

RESEARCH ARTICLE

Prescrizione off-label di inibitori del SGLT-2 in pazienti con diabete di tipo 1: risultati di un sondaggio online e raccomandazioni per la prescrizione in sicurezza

Off-label prescription of SGLT-2 inhibitors to patients with type 1 diabetes: an online survey of diabetes specialists and safety recommendations

M. Scavini¹, C. Molinari², F. Bertuzzi³, A. Girelli⁴, R. Celleno⁵, F.P. Tripodi⁶, M.S. Zanon⁷, P. Di Bartolo⁸, G. La Penna⁹, a nome dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD)

*MS e CM hanno contribuito in egual misura a questo lavoro.

1 Diabetes Research Institute, IRCCS San Raffaele, Milano. 2 UO di Medicina Generale a Indirizzo Diabetologico e Endocrino-Metabolico, IRCCS San Raffaele, Milano. 3 Unità di Diabetologia, ASST Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano. 4 UO Medicina Indirizzo Metabolico e Diabetologico, ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia. 5 Diabetologia e Endocrinologia Distretto del Perugino, USL Umbria 1, Perugia. 6 UOC Medicina Interna, ASP 5 Messina e PO Lipari, Messina. 7 UOSD di Diabetologia, AULSS 4 Veneto Orientale, San Donà di Piave (VE). 8 AUSL Romagna, Ambulatori di Diabetologia di Ravenna. 9 UOC Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Ospedale Santo Spirito, Pescara.



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation M. Scavini, C. Molinari, F. Bertuzzi, A. Girelli, R. Celleno, F.P. Tripodi, M.S. Zanon, P. Di Bartolo, G. La Penna (2020). Prescrizione off-label di inibitori del SGLT-2 in pazienti con diabete di tipo 1: risultati di un sondaggio online e raccomandazioni per la prescrizione in sicurezza. JAMD Vol. 23/1 DOI 10.36171/jamd20.23.1.06

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received February, 2020

Accepted March, 2020

Published April, 2020

Copyright © 2020 La Penna et al. This is an open access article edited by AMD, published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Corresponding author: scavini.marina@hsr.it

Abstract

AIM OF THE STUDY Sodium-glucose cotransport inhibitors (SGLT-i) improve glycemic control in patients with type 1 diabetes (T1DM). However, their use is associated with an increased risk of diabetic ketoacidosis (DKA). Aim of this study was to evaluate the off-label prescription of these drugs to patients with T1DM.

MATERIALS AND METHODS From 2018/08/21 to 2019/04/03 AMD invited members to complete a survey on the off-label prescription of SGLT2 inhibitors (SGLT2i) to patients with T1DM.

RESULTS N = 161 specialists completed the survey; 72 (44.7%) had prescribed SGLT2i for T1DM patients. Prescribing and non-prescribing specialists were similar for years in practice and type of outpatient facility. Specialists from Northern Italy or caring for ≥50 T1DM patients were more likely to prescribe SGLT2i to their patients. Specialists prescribed SGLT2i mainly to T1DM patients on multiple daily insulin injection. The most frequent reasons for SGLT2i prescription were to improve suboptimal glycemic control, facilitate weight loss and reduce insulin requirement. Only 48% of specialists required patients to sign an informed consent for the off-label prescription.

Twenty-five percent of specialists omitted to prescribe strips for ketonuria/ketonemia and only 26% recommended to measure ketones when glucose levels exceeded 200 mg/dl. All specialists recommended avoiding dehydration and prolonged fasting when using SGLT2i, but only 23% reviewed the symptoms of ketosis and only 9.7% offered patients the six expert recommendations for mitigating the risk of DKA. Nearly 20% of specialists who prescribed SGLT2i to T1DM women of childbearing age omitted to inform them of the risks for conception, and only 12.5% provided patients with the four recommendations that should be given when prescribing drugs not authorized in pregnancy.

CONCLUSIONI The results of this survey document the need to improve the awareness of professionals and patients about the risks of DKA and risk mitigation when SGLT2i are prescribed to T1DM patients.

KEY WORDS SGLT inhibitors; type 1 diabetes; diabetic ketosis/ketoacidosis; off-label prescription.

Riassunto

OBIETTIVO DELLO STUDIO Gli inibitori del cotrasportatore renale sodio-glucosio (SGLT2i) possono migliorare il compenso glicemico nel diabete di tipo 1 (T1DM), ma il loro uso aumenta il rischio di chetoacidosi diabetica (DKA). Scopo dello studio è stato valutare le modalità della prescrizione specialistica off-label di SGLT2i in pazienti con T1DM.

DISEGNO E METODI Dal 21/08/2018 al 03/04/2019 AMD ha invitato i soci a partecipare a un sondaggio anonimo on-line sulla prescrizione off-label di SGLT2i a pazienti con T1DM.

RISULTATI 161 specialisti che seguono pazienti T1DM hanno completato il sondaggio. Specialisti prescrittori (44,7%) e non prescrittori (55,3%) erano simili per anni di pratica specialistica e tipo di struttura ambulatoriale. Gli specialisti del Nord Italia che seguivano ≥50 pazienti T1DM avevano maggiore probabilità di prescrivere SGLT2i. La maggior parte degli specialisti ha prescritto SGLT2i a pazienti T1DM in multiiniettiva. Le ragioni più frequenti per la prescrizione erano migliorare le glicemie, facilitare un calo ponderale e ridurre il fabbisogno insulinico. Solo il 48% degli specialisti ha chiesto ai pazienti di firmare un consenso informato per l'uso off-label.

Il 25% degli specialisti non ha prescritto strisce per chetonuria/chetonemia e solo il 26% ne ha raccomandato l'uso per glicemie >200 mg/dl. Tutti gli specialisti hanno raccomandato di evitare disidratazio-

ne e digiuno prolungato in caso di utilizzo di SGLT2i, ma solo il 23% ha rivisto con i pazienti i sintomi di chetosi e solo il 9,7% ha offerto le sei raccomandazioni per prevenire la DKA. Il 19,4% dei prescrittori non ha informato le donne T1DM in età fertile dei rischi per il concepimento, e solo il 12,5% ha offerto le raccomandazioni opportune, essendo gli SGLT2i non autorizzati in gravidanza.

CONCLUSIONI I nostri risultati documentano la necessità di migliorare la consapevolezza di professionisti e pazienti sui rischi e sulla loro prevenzione in caso di prescrizione di SGLT2i a pazienti T1DM.

PAROLE CHIAVE SGLT inibitori; diabete tipo 1; chetosi/chetoacidosi diabetica; prescrizione off-label.

Introduzione

Per anni l'unico farmaco autorizzato in Italia per il trattamento del diabete di tipo 1 (T1DM) è stato l'insulina. Tuttavia, nonostante preparazioni di diversa cinetica e durata d'azione disponibili in commercio e l'evoluzione tecnologica nelle modalità di somministrazione (penne insuliniche di facile utilizzo, microinfusori, sistemi integrati microinfusori e sensori, sistemi integrati automatizzati), la maggior parte dei pazienti con T1DM non raggiunge il target terapeutico^(1,2). È pertanto importante considerare strategie alternative di ogni tipo per migliorare il compenso glicometabolico dei pazienti con T1DM.

Da tempo è stata ipotizzata la possibilità di impiegare in pazienti con T1DM farmaci già autorizzati per il trattamento del diabete di tipo 2 (T2DM), in particolare gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio (SGLT-i), per il loro meccanismo di azione insulino-indipendente. Gli SGLT-i disponibili in Italia sono esclusivamente inibitori del SGLT2 (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin). Altre molecole di questa categoria di farmaci sono ipragliflozin, un SGLT2 inibitore attualmente autorizzato per il trattamento del T2DM in Giappone, Corea e Thailandia, e recentemente approvato in Giappone per l'utilizzo nel T1DM in aggiunta alla terapia insulinica, e sotagliflozin, un inibitore di SGLT1 e SGLT2, di cui non si conosce il futuro impiego clinico nonostante studi clinici randomizzati (randomised clinical trials – RCTs) con risultati incoraggianti in pazienti con T1DM.

Nei RCTs che hanno studiato l'effetto di SGLT-i in aggiunta all'insulina in pazienti con T1DM è stata osservata una riduzione significativa della HbA1c rispetto al placebo (- 0,4/0,5%), generalmente associata a calo ponderale (- 3/4 kg) e riduzione del fabbisogno insulinico.

co (-10/15%⁽³⁻⁹⁾), senza un aumento di ipoglicemie gravi. Inoltre, pur mancando al momento evidenze specifiche nel diabete in pazienti con T1DM, grazie alla mole di dati raccolti in pazienti con T2DM⁽¹⁰⁾, è ragionevole ipotizzare che questa classe di farmaci potrebbe avere effetti di cardioprotezione e nefroprotezione anche nei pazienti con T1DM. A conferma di questa ipotesi le prime evidenze sull'effetto nefroprotettivo degli SGLT2 inibitori in pazienti con T1DM sono già disponibili in letteratura⁽¹¹⁾.

Il rischio maggiore associato all'uso di SGLT inibitori in pazienti con T1DM è l'aumentata incidenza di chetosi/chetoacidosi, che si possono sviluppare con livelli di glicemia normali o solo modicamente elevati, dando origine ad un quadro clinico noto come *chetoacidosi euglicemica*⁽¹²⁾. Gli studi clinici registrativi degli SGLT-i riportano un aumento del rischio assoluto di circa il 4% all'anno per i pazienti trattati con SGLT-i rispetto al gruppo placebo, anche se la frequenza di DKA nei controlli negli RCTs registrativi è stata decisamente inferiore rispetto al 3/4% osservato in real-life⁽¹³⁻¹⁴⁾.

Dal punto di vista regolatorio in Europa, lo European Medicines Agency Committee for Medical Products for Human Use (CHMP) ha recentemente approvato il dapagliflozin come terapia aggiuntiva all'insulina per adulti con diagnosi di T1DM⁽¹⁵⁾; ha inoltre sostenuto l'approvazione alla commercializzazione di sotagliflozin per il trattamento di pazienti adulti con diagnosi di T1DM⁽¹⁶⁾. L'indicazione prevede l'utilizzo di dapagliflozin e sotagliflozin in aggiunta alla terapia insulinica in pazienti con T1DM e un BMI \geq 27 kg/m² che non abbiano raggiunto un adeguato controllo glicemico nonostante ottimizzazione della gestione del diabete.

Negli USA la Federal Drug Administration (FDA) ha invece espresso parere negativo all'utilizzo di dapagliflozin, sotagliflozin ed empagliflozin come trattamento aggiuntivo all'insulina nei pazienti con T1DM, ritenendo che il documentato aumento del rischio di DKA non sia giustificato dai benefici dell'utilizzo di questi farmaci in termini di miglioramento del controllo metabolico in questa specifica popolazione di pazienti.

Dopo la pubblicazione dei primi incoraggianti risultati in termini di controllo glicemico con l'uso di SGLT-i in pazienti con T1DM, in tutto il mondo si è verificata da parte degli specialisti una crescente prescrizione off-label di SGLT2i a pazienti con T1DM⁽¹⁷⁾. L'Associazione Medici Diabetologi (AMD) ha ritenuto importante valutare questo fenomeno attraverso un sondaggio tra gli specialisti italiani che seguono pazienti con T1DM con lo scopo di valutare frequenza e modalità

prescrittive degli SGLT2i, compresa l'aderenza alle raccomandazioni per la prevenzione della DKA.

Materiali e metodi

A partire dal 21 agosto 2018, AMD ha invitato i propri membri a partecipare ad un sondaggio online anonimo sulla prescrizione off-label di SGLT2i a pazienti con T1DM. Il link al sondaggio online è stato inviato quattro volte a una mailing list di 2200 specialisti in tutta Italia, specificando nel paragrafo introduttivo che il sondaggio era rivolto soltanto a specialisti che avessero in carico pazienti con T1DM. Il sondaggio ha coinvolto esclusivamente medici specialisti, online, in forma anonima, senza prevedere la raccolta di dati sensibili dei singoli pazienti e per questo motivo non è stato necessario richiedere l'approvazione dello studio da parte di un comitato etico. Per stimare il numero di pazienti che hanno ricevuto una prescrizione di SGLT2i da parte dei partecipanti al sondaggio, è stato usato il valore mediano dell'intervallo di pazienti con T1DM abitualmente seguiti indicato dal partecipante. Le domande del sondaggio sono riportate nell'allegato 1 [<http://www.jamd.it/wp-content/uploads/2020/03/05-Allegato-1.pdf>].

Risultati

Tra il 21 agosto 2018 e il 3 aprile 2019, 161 specialisti hanno completato il sondaggio. Il 44,7% dei partecipanti al sondaggio ha prescritto off-label SGLT2i a pazienti con T1DM (prescrittori) e il 55,3% no (non prescrittori). Le caratteristiche degli specialisti che hanno completato il sondaggio online sono riassunte nella tabella 1. Non vi sono significative differenze in termini di anni di specializzazione e tipo di pratica clinica tra prescrittori e non prescrittori. Gli specialisti che operano nell'Italia settentrionale o hanno in carico almeno 50 pazienti con T1DM prescrivono maggiormente SGLT2 ai loro pazienti con T1DM rispetto agli specialisti che operano nell'Italia centro-meridionale e seguono nella loro pratica clinica meno di 50 pazienti con T1DM. Stimiamo che gli specialisti che hanno risposto al sondaggio di AMD abbiano prescritto SGLT2i a 431 pazienti con T1DM. Gli SGLT2i sono stati preferenzialmente prescritti a pazienti in terapia insulinica multiiniettiva (MDI) (64,1% degli specialisti), rispetto a pazienti in microinfusore (CSII) (4,2%) o in entrambe le modalità di terapia (34,7%).

I tre motivi più comuni che hanno spinto a prendere in considerazione la prescrizione di SGLT2i a pa-

Tabella 1 | Caratteristiche degli specialisti prescrittori e non prescrittori che hanno completato il sondaggio online. I dati sono presentati come frequenze con percentuali tra parentesi.

		Prescrizione off-label di SGLT2i a pazienti con T1DM		P *
		Si (n=60)	No (n=60)	
Anno di specializzazione:				0,363
	<1990	43,2 %	56,8 %	
	1990-1999	57,9 %	42,1 %	
	2000-2009	38,9 %	61,1 %	
	≥2010	53,3 %	46,7 %	
Area geografica:				0,002
	Nord	65,4 %	34,6 %	
	Centro	38,2 %	61,8 %	
	Sud e Isole	29,7 %	70,3 %	
Tipo di ambulatorio:				0,673
	Ospedaliero non universitario	51,7 %	48,3 %	
	Sul territorio	38,5 %	61,5 %	
	Ospedaliero Universitario	57,1 %	42,9 %	
	Privato	50,0 %	50,0 %	
	Privato convenzionato	40,0 %	60,0 %	
Pazienti con diabete di tipo 1 seguiti:				0,001
	<50	23,3 %	76,7 %	
	50-199	51,7 %	48,3 %	
	≥200	80,0 %	20,0 %	

zienti con T1DM sono stati: (1) ottenere un miglioramento del compenso glicemico, (2) ottenere un calo ponderale e (3) ridurre il fabbisogno di insulina. I tre motivi meno frequentemente considerati per la prescrizione sono stati: (1) migliorare il valore di glicemia a digiuno o nel post-prandiale, (2) soddisfare una richiesta del paziente e (3) migliorare il controllo della pressione arteriosa.

Solo il 50% dei prescrittori ha chiesto ai pazienti di firmare un consenso informato per l'uso off-label di questi farmaci (ricordiamo che il sondaggio AMD è stato condotto prima dell'approvazione da parte di EMA di dapagliflozin per il trattamento di pazienti con T1DM e che la prescrizione era a tutti gli effetti off-label). Tra i medici prescrittori, il 25% non ha prescritto strisce per la misurazione dei chetoni nelle urine o nel sangue ai pazienti T1DM che avrebbero usato SGLT2i, e solo il 20,8% ha suggerito ai pazienti con T1DM di controllare i chetoni nelle urine o nel sangue in caso di iperglicemia (glicemia capillare ≥ 200 mg/dl) durante la terapia con SGLT2i. Tutti i prescrittori hanno raccomandato ai pazienti di evitare la disidratazione ed il digiuno prolungato durante l'assunzione di SGLT2i; tuttavia, solo il 27,8% di loro ha rivisto con i pazienti segni e sintomi della chetosi e solo il 9,7% ha fornito ai pazienti tutte le sei raccomandazioni suggerite dagli esperti ed elencate nel sondaggio (domanda 12).

Per quanto riguarda la prescrizione off-label di SGLT2i a donne adulte con T1DM in età fertile, il 19,4%

dei prescrittori non ha fornito informazioni sul rischio di assumere questi farmaci nella fase del concepimento, mentre solo il 12,5% di loro ha fornito alle pazienti tutte e quattro le raccomandazioni elencate nel sondaggio, necessarie quando si prescrivono a donne in età fertile farmaci non autorizzati all'uso in gravidanza (domanda 13). Il 96% dei prescrittori ha riportato che i pazienti con T1DM erano soddisfatti della terapia con SGLT2i in aggiunta all'insulina.

Discussione

A nostra conoscenza, questo è il primo report sulla prescrizione off-label di SGLT2i a pazienti con T1DM da parte di specialisti che nella loro pratica clinica seguono pazienti con T1DM.

Riconosciamo che gli specialisti che hanno risposto al nostro sondaggio potrebbero non essere rappresentativi di tutti gli specialisti che seguono pazienti con T1DM in Italia, per il numero limitato di coloro che hanno completato il sondaggio e per il fatto che l'invito a partecipare al sondaggio è stato esteso ai membri di una sola società scientifica in ambito diabetologico. Tuttavia, il gruppo di specialisti che ha partecipato è eterogeneo per area geografica (provenendo da quasi tutte le regioni italiane), tipo di pratica clinica (sono rappresentati ambulatori all'interno di strutture ospedaliere di diversa tipologia e

Tabella 2 | Risposte a selezionate domande del sondaggio. I dati sono presentati come numero di specialisti che hanno selezionato una specifica risposta, con relativo valore percentuale tra parentesi.

Tipo di trattamento insulinico dei pazienti a cui è stato prescritto un SGLT2i	MDI CSII Entrambe	44 (61,1 %) 3 (4,2 %) 25 (34,7 %)
Tipo di monitoraggio glicemico in uso ai pazienti a cui è stato prescritto un SGLT2i	Solo SMBG Solo CGM Solo FGM Più d'uno	24 (33,8 %) 6 (8,4 %) 7 (9,9 %) 34 (47,9 %)
Motivi per cui è stato prescritto un SGLT2i ai pazienti con T1DM*	Per migliorare un controllo glicemico non ottimale Per favorire il calo ponderale Per ridurre il fabbisogno insulinico Per i risultati presenti in letteratura/presentazioni ai congressi Per ridurre il rischio cardiovascolare Per ridurre il rischio di ipoglicemia Per migliorare il controllo della pressione arteriosa Per richiesta del paziente Per ridurre la glicemia a digiuno piuttosto che la post-prandiale	62 (86,1 %) 45 (62,5 %) 39 (54,2 %) 30 (41,7 %) 19 (26,4 %) 7 (9,7 %) 6 (8,3 %) 5 (6,9 %) 2 (2,8 %)
Utilizzo di un consenso informato per la prescrizione off-label di SGLT2i a pazienti con T1DM	Sì No Non ricordo	36 (50,0 %) 34 (47,2 %) 2 (2,8 %)
Disponibilità di strisce per la misurazione di chetoni nei pazienti con T1DM a cui è stato prescritto un SGLT2i	No Per chetoni urinari (prescrizione precedente o concomitante con SGLT2i) Per chetoni nel sangue capillare (prescrizione precedente o concomitante con SGLT2i) Non ricordo	18 (25,0 %) 14 (19,4 %) 37 (51,4 %) 3 (4,2 %)
Raccomandazioni per ridurre il rischio di chetosi*	Abbondante assunzione di liquidi Evitare il digiuno prolungato Misurazione di chetoni durante i giorni di malattia Misurazione dei chetoni quando lo zucchero nel sangue è alto Non iniziare una dieta a basso contenuto di carboidrati senza consultare uno specialista Esamina le cause e i sintomi più comuni della chetosi Nessuna delle raccomandazioni precedenti	53 (73,6 %) 48 (66,7 %) 43 (59,7 %) 42 (58,3 %) 27 (37,5 %) 20 (27,8 %) 1 (1,4%)
Raccomandazioni/informazioni per donne in età fertile*	Interrompere immediatamente gli SGLT2i in caso di gravidanza non pianificata Avviare una programmazione della gravidanza in caso di desiderio di maternità Usare una contraccezione efficace se sessualmente attive Gli effetti degli SGLT2i sull'embriogenesi non sono noti Nessuna delle precedenti raccomandazioni / informazioni Non ricordo	35 (48,6 %) 33 (45,8 %) 31 (43,1 %) 28 (38,9 %) 8 (11,1 %) 7 (9,7 %)
Soglia del glucosio raccomandata per i test dei chetoni (solo per gli specialisti che hanno effettivamente messo a disposizione dei pazienti strumenti per la misurazione dei chetoni)	150 mg/dl 200 mg/dl 250 mg/dl 300 mg/dl 350 mg/dl Nessuna soglia di glucosio raccomandata	1 (2,0 %) 13 (25,5 %) 14 (27,4 %) 7 (13,7 %) 0 (0 %) 16 (31,4 %)
Soddisfazione del paziente riguardo l'uso degli SGLT2i come trattamento aggiuntivo al regime di insulinico	Soddisfatto Né soddisfatto né insoddisfatto Insoddisfatto Non ricordo	69 (95,8 %) 1 (1,4 %) 1 (1,4 %) 1 (1,4 %)

Le domande connotate da asterisco (*) consentivano risposte multiple.

MDI = Iniezioni giornaliere multiple; CSII = Infusione sottocutanea continua di insulina (i.e., microinfusore); SMBG = automonitoraggio della glicemia capillare; FGM = monitoraggio flash del glucosio; CGM = monitoraggio continuo del glucosio.

ambulatori sul territorio) e numero di pazienti con T1DM in carico.

I risultati del nostro sondaggio (Tabella 2) evidenziano carenze nell'informazione del paziente, con solo 21% dei prescrittori che ha suggerito ai pazienti T1DM di controllare i chetoni nelle urine o nel sangue in caso di iperglicemia (glicemia capillare ≥ 200 mg/dl) durante la terapia con SGLT2i e solo il 27,8% che ha rivisto con i pazienti segni e sintomi della chetosi. Affinché la terapia con SGLT2i in pazienti con T1DM non si traduca in un aumentato rischio di chetosi/chetoacidosi che vanificherebbe i benefici ottenuti in termini di controllo metabolico, sarebbe auspicabile che la prescrizione di questa classe di farmaci in pazienti con T1DM fosse gestita da specialisti esperti. Prima della loro prescrizione deve essere considerata d'obbligo una seduta educativa con i pazienti con T1DM candidati alla terapia con SGLT2i nella quale vengano rivalutati i seguenti aspetti: la prevenzione della chetosi/chetoacidosi, la precoce individuazione dei sintomi, l'utilizzo di dispositivi per la misurazione dei chetoni nelle urine o sul sangue capillare, per quali valori di glicemia eseguire la misurazione e ai provvedimenti da prendere in caso di chetonuria o chetonemia, in base alle indicazioni disponibili in letteratura⁽¹⁴⁾.

Anche nel caso di prescrizione degli SGLT2i alle donne in età fertile con T1DM i risultati del nostro sondaggio evidenziano carenze nell'informazione alle pazienti, con solo il 12,5% dei prescrittori che ha fornito alle pazienti tutte e quattro le raccomandazioni necessarie quando si prescrivono a donne in età fertile farmaci non autorizzati all'uso in gravidanza. Per quanto riguarda la prescrizione degli SGLT2i alle donne in età fertile con diabete (di tipo 1 o di tipo 2) è importante ricordare che questi farmaci non sono autorizzati per l'uso in gravidanza, non essendo noti gli effetti sul feto se assunti nel periodo del concepimento. Per tale ragione è d'obbligo informare le pazienti di possibili effetti sul feto e suggerire l'utilizzo di metodi contraccettivi efficaci durante l'assunzione di SGLT2i, strategia fondamentale per una adeguata programmazione della gravidanza, auspicabile in tutte le donne con diabete che hanno un desiderio di maternità⁽¹³⁾.

In ultimo, ma non meno importante, nel sondaggio AMD solo la metà dei prescrittori ha chiesto ai pazienti di firmare un consenso informato per l'uso off-label di questi farmaci che, al momento del sondaggio AMD non erano autorizzati per il trattamento di pazienti con T1DM, come prevede la normativa vigente⁽¹⁹⁾. Questo aspetto è stato superato per dapagliflozin, dall'approvazione di EMA per il trattamento

di selezionati pazienti con T1DM in aggiunta all'insulina⁽¹⁵⁾. Rimane al momento l'obbligo del consenso informato per l'uso off-label per la prescrizione di canagliflozin ed empagliflozin.

Considerata la necessità di nuove strategie terapeutiche per il trattamento dei pazienti con T1DM e i dati di efficacia riportati dai RCTs⁽³⁻⁹⁾, gli SGLT2i rappresentano di fatto un'opportunità reale per migliorare il controllo glicemico di selezionati pazienti con T1DM nella pratica clinica, ovvero in condizioni di real world. Tuttavia, i risultati del sondaggio AMD documentano l'urgente necessità di migliorare le conoscenze degli specialisti e dei pazienti sull'appropriatezza prescrittiva e la prevenzione attiva della DKA. L'utilizzo di SGLT-i in pazienti con T1DM non correttamente selezionati o informati potrebbe portare ad un significativo incremento dei casi di DKA e DKA euglicemica, con un rischio individuale per i singoli pazienti, ma anche la possibilità che la prescrizione di questi farmaci nei pazienti con T1DM venga limitata o impedita dagli enti regolatori per motivi di sicurezza.

Prescrivere in sicurezza un SGLT2 inibitore a pazienti con diabete di tipo 1

EFFICACIA E SICUREZZA DEGLI SGLT-I IN PAZIENTI CON T1DM

Di tutte le tre molecole di SGLT2i autorizzate in Italia (canagliflozin, studi DEPICT per dapagliflozin, studi EASE per empagliflozin) e per sotagliflozin (programma InTandem) sono disponibili i risultati degli studi clinici registrativi⁽³⁻⁹⁾. I criteri di inclusione utilizzati in questi studi sono molto simili: pazienti adulti con diagnosi di T1DM, in terapia insulinica da almeno un anno, con controllo glicemico inadeguato (HbA1c compresa tra 7 e 11%) nonostante terapia insulinica ottimizzata multi-iniettiva (MDI) o microinfusore (CSII). Il disegno degli studi prevedeva una prima fase di ottimizzazione della terapia insulinica, secondo algoritmi di titolazione, una fase di lead-in con placebo e a seguire la fase di trattamento attivo, della durata fino ad un massimo di 52 settimane.

La tabella 3 riassume i dati di efficacia e sicurezza degli studi clinici di canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin e sotagliflozin nei pazienti con T1DM. Sono inoltre stati studiati diversi dosaggi della stessa molecola per individuare il dosaggio con massima (o pari) efficacia e miglior profilo di sicurezza nella popolazione in studio. In tutti i trials è stato raggiunto l'outcome primario di efficacia. Considerando complessivamente gli studi di fase II e III condotti su queste molecole, in media l'aggiunta di SGLT-i all'insuli-

Figura 3a | Caratteristiche degli studi e risultati relativi all'outcome primario dei principali studi pubblicati in letteratura⁹ sull'utilizzo di SGLT-i in pazienti con T1DM. Alcune variabili vengono riportate come variazione assoluta o come differenza rispetto al gruppo di controllo.

Pubblicazione	Pubmed ID	Farmaco	Fase studio	N. soggetti	Durata (settimane)	Outcome primario	Bracci di trattamento	Risultati outcome primario
Henry RR, 2015	26486192	Canagliflozin	2	351	18	Proporzione di soggetti che presentavano a 18 settimane una riduzione di HbA1c $\geq 0,4\%$ senza incremento di peso	Cana 300 mg Cana 100 mg Placebo	41.1% 36.9% 14.5%
Dandona P, 2017 DEPICT-1	28919061	Dapagliflozin	3	747	52	Riduzione di HbA1c a 24 settimane	Dapa 10 mg Dapa 5 mg Placebo	-0.45% -0.42% vs pbo
Mathieu C, 2018 DEPICT-2	30026335	Dapagliflozin	3	813	24	Riduzione di HbA1c a 24 settimane	Dapa 10 mg Dapa 5 mg Placebo	-0.42% -0.37% 0
Rosenstock J, 2018 EASE-2	30287422	Empagliflozin	3	730	52	Riduzione di HbA1c a 24 settimane	Empa 25 mg Empa 10 mg Placebo	-0.53% -0.54% Vs pbo
Rosenstock J, 2018 EASE-3	30287422	Empagliflozin	3	975	26	Riduzione di HbA1c a 24 settimane	Empa 25 mg Empa 10 mg Empa 2.5 mg Placebo	-0.52% -0.45% -0.28% Vs pbo
Buse JB, 2018 InTandem1	29937430	Sotagliflozin	3	793	52	Riduzione di HbA1c a 24 settimane	Sota 400 mg Sota 200 mg Placebo	-0.41% -0.36% Vs pbo
Danne T, 2018 InTandem2	29937431	Sotagliflozin	3	782	52	Riduzione di HbA1c a 24 settimane	Sota 400 mg Sota 200 mg Placebo	-0.35% -0.37% Vs pbo
Garg SK, 2017 InTandem3	28899222	Sotagliflozin	3	1402	24	Proporzione di soggetti che a 24 settimane presentavano HbA1c < 7,0% in assenza di episodi di DKA e/o ipoglicemia severa	Sota 400 mg Placebo	28.6% 15.2%

na nei pazienti con T1DM si traduce in una riduzione di HbA1c di circa 0,4/0,5%, una perdita di peso di 3/4 kg e una riduzione del fabbisogno di insulina giornaliero del 10/15%. L'incidenza di ipoglicemia non è omogenea nei diversi studi, ma considerando la significativa riduzione di HbA1c, non è stato osservato un aumento di ipoglicemie gravi durante l'utilizzo di SGLT-i. Anche i dati di monitoraggio continuo della glicemia interstiziale (real time continuous glucose monitoring – RT-CGM) confermano un significativo incremento del tempo in euglicemia (Time in Range – TIR) di circa 3 ore al giorno, senza un aumento di tempo speso in ipoglicemia^(4,7,8,20,21).

Dal punto di vista della sicurezza, particolare attenzione deve essere posta sul rischio di chetosi e DKA. Nei pazienti con T1DM, l'inibizione del SGLT determina una riduzione del fabbisogno insulinico associata ad un incremento della

glucagonemia. Lo squilibrio che ne consegue a favore della glucagonemia aumenta la gluconeogenesi epatica e riduce l'utilizzazione periferica del glucosio innescando la produzione e l'accumulo dei corpi chetonici con conseguente rischio di chetosi e chetoacidosi. In presenza di SGLT-i la produzione e l'accumulo di corpi chetonici non è necessariamente accompagnata da iperglicemia, per l'attività glicosurica del farmaco. Quindi chetosi e chetoacidosi si possono sviluppare a livelli di glicemia normali o solo moderatamente elevati (chetoacidosi euglicemica, euDKA). Gli studi riportano che il 3-4% dei partecipanti agli RCTs sviluppa DKA nel corso del trattamento con SGLT-i, rispetto a 0-1,6% riportato per i pazienti nel braccio di controllo⁽³⁻⁹⁾. È inoltre ragionevole pensare che, in condizioni di real world, ovvero quando queste molecole verranno prescritte come parte

Figura 3b | Dati di efficacia e sicurezza dei principali studi pubblicati in letteratura⁹ sull'utilizzo di SGLT-i in pazienti con T1DM. La variazione di HbA1c, peso corporeo e fabbisogno insulinico sono riportati in termini percentuali rispetto al baseline o assoluti, a seconda dei dati disponibili nei lavori pubblicati e nel materiale supplementare disponibile, come specificato in tabella. Gli eventi avversi sono riportati come proporzione dei pazienti che ha presentato l'evento avverso o come Event Rate Ratio (ERR). ND = dati non disponibili. SAE = eventi avversi seri. DKA = chetoacidosi diabetica. IVU = infezioni delle vie urinarie.

Pubblicazione	Bracci	Δ HbA1c	Δ peso corporeo	Δ fabbisogno insulinico	Ipoglicemie severe	SAE chetoni-correlati	Infezioni genitali	IVU
Henry RR, 2015	Cana 300 mg Cana 100 mg Placebo	-0,24% -0,27% +0,01%	-5,1% -3,1% +0,3%	-6,0 UI die -2,5 UI die +1,6 UI die	6,8% 2,6% 1,7%	9,4% 5,1% 0%	21,2% 4,2% 5,6%	ND
Dandona P, 2017 DEPICT-1	Dapa 10 mg Dapa 5 mg Placebo	-0,31% -0,27% +0,06%	-4,39% -2,8% +0,15%	ND	8,4% 10,5% 11,5%	4,4% 4,7% 1,2%	13,5% 15,5% 3,1%	5,4% 11,6% 8,1%
Mathieu C, 2018 DEPICT-2	Dapa 10 mg Dapa 5 mg Placebo	-0,42% -0,37% (vs pbo)	-3,74% -3,21% (vs pbo)	-11,08% -10,78% (vs pbo)	8,5% 6,3% 7,7%	1,1% 3,3% 0	7,8% 10,0% 1,8%	3,7% 6,6% 4,4%
Rosenstock J, 2018 EASE-2	Empa 25 mg Empa 10 mg Placebo	-0,45% -0,39% (vs pbo)	-3,6 kg -3,2 kg (vs pbo)	-12,9% -12,0% (vs pbo)	0,73 0,74 (ERR vs pbo)	Dati disponibili pooled EASE2 e EASE3		
Rosenstock J, 2018 EASE-3	Empa 25 mg Empa 10 mg Empa 2,5 mg Placebo	-0,52% -0,45% -0,28% (vs pbo)	-3,4 kg -3,0 kg -1,8 kg (vs pbo)	-12,6% -9,5% -6,4% (vs pbo)	1,02 1,20 0,94 (ERR vs pbo)	36,4% 31,6% 17,0% 15,7-13,3%	14,3% 12,8% 5,4% 4,3/2,5%	8,4% 9,6% 5,4% 8,5/4,6%
Buse JB, 2018 InTandem1	Sota 400 mg Sota 200 mg Placebo	-0,31% -0,25% (vs pbo)	-4,32 kg -2,35 kg (vs pbo)	-6,22UI die -2,07 UI die +2,52 UI die	6,5% 6,5% 9,7%	4,2% 3,4% 0,4%	13,0% 9,1% 3,4%	4,2% 9,9% 7,1%
Danne T, 2018 InTandem2	Sota 400 mg Sota 200 mg Placebo	-0,32% -0,21% (vs pbo)	-2,92 kg -2,18 kg (vs pbo)	-5,35 UI die -4,79 UI die -1,98 UI die	2,3% 5,0% 5,0%	3,4% 2,3% 0%	11,0% 9,2% 2,3%	6,8% 4,2% 5,0%
Garg SK, 2017 InTandem3	Sota 400 mg Placebo	-0,46% (vs pbo)	+2,98 kg (vs pbo)	-5,3 U die (vs pbo)	3,0% 2,4%	3,4% 0,7%	6,4% 2,1%	3,6% 3,8%

della normale pratica clinica, la frequenza di DKA sarà maggiore per la meno rigorosa selezione dei pazienti, la minore educazione terapeutica offerta e il meno frequente follow-up.

SELEZIONE DEL PAZIENTE CON T1DM A CUI PRESCRIVERE SGLT2 INIBITORI E RACCOMANDAZIONI PER LA MITIGAZIONE DEL RISCHIO DI DKA

Il CHMP ha fornito un elenco di suggerimenti per mitigare il rischio di chetoacidosi diabetica (DKA) nei pazienti con T1DM che assumono SGLT-i, inclusa la selezione dei pazienti, la gestione del diabete e indicazioni per la mitigazione del rischio di DKA, soprattutto mediante il monitoraggio dei valori di beta-idrossibutirrato (β OHB) nel sangue capillare. Raccomandazioni simili sono state presentate in dettaglio in un recente documento di consenso pubblicato su *Diabetes Care*⁽¹⁴⁾.

Il primo step per un utilizzo in sicurezza di SGLT-i in pazienti con T1DM prevede una adeguata selezione

del paziente. Le indicazioni al momento candidano al trattamento con SGLT2i pazienti di età adulta con diabete di tipo 1 sovrappeso od obesi ($BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$). Per assenza di dati di efficacia e sicurezza, l'utilizzo di questi farmaci è attualmente controindicato in soggetti sotto i 18 anni e in donne in gravidanza o che stanno programmando la gravidanza. È inoltre auspicabile, per evitare gravidanze non programmate durante l'assunzione di SGLT-i, che le donne in età fertile ricevano adeguato counselling su metodi contraccettivi efficaci e programmazione della gravidanza.

Per un aumentato rischio di chetosi/chetacidosi gli SGLT-i non dovrebbero essere prescritti a pazienti che seguono diete chetogeniche o a basso contenuto di carboidrati, in soggetti che frequentemente saltano i pasti o che assumono significative quantità di alcoolici. Altri fattori di rischio per DKA durante terapia con SGLT-i sono l'utilizzo del microinfusore (per il rischio di di-

sconnessione o malfunzionamento della linea di infusione), aver avuto frequenti DKA nell'ultimo periodo, saltare con una certa frequenza le dosi di insulina e presentare periodi significativamente lunghi di iperglicemia. Tuttavia, l'indicazione può essere rivalutata qualora i pazienti si dimostrassero disponibili a modificare lo stile di vita e la gestione del diabete sulla base di indicazioni specialistiche. In generale, pazienti con basso coinvolgimento nella gestione del diabete presentano un rischio aumentato di DKA durante uso di SGLT-i e la prescrizione di questi farmaci a questa tipologia di pazienti deve essere attentamente ponderata. Il paziente ideale è un paziente adulto, che segua una dieta con normale contenuto di carboidrati, non faccia uso eccessivo di alcool e non assuma sostanze psicotrope, affidabile in termini di aderenza alla terapia e gestione del diabete, che sia disponibile a seguire correttamente e puntualmente le indicazioni sull'automonitoraggio glicemico e dei chetoni su sangue capillare o urinari.

Il secondo step è la prevenzione della chetosi. A questo scopo è indispensabile che i pazienti vengano istruiti sulla necessità di evitare comportamenti a rischio, come l'assunzione di alcoolici in grande quantità, l'eliminazione o forte riduzione dei carboidrati dalla dieta e il praticare un'attività fisica particolarmente intensa. In caso fosse previsto un evento metabolicamente stressante, come una seduta di allenamento estremo o un intervento chirurgico, è consigliato sospendere la terapia con SGLT2i almeno 24 ore prima (idealmente 3 giorni prima se l'allenamento o l'intervento sono programmati). È inoltre utile sospendere la terapia con SGLT2i in caso di malattia intercorrente, ospedalizzazione ed in caso di disidratazione. Anche in caso di modifica sostanziale del trattamento insulinico (ad es. passaggio da MDI a CSII o passaggio da CSII manuale a modalità automatica), è auspicabile sospendere temporaneamente la terapia con SGLT2i fino a stabilizzazione della dose insulinica e al raggiungimento di un buon controllo glicemico con livelli di chetoni nell'intervallo di normalità (<0,6 mmol/L).

Nell'ambito di situazioni a rischio o in presenza di sintomi suggestivi per la presenza di chetoni, è fondamentale che il paziente possa misurare i chetoni urinari o il β OHB nel sangue capillare. Deve pertanto aver ricevuto, in sede di prescrizione della terapia, adeguata istruzione e formazione sull'esecuzione del test per la misurazione

dei chetoni ed aver appreso come interpretarne i risultati. È inoltre auspicabile che il β OHB capillare venga verificato prima dell'inizio della terapia e deve essere inferiore a 0,6 mmol/L. La seduta educativa con il paziente dovrebbe comprendere anche la revisione dei sintomi di chetosi/chetoacidosi e cosa fare praticamente in caso di livelli di chetoni al di sopra della soglia di normalità (0,6 mmol/L).

Un punto importante per la prevenzione della DKA è l'adeguato aggiustamento delle dosi insuliniche nella fase di avvio della terapia. Una riduzione del fabbisogno insulinico si rende generalmente necessaria per evitare le ipoglicemie, ma la riduzione deve essere cauta proprio per evitare l'insorgenza di chetosi. Con l'inibizione di SGLT2 soltanto (ovvero con l'utilizzo di empagliflozin, dapagliflozin e canagliflozin) la riduzione percentuale è simile fra boli e basale o maggiore per la basale, mentre con l'inibizione SGLT1 e 2 (sotagliflozin attualmente non in commercio), la riduzione osservata negli studi clinici era principalmente di insulina rapida ai pasti. I criteri utili per stabilire la riduzione della posologia insulinica includono anche i profili di glicemia capillare o CGM, la sensibilità alle ipoglicemie e il grado di compenso glicemico. Viene suggerita una riduzione del 10-20% delle dosi di insulina in soggetti con adeguato controllo (HbA1c <58 mmol/mol o 7,5%), mentre per pazienti con livelli di HbA1c fuori target potrebbe non rendersi necessaria alcuna modifica, oppure solo una lievissima riduzione delle dosi prescritte. Gli schemi di riduzione della posologia insulinica devono pertanto essere individualizzati.

Dai dati dei RCTs, il rischio di DKA sembra essere dose-dipendente. Per tale ragione, la terapia con SGLT2 inibitori deve essere avviata al dosaggio minimo disponibile ed incrementata successivamente solo in quei pazienti che non dimostrino problemi nella prima fase di terapia e necessitano di maggiore effetto sulle glicemie. La dapagliflozina è stata approvata per il trattamento del T1DM in aggiunta all'insulina alla dose di 5 mg/die, ovvero la metà della dose utilizzata nel trattamento dei pazienti con T2DM. I pazienti devono essere istruiti a misurare i livelli di acetoacetato nelle urine (l'unico chetone misurato dalle strisce per la misurazione dei chetoni urinari) o β OHB su sangue capillare in presenza dei seguenti sintomi, potenzialmente indicativi di chetosi/chetoacidosi: nausea, vomito, disidratazione, sete eccessiva, poliuria, affaticamento,

Tabella 4 | Valori di beta-idrossibutirrato (β OHB) capillare o chetoni urinari e relative azioni raccomandate. Tratta e modificata da Danne T et al¹⁴

β OHB capillare	Chetoni urinari	Azione raccomandata
<0.6 mmol/L (normale)	negativo	Nessuna azione
0,6-1,5 mmol/L	Tracce / debolmente positivo $\pm / +$	<ul style="list-style-type: none"> · Sospendere l'assunzione di gliflozine · Assumere 15-30 g di carboidrati a rapido assorbimento e bere 300-500 ml di acqua ogni ora · Somministra insulina rapida secondo rapporto I:CHO e FSI* · Ricontrollare la chetonemia ogni 3-4 ore fino a risoluzione · Monitorare attentamente la glicemia In caso di mancata riduzione dei livelli di chetoni su sangue capillare o urine, contattare il medico
1,6/3 mmol/L	Francamente positivi ++	Mettere in atto quanto sopra e contattare il medico
>3 mmol/L	Elevati +++ / ++++	Contattare rapidamente il medico e/o considerare un accesso in Pronto Soccorso

*Garg et al²² propongono di aumentare del 50% il fabbisogno insulinico calcolato.

perdita di appetito, malessere, debolezza e respiro affannoso.

Qualora i livelli di chetoni fossero elevati, per la prevenzione della DKA, è importante sospendere la terapia con SGLT2 inibitori fino a loro normalizzazione. La gestione del paziente con chetosi prevede l'assunzione di circa 30 gr di carboidrati, somministrazione di insulina rapida (preferibilmente per iniezione sottocutanea anche nei pazienti in microinfusore) e adeguata idratazione (almeno 300/500 ml di liquidi non zuccherati ogni ora). I valori di glicemia vanno verificati ogni 1/2 ore e i valori di chetoni ricontrollati ogni 3/4 ore. I pazienti in terapia con microinfusore devono verificare l'adeguato funzionamento del dispositivo e del set infusoriale ed eventualmente sostituirlo o passare alla terapia insulinica sottocutanea. È auspicabile che i pazienti con T1DM in terapia con SGLT2i abbiano accesso (almeno telefonico) immediato ad un medico per confrontarsi sulla gestione in acuto in caso di chetosi. In caso di peggioramento dei sintomi o dei livelli di chetoni, il paziente deve potersi riferire ad un medico. In caso di accesso ai dipartimenti di emergenza, è importante che il paziente riferisca di essere in terapia con SGLT-i (a questo scopo si può valutare l'utilità di card personali che il paziente può portare con sé che informano sul rischio di DKA e euDKA. Nella tabella 4 sono riassunte le azioni raccomandate in caso di riscontro di valori aumentati di β OHB su sangue capillare o di chetoni urinari.

Al momento della prescrizione di SGLT2i a pazienti con T1DM per facilitare la verifica della corretta selezione del paziente e dell'aderenza alle

raccomandazioni per mitigare il rischio di DKA si può utilizzare la checklist riportata in tabella 5, che è stata elaborata sulla base delle raccomandazioni di pannelli di esperti precedentemente citate^(14,22). La checklist può essere scaricata dal sito AMD [inserire link].

Il materiale informativo per i pazienti con T1DM a cui viene prescritto un SGLT2i, elaborato dal Gruppo di Studio Diabete di Tipo 1 si trova nell'allegato 2 [<http://www.jamd.it/wp-content/uploads/2020/03/05-Allegato-2.pdf>]. Un esempio di consenso informato per l'uso off-label di SGLT2i (canagliflozin o empagliflozin) si trova nell'allegato 3 [<http://www.jamd.it/wp-content/uploads/2020/03/05-Allegato-3.pdf>].

Gli Autori ringraziano tutti gli specialisti che hanno dedicato parte del proprio tempo a rispondere a questo sondaggio ed esprimono riconoscenza a AMD per il supporto a questo progetto.

Conflitto di interessi

Relativamente all'argomento trattato da questo articolo, SM è stata ricercatore responsabile presso la sua istituzione di due studi clinici randomizzati sponsorizzati da Lexicon su sotaliflozin e ha ricevuto compensi per consulenza da Sanofi Italia; RC ha ricevuto speaker fees da AstraZeneca Italia, PDB ha ricevuto speaker fees da AstraZeneca Italia, Boehringer Ingelheim Italia e Mundipharma Italia e GLP ha ricevuto speaker fees da AstraZeneca Italia e Boehringer Ingelheim Italia; FB, CM, AG, MSZ e FPT non hanno conflitti di interessi da dichiarare.

Tabella 5 | Checklist per la prescrizione di SGLT-i a pazienti con T1DM.

SELEZIONE DEL PAZIENTE		
		
Età ≥ 18 anni?	Si	No
BMI ≥ 27 kg/m ² ?	Si	No
È in regime di dieta chetogenica o a basso contenuto di CHO?	No	Si
Assume eccessive quantità di alcool?	No	Si
Pratica sport con allenamenti o gare intensive?	No	Si
Il paziente è "affidabile" (ovvero viene regolarmente alle visite, contatta il centro diabetologico in caso di problemi, assume regolarmente la terapia e segue le indicazioni su automonitoraggio e gestione della terapia)?	Si	No
Se il paziente candidato è una donna in età fertile, è stato proposto un counseling sulla contraccezione e la programmazione della gravidanza?	Si	No
La paziente sta programmando una gravidanza o è al momento in gravidanza o allattamento?	No	Si
MITIGAZIONE DEL RISCHIO DI CHETOSI e DKA		
		
È stato consegnato al paziente il dispositivo di misurazione dei chetoni capillari/urinari?	Si	No
Il paziente è stato istruito all'uso del dispositivo?	Si	No
È stato rivisto con il paziente quando misurare i chetoni su sangue capillare o sulle urine?	Si	No
È stata rivista con il paziente l'interpretazione dei risultati dei chetoni su sangue capillare o sulle urine?	Si	No
Il paziente è stato istruito su quando sospendere precauzionalmente la terapia (intervento chirurgico, digiuno, disidratazione, evento stressante, allenamento intensivo, malattie intercorrenti)?	Si	No
Sono stati rivisti con il paziente i sintomi di chetosi (nausea, vomito, disidratazione, sete eccessiva, poliuria, affaticamento, perdita di appetito, malessere, debolezza e respiro affannoso)?	Si	No
È stata rivista con il paziente la gestione di elevati livelli di chetoni su sangue capillare o sulle urine?	Si	No
È stato fornito al paziente un recapito medico da contattare in caso di livelli elevati di chetoni nel sangue capillare o sulle urine?	Si	No
È stato chiesto al paziente di firmare un consenso informato per l'utilizzo off-label nel caso si prescriva canagliflozin o empagliflozin?	Si	No

Bibliografia

1. Associazione Medici Diabetologi. Annali AMD 2018. Valutazione degli indicatori AMD di qualità dell'assistenza al diabete di tipo 1 e 2 in Italia. Idelson-Gnocchi, 2018.
2. Miller KM, Foster NC, Beck RW, Bergenstal RM et al. Current State of Type 1 Diabetes Treatment in the U.S. Updated Data From the T1D Exchange Clinic Registry. *Diabetes Care* 38:971–978, 2015.
3. Buse JB, Garg SK, Rosenstock J et al. Sotagliflozin in combination with optimized insulin therapy in adults with type 1 diabetes: the North American inTandem1 study. *Diabetes Care*. Sep;41(9):1970–1980, 2018
4. Danne T, Cariou B, Banks P et al. A1C and hypoglycemia reduction at 24 and 52 weeks with sotagliflozin in combination with insulin in adults with type 1 diabetes: the European in Tandem2 study. *Diabetes Care* 41:1981–1990, 2018.
5. Garg, SK, Henry RR, Banks P, Buse JB et al. Effects of Sotagliflozin Added to Insulin in Patients with Type 1 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 377:2337–2348, 2017.
6. Dandona P, Mathieu C, Phillip M et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-1): 24 week results from a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5:864–876, 2017.
7. Mathieu C, Dandona P, Gillard P et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (the DEPICT-2 Study): 24-week results from a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 41:1938–1946, 2018.
8. Rosenstock J, Marquard J, Laffel LM, Neubacher D et al. Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes: The EASE trials. *Diabetes Care* Dec 41:2560–2569, 2018.
9. Henry RR, Thakkar P, Tong C, Polidori D et al. Efficacy and safety of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* Dec 38:2258–65, 2015.
10. Kluger AY, Tecson KM, Lee AY, Lerma EV et al. Class effects of SGLT2 inhibitors on cardiorenal outcomes. *Cardiovasc Diabetol* 5;18 :99, 2019.
11. Van Raalte DH, Bjornstad P, Persson F, Powell DR et al. The Impact of Sotagliflozin on Renal Function, Albuminuria, Blood Pressure, and Hematocrit in Adults With Type 1 Diabetes *Diabetes Care* 42:1921–1929, 2019.
12. Ferrannini E. Sodium-Glucose Co-transporters and Their Inhibition: Clinical Physiology. *Cell Metab* 26:27–38, 2017.
13. Foster NC, Beck RW, Miller KM, Clements MA et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016–2018. *Diabetes Technol Ther* 21:66–72, 2019.
14. Danne T, Garg S, Peters AL, Buse JB et al. International consensus on risk management of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors. *Diabetes Care* 42 :1147–1154, 2019.
15. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forxiga>, consultato il 28 gennaio 2020.
16. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zynquista>, consultato il 28 gennaio 2020.
17. Lyons SK, Hermann JM, Miller KM, et al. Use of adjuvant pharmacotherapy in type 1 diabetes: international comparison of 49,996 individuals in the prospective diabetes follow-up and T1D Exchange registries. *Diabetes Care* 40: e139–e140, 2017.
18. AMD-SID Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018, 27 apr 2018.
19. Art. 3 D.Lgs. 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, nella Legge 8 aprile 1998, n. 94.1.
20. Mathieu C, Dandona P, Phillip M, Oron T, Lind M, Hansen L, Thorén F, Xu J, Langkilde AM; DEPICT-1 and DEPICT-2 Investigators. Glucose Variables in Type 1 Diabetes Studies With Dapagliflozin: Pooled Analysis of Continuous Glucose Monitoring Data From DEPICT-1 and -2. *Diabetes Care* 42:1081–1087, 2019.
21. Rodbard HW, Peters AL, Slee A, Cao A, Traina SB, Alba M. The Effect of Canagliflozin, a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, on Glycemic End Points Assessed by Continuous Glucose Monitoring and Patient-Reported Outcomes Among People With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 40:171–180, 2017.
22. Garg SK, Peters AL, Buse JB, Danne T. Strategy for Mitigating DKA Risk in Patients with Type 1 Diabetes on Adjunctive Treatment with SGLT Inhibitors: A STICH Protocol. *Diabetes Technol Ther* 20:571–575, 2018.