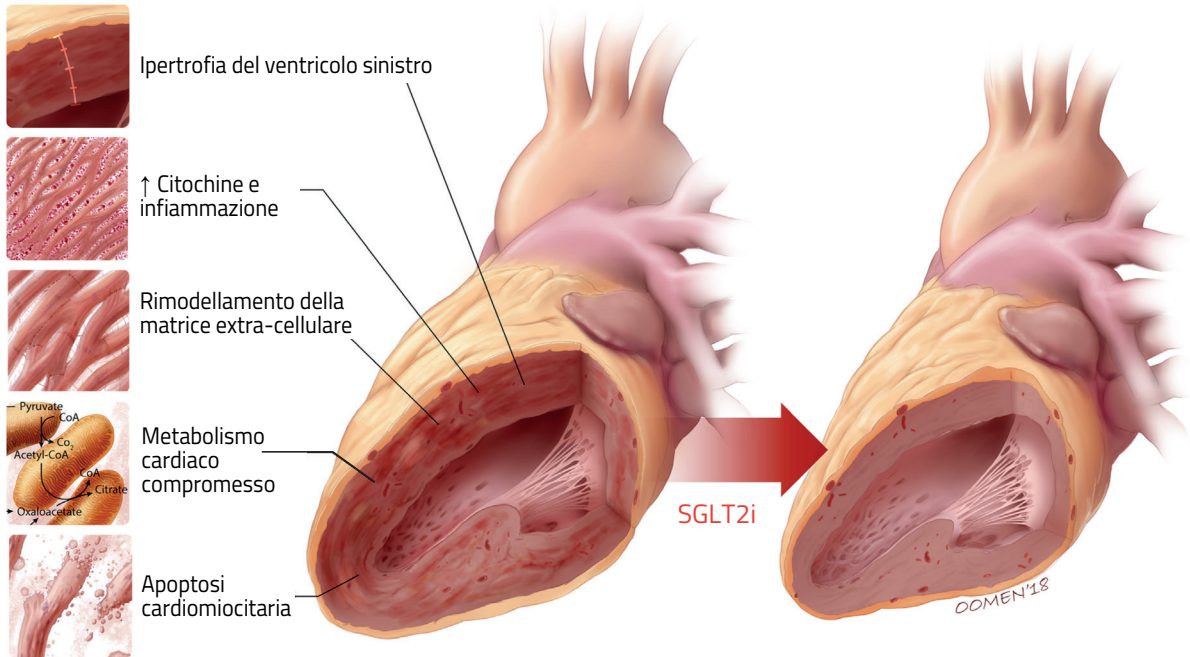
**No. in Follow-up
Analisi**

Totale	7020	7020	6996	6931	6864	6765	6696	6651	6068	5114	4443	3961	3488	2707	1703
--------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

Modificata da ref. (14)

FIGURA 2

Meccanismi di protezione cardionefrometabolica degli SGLT2i



Modificata da ref. (7)

FIGURA 3

Nel loro insieme, queste riflessioni hanno contribuito a consolidare l'idea che, all'interno di una classe terapeutica innovativa come quella degli SGLT2i, la scelta della singola molecola rappresenti un passaggio cruciale per ottimizzare gli esiti clinici. In questo contesto, empagliflozin è stata riconosciuta come uno strumento particolarmente efficace per massimizzare il beneficio clinico degli interventi terapeutici disponibili, soprattutto in relazione alla protezione renale nel paziente iperteso complesso.

Conclusioni

Nel complesso, il percorso descritto dimostra come l'integrazione tra rilevazione delle pratiche cliniche, formazione condivisa e confronto strutturato nei Centri di riferimento possa favorire una maggiore consapevolezza nella gestione del paziente iperteso complesso.

La survey ha consentito di fotografare lo stato delle conoscenze e delle modalità di utilizzo degli SGLT2i nella pratica clinica reale, mentre la sua riproposizione ha documentato un miglioramento significativo delle competenze sulle tematiche cardionefrometaboliche e sulla protezione d'organo.

In questo contesto, è emersa con particolare chiarezza la rilevanza di empagliflozin, soprattutto per il suo profilo di protezione renale, che ne rafforza il posizionamento come molecola di riferimento all'interno della classe degli SGLT2i nel paziente iperteso con coinvolgimento renale. Nel loro insieme, questi elementi sottolineano il valore di un approccio multidisciplinare strutturato nel promuovere un utilizzo più consapevole, appropriato e orientato alla riduzione del rischio globale degli SGLT2i nella gestione del paziente iperteso.

Bibliografia

1. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1789-1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7. Epub 2018 Nov 8. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jun 22;393(10190):e44. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31047-5.
2. Rumrill SM, Shlipak MG. The New Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: An Opportunity for CKD Detection and Treatment in Primary Care. *Am J Kidney Dis*. 2025 Apr;85(4):399-402. doi: 10.1053/j.ajkd.2024.09.016.
3. Mancía G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muiesan ML, Tsioufis K, Agabiti-Rosei E, Algharably EAE, Azizi M, Benetos A, Borghi C, Hitij JB, Cifkova R, Coca A, Cornelissen V, Cruickshank JK, Cunha PG, Danser AHJ, Pinho RM, Delle C, Dominiczak AF, Dorobantu M, Doumas M, Fernández-Alfonso MS, Halimi JM, Járαι Z, Jelaković B, Jordan J, Kuznetsova T, Laurent S, Lovic D, Lurbe E, Mahfoud F, Manolis A, Miglinas M, Narkiewicz K, Niiranen T, Palatini P, Parati G, Pathak A, Persu A, Polonia J, Redon J, Sarafidis P, Schmieder R, Spronck B, Stabouli S, Stergiou G, Taddei S, Thomopoulos C, Tomaszewski M, Van de Borne P, Wanner C, Weber T, Williams B, Zhang ZY, Kjeldsen SE. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023 Dec 1;41(12):1874-2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480. Epub 2023 Sep 26. Erratum in: *J Hypertens*. 2024 Jan 1;42(1):194. doi: 10.1097/HJH.0000000000003621.
4. Wagner M, Wanner C, Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, Rydén L, Störk S, Heuschmann PU; EUROASPIRE IV investigators. Prevalence of chronic kidney disease and its determinants in coronary heart disease patients in 24 European countries: Insights from the EUROASPIRE IV survey of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2017 Jul;24(11):1168-1180. doi: 10.1177/2047487317708891.
5. McMahon GM, Hwang SJ, Fox CS. Residual lifetime risk of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Oct 1;32(10):1705-1709. doi: 10.1093/ndt/gfw253.
6. Zeng X, Zeng Q, Zhou H, Zhu H, Luo J. Prevalence of Chronic Kidney Disease Among US Adults With Hypertension, 1999 to 2018. *Hypertension*. 2023 Oct;80(10):2149-2158. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21482.
7. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018 Oct;61(10):2108-2117. doi: 10.1007/s00125-018-4670-7.
8. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, Preiss D, McMurray JJ. SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia*. 2016 Jul;59(7):1333-1339. doi: 10.1007/s00125-016-3956-x. Epub 2016 Apr 25. Erratum in: *Diabetologia*. 2016 Jul;59(7):1573-1574. doi: 10.1007/s00125-016-3987-3.
9. Scheen AJ. Cardiovascular Effects of New Oral Glucose-Lowering Agents: DPP-4 and SGLT-2 Inhibitors. *Circ Res*. 2018 May 11;122(10):1439-1459. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311588.
10. Shin SJ, Chung S, Kim SJ, Lee EM, Yoo YH, Kim JW, Ahn YB, Kim ES, Moon SD, Kim MJ, Ko SH. Effect of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor, Dapagliflozin, on Renal Renin-Angiotensin System in an Animal Model of Type 2 Diabetes. *PLoS One*. 2016 Nov 1;11(11):e0165703. doi: 10.1371/journal.pone.0165703.
11. Tamargo J. Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Heart Failure: Potential Mechanisms of Action, Adverse Effects and Future Developments. *Eur Cardiol*. 2019 Apr;14(1):23-32. doi: 10.15420/scr.2018.34.2. Erratum in: *Eur Cardiol*. 2019 Dec 18;14(3):201. doi: 10.15420/scr.2019.14.3.CG1.
12. Zhang Y, He Y, Liu S, Deng L, Zuo Y, Huang K, Liao B, Li G, Feng J. SGLT2 Inhibitors in Aging-Related Cardiovascular Disease: A Review of Potential Mechanisms. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2023

- Nov;23(6):641-662. doi: 10.1007/s40256-023-00602-8.
13. 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 Nov 26;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
 14. 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 Jul 28;375(4):323-34. doi: 10.1056/NEJMoa1515920.
 15. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1413-1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
 16. Fernández-Fernández B, Sarafidis P, Soler MJ, Ortiz A. EMPA-KIDNEY: expanding the range of kidney protection by SGLT2 inhibitors. *Clin Kidney J.* 2023 Jun 16;16(8):1187-1198. doi: 10.1093/ckj/sfad082.