

Allegato 2 | Materiale informativo per i pazienti con T1DM a cui viene prescritto un SGLT2i, elaborato dal Gruppo di Studio Diabete di Tipo 1.

La prescrizione di SGLT-2 inibitore a pazienti con diabete di tipo 1

Il suo diabetologo le ha proposto di iniziare ad assumere un SGLT-2 inibitore in aggiunta alla terapia insulinica per migliorare il suo controllo glicemico. Di seguito troverà importanti informazioni sull'uso di questi farmaci nei pazienti con diabete di tipo 1.

Ricorda: se hai il diabete di tipo 1 e assumi un SGLT-2 inibitore fallo in sicurezza!

NON RIDURRE LA TUA DOSE DI INSULINA PIÙ DEL 10% DELLE UNITÀ GIORNALIERE

BEVI ALMENO DUE LITRI DI ACQUA AL GIORNO

NON RIDURRE I CARBOIDRATI NELLA TUA DIETA

MISURA I CHETONI SU SANGUE CAPILLARE SE LA GLICEMIA SUPERA 180 MG/DL

CONTATTA IL TUO MEDICO O VAI IN UN PRONTO SOCCORSO SE I CHETONI NON SI RIDUCONO CON IDRATAZIONE, INSULINA E ASSUNZIONE DI CARBOIDRATI SEMPLICI

EVITA IL DIGIUNO PROLUNGATO

NON BERE ECCESSIVE QUANTITÀ DI ALCOOLICI

NON FARE ATTIVITÀ FISICA INTENSA E PROLUNGATA SENZA ASSUMERE CARBOIDRATI

Cosa sono gli SGLT-2 inibitori?

I farmaci inibitori del cotrasportatore renale sodio-glucosio (SGLT-2 inibitori) sono approvati in Italia per trattare il diabete di tipo 2. Gli SGLT-2 inibitori riducono il riassorbimento di glucosio da parte del rene, aumentando l'eliminazione del glucosio nelle urine e abbassando così la glicemia. Il loro uso riduce il peso corporeo e la pressione arteriosa (e/o il dosaggio dei farmaci antiipertensivi) e del rischio cardiovascolare (infarto miocardico, ictus o mortalità). Questi farmaci proteggono anche il rene, rallentando la progressione della nefropatia diabetica.

Perché gli SGLT-2 inibitori possono essere utilizzati in pazienti con diabete di tipo 1?

Gli SGLT-2 inibitori possono essere utilizzati anche in pazienti con diabete di tipo 1, in aggiunta all'insulina, quando le glicemie non sono adeguate. L'efficacia degli SGLT-2 inibitori nei pazienti con diabete di tipo 1 è stata valutata nel corso di studi clinici internazionali su un grande numero di pazienti, alcuni dei quali ancora in corso. L'assunzione di SGLT-2 inibitori in pazienti con diabete di tipo 1 migliora il controllo glicemico riduce il peso corporeo e il fabbisogno insulinico.

Gli SGLT-2 inibitori possono essere prescritti a pazienti con diabete di tipo 1?

Gli SGLT-2 inibitori prescrivibili per il trattamento del diabete di tipo 2 in Italia sono Canagliflozin, Dapagliflozin ed Empagliflozin. Solo Dapagliflozin (Forxiga) alla dose di 5 mg al giorno, è autorizzata dalla European Medicines Agency (EMA) e dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per il trattamento di pazienti con diabete di tipo 1, in aggiunta all'insulina. Tuttavia ai pazienti con diabete di tipo 1 dapagliflozin non può essere prescritta a carico del Sistema Sanitario Nazionale, ma il costo del farmaco è a carico del paziente.

Quali effetti collaterali sono stati osservati nei pazienti con diabete di tipo 1 che assumono SGLT-2 inibitori?

Gli effetti collaterali più frequenti nei pazienti con diabete di tipo 1 che assumono SGLT-2 inibitori sono infezioni delle vie urinarie o dell'area genitale, capogiri, bocca secca, produzione abbondante di urina (poliuria), tutti in generalmente di lieve entità.

Un effetto collaterale poco frequente, ma potenzialmente serio, è la chetoacidosi diabetica euglicemica (con glicemie normali). La chetoacidosi diabetica è una complicanza acuta del diabete di tipo 1, che consegue alla carenza di insulina assoluta (esempio alla diagnosi di diabete di tipo 1) o relativa (ad esempio in occasione di patologie infettive importanti), che determina iperglicemia, comparsa di chetoni nel sangue (chetosi) che accumulandosi portano alla chetoacidosi. La chetoacidosi si manifesta nell'arco di ore con malessere generalizzato, nausea, vomito, dolori addominali, respiro accelerato o affaticato, disidratazione

e sopore fino al coma e al decesso. Nei pazienti con il diabete di tipo 1 che assumono SGLT-2 inibitori, la chetoacidosi diabetica può verificarsi anche per valori di glicemia normali o solo moderatamente elevati (medio di 200 mg/dl) e per questo è importante misurare comunque i chetoni per evitare un ritardo nella diagnosi.

È possibile ridurre il rischio di chetosi/chetoacidosi associato all'assunzione di SGLT-2 inibitori nei pazienti con diabete di tipo 1?

Il rischio di chetosi/chetoacidosi diabetica può essere significativamente ridotto evitando comportamenti che favoriscono la produzione e l'accumulo di chetoni:

1. Evitare la disidratazione bevendo molto, perché una abbondante idratazione consente una buona perfusione dei nostri reni che producono bicarbonati che servono per neutralizzare i chetoni ed evitare l'acidosi.
2. Evitare digiuni prolungati (esempio saltare la colazione, digiuno per motivi religiosi, etc...) perché in condizioni di digiuno l'organismo deve bruciare grassi con conseguente produzione di chetoni.
3. Evitare di ridurre drasticamente o eliminare i carboidrati dalla dieta perché, come per il digiuno prolungato, se non sono disponibili carboidrati per la produzione di energia il nostro corpo deve bruciare grassi con conseguente produzione di chetoni.
4. Evitare l'assunzione di alcoolici perché con l'assunzione di alcoolici in quantità moderate/elevate il fegato non produce più glucosio dalle scorte di glicogeno e anche in questo caso il nostro corpo deve bruciare grassi con conseguente produzione di chetoni.
5. Evitare allenamenti sportivi prolungati o di media/elevata intensità senza l'assunzione di adeguate quantità di carboidrati perché, anche in questo caso, con l'esaurimento dei carboidrati il nostro corpo deve bruciare grassi con conseguente produzione di chetoni.
6. Evitare riduzioni eccessive del dosaggio di insulina. L'assunzione di SGLT-2 inibitori riduce la glicemia con possibili ipoglicemie. È importante non ridurre troppo le dosi di insulina giornaliere, al massimo del 10-15%. Se è necessaria una riduzione maggiore delle dosi di insulina, è importante contattare lo specialista.

Se un paziente desidera iniziare una dieta con un contenuto molto ridotto in carboidrati o seguire le prescrizioni digiuno per motivi religiosi, o praticare attività fisica intensa e prolungata, è importante parlarne prima al diabetologo per decidere eventualmente l'interruzione della terapia con SGLT-2 inibitori.

Cosa si può fare per ridurre il rischio di chetosi/chetoacidosi associato all'assunzione di SGLT-2 inibitori nei pazienti con diabete di tipo 1?

Il comportamento proattivo più importante ridurre il rischio di chetosi/chetoacidosi associato all'assunzione di SGLT-2 inibitori nei pazienti con diabete di tipo 1 è la misurazione dei chetoni sul sangue capillare (chetonemia). Questo consente di evidenziare la chetosi anche quando i livelli di glicemia non sono elevati e tali da preoccupare.

I pazienti con diabete di tipo 1 che assumono SGLT-2 inibitori dovrebbero disporre di un glucometro che può misurare anche i chetoni su sangue capillare utilizzando le apposite strisce reattive (di colore violetto chiaro per distinguerle dalle strisce per misurare il glucosio). Le strisce reattive misurano sul sangue capillare il beta-idrossibutirrato, ovvero il corpo chetonico maggiormente prodotto nel processo di chetosi. Le strisce per misurare i chetoni nelle urine misurano l'acetoacetato, un corpo chetonico prodotto in minore quantità.

È necessario che i pazienti con diabete di tipo 1 che assumono SGLT-2 inibitori misurino i chetoni:

- In caso di iperglicemia persistente (glicemia capillare >180 mg/dL)
- In caso di comparsa di sintomi che suggeriscono la chetosi, come malessere generale, affaticamento, nausea, vomito, dolori addominali, respiro affaticato o accelerato
- In caso di infezioni, malattie intercorrenti febbrili, traumi, interventi chirurgici
- In caso di cambiamenti dello stile di vita (abitudini alimentari, attività fisica) o dello schema insulinico

Nella tabella sono riportati i livelli di riferimento del beta-idrossibutirrato e cosa fare in caso di valori elevati.

Valore di beta-idrossibutirrato	Cosa fare
<0.6 mmol/L	Valore normale, proseguire con l'abituale schema di terapia
0.6 – 1.5 mmol/L	Bere 300-500 ml di acqua ogni ora nelle successive 4-6 ore Assumere 15-30 g di carboidrati a rapido assorbimento Somministrare insulina rapida in base ai carboidrati assunti ed al valore di glicemia capillare Ricontrollare i livelli di chetoni su sangue capillare ogni 3-4 ore fino al ritorno a valori <0.6 mmol/L Controllare la glicemia capillare ogni 1-2 ore In caso di comparsa di sintomi di chetosi o mancata risoluzione della chetosi in poche ore, contattare il medico o recarsi in Pronto Soccorso
1.5 – 3.0 mmol/L	Bere 300-500 ml di acqua ogni ora nelle successive 4-6 ore Assumere 15-30 g di carboidrati a rapido assorbimento Somministrare insulina rapida in base ai carboidrati assunti ed al valore di glicemia capillare Ricontrollare i livelli di chetoni su sangue capillare ogni 3-4 ore fino al ritorno a valori <0.6 mmol/L Controllare la glicemia ogni 1-2 ore Se si è da soli in casa, chiamare qualcuno che possa vigilare sulle proprie condizioni di salute. Considerare di contattare il medico o di andare in Pronto Soccorso
>3.0 mmol/L	Contattare immediatamente il medico o recarsi in Pronto Soccorso

Gli SGLT-2 inibitori possono essere prescritti a pazienti con diabete di tipo 1 in terapia con microinfusore?

Se i pazienti con diabete di tipo 1 utilizzano un microinfusore, in caso di occlusione, malfunzionamento o mancata erogazione di insulina, il rischio di chetosi/chetoacidosi è alto. Questo rischio può essere aumentato se assumono SGLT-2 inibitori. È importante evitare disconnessioni della cannula di somministrazione dell'insulina e controllare spesso il corretto funzionamento del microinfusore. In caso di iperglicemia e/o sintomi compatibili con chetosi, correggere l'iperglicemia con insulina rapida da somministrare sottocute mediante penna o siringa e cambiare il set di infusione (agocannula e serbatoio).

È possibile ridurre gli altri effetti collaterali degli SGLT-2 inibitori?

Il rischio di infezioni delle vie urinarie può essere limitato con l'abbondante idratazione per os e lo svuotamento frequente della vescica. Il rischio di infezioni da candida o batteriche dell'area genitale può essere limitato con una accurata igiene intima. Capogiri e bocca secca possono essere evitati con una abbondante idratazione per os. La produzione abbondante di urina (poliuria) è legata al meccanismo d'azione del farmaco e non può essere limitata se non sospendendone l'assunzione.

Gli SGLT-2 inibitori possono essere prescritti a tutti i pazienti con diabete di tipo 1?

Gli SGLT-2 non sono indicati nelle donne con diabete di tipo 1 in età fertile che desiderano o stanno programmando una gravidanza o che non utilizzano metodi anticoncezionali efficaci, perché non si conosce l'effetto di questi farmaci sull'embrione e sul feto. Consigliamo le pazienti di discutere questa scelta di terapia con il diabetologo ed il ginecologo.

Gli SGLT-2 inibitori non sono indicati nei pazienti sottopeso o normopeso perché il calo ponderale indotto da questi farmaci potrebbe essere eccessivo. Gli SGLT-2 inibitori possono essere prescritti solo a pazienti con un indice di massa corporea (BMI) maggiore o uguale a 27. Se vuoi sapere il tuo BMI vai su http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?lingua=italiano&id=135&area=Vivi_sano

Gli SGLT-2 inibitori non sono indicati in pazienti di tipo 1 con un basso fabbisogno insulinico giornaliero perché l'insulina circolante potrebbe non essere sufficiente per inibire la produzione di chetoni con aumento del rischio di chetosi/chetoacidosi

Ai pazienti con diabete di tipo 1 possono essere prescritti SGLT-2 inibitori diversi dal Dapagliflozin?

La prescrizione di un SGLT-2 inibitore diverso dal Dapagliflozin è possibile, ma deve considerarsi una prescrizione off-label, ovvero la prescrizione di un farmaco per un'indicazione non registrata (appunto il trattamento del diabete di tipo 1 in aggiunta all'insulina). La prescrizione off-label è prevista dalla legge italiana 648/96 in cui si stabilisce la possibilità per i medici di prescrivere farmaci anche per indicazioni non registrate, sotto la sua diretta responsabilità, operando in base a scienza e coscienza e sulla base della

letteratura. La prescrizione off-label prevede che il medico prescrittore chieda al paziente di firmare un consenso informato dopo aver discusso con il paziente che:

- il farmaco SGLT-2 inibitore non è autorizzato in Italia per il trattamento del diabete di tipo 1
- il Ministero della Salute non ha valutato i requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia degli SGLT-2 inibitori per il trattamento del diabete di tipo 1 in aggiunta all'insulina (con l'eccezione del Dapagliflozin)
- la legge 648/96 prevede la possibilità per il medico di prescrivere farmaci anche per indicazioni non registrate, sotto la responsabilità del medesimo che opera in base a scienza e coscienza.
- la prescrizione si basa su dati della letteratura scientifica nazionale ed internazionale e sull'esperienza personale del medico prescrittore
- vi sono possibili effetti collaterali e rischi della terapia col farmaco SGLT-2 inibitori e della eventuale necessità di eseguire esami periodici di controllo
- se donna in età fertile, è necessario mettere in atto tutti gli accorgimenti necessari per evitare una gravidanza durante il periodo del trattamento

A cura del Gruppo di Studio Diabete di Tipo 1 dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) Marina Scavini, Giuliana La Penna, Paolo Di Bartolo, Federico Bertuzzi, Angela Girelli, Roberta Celleno, Pier Francesco Tripodi, Milena Zanon, Rita Stara, con la collaborazione di Chiara Molinari