

RESEARCH ARTICLE

Effetti indesiderati e persistenza del trattamento con gliflozine in pazienti con diabete mellito tipo 2

Undesirable effects and persistence of gliflozine treatment in patients with type 2 diabetes mellitus

V. De Mori¹, A. Balini¹, D. Bertola¹, D. Berzi¹, F. Forloni¹, G. Meregalli¹, G. Veronesi², A.C. Bossi¹

¹ UOC Malattie Endocrine - Centro Regionale per il Diabete Mellito, ASST Bergamo Ovest, Treviglio (BG). ² Dipartimenti di Medicina e Chirurgia, Centro di ricerca in Epidemiologia e Medicina Preventiva (EPIMED), Università degli Studi dell'Insubria, Varese.

Corresponding author: demorivalentina@gmail.com

Abstract

OBJECTIVE OF THE STUDY SIDECAR (SGLT2-Inhibitors in Diabetes: Evaluation of metabolic Control and Adverse events in the Real-world), is a monocentric prospective observational study performed to monitoring in clinical practice patients with type 2 diabetes (T2D) treated with SGLT2-i to evaluate metabolic and anthropometric evolution during time, as well as the onset of adverse effects (AEs).

Design and methods. Demographic features, T2D duration, and clinical parameters at baseline have been recorded as mean \pm Standard Deviation (SD) for continuous variables, and frequency distribution for discrete variables. A repeated measures regression model was utilized for the evolution during time of parameters. AEs prevalence were recorded with stratification for main clinical and demographic features at baseline.

RESULTS N=220 patients, with 18 months available follow-up, treated with SGLT2-i (N= 19 canagliflozin, 8.6%; N=91 dapagliflozin, 41.4%; N=110 empagliflozin, 50%) monotherapy or in combination according to AIFA indications). Really effective was the action of SGLT2-i on glucose metabolism, with rapid reduction in HbA1c and fasting plasma glucose after 6 months, as well as after 12 and 18 months (HbA1c: -1,0%; fasting plasma glucose: -34,8mg/dL). Weight and BMI showed a satisfying improvement, while waist circumference was statistically significant only after 12 months. Blood pressure, total cholesterol, and renal function were not modified by the treatment. But, apart from the valuable effects on metabolic parameters, 86 patients (39%) suspended SGLT2-i treatment mainly because ineffectiveness (15,7%) or for Genito-Urinary Tract Infections (GUTIs) appearance (14,3%).

CONCLUSIONS Median term follow-up confirms the efficacy of SGLT2-i, but a significant percentage of patients is forced to suspend these drugs especially for GUTIs appearance. Such high prevalence of non-serious AEs limits the potential nephro-cardiovascular benefits related to



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation V. De Mori, A. Balini, D. Bertola, D. Berzi, F. Forloni, G. Meregalli, G. Veronesi, A.C. Bossi (2020). Effetti indesiderati e persistenza del trattamento con gliflozine in pazienti con diabete mellito tipo 2. JAMD Vol. 23/2

DOI 10.36171/jamd.20.20.2.2

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received April, 2020

Accepted May, 2020

Published July, 2020

Copyright © 2020 De Mori 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.

SGLT2-i utilization. A possible chance to reduce GU-TIs should come from single tablet association of SGLT2-i and DPP4-i actually available on the market.

KEY WORDS type 2 diabetes; SGLT2 inhibitors; genito-urinary tract infections; real world evaluation; health education.

Riassunto

OBBIETTIVO DELLO STUDIO SIDECAR (SGLT2-Inhibitors in Diabetes: Evaluation of metabolic Control and Adverse events in the Real-world) è uno studio monocentrico prospettico osservazionale per monitorare pazienti con diabete mellito tipo 2 (DMT2) in trattamento con SGLT-2-i, valutandone i dati metabolici ed antropometrici, ed osservando l'insorgenza di possibili effetti avversi.

DISEGNO E METODI Le principali caratteristiche dei pazienti, la durata di malattia, e i parametri clinici sono stati sintetizzati utilizzando media con deviazione standard per variabili continue e la distribuzione di frequenza per variabili discrete. Per l'andamento nel tempo dei parametri è stato utilizzato un modello di regressione a misure ripetute. È stata analizzata anche la frequenza di insorgenza di eventi avversi, stratificando per le principali caratteristiche cliniche e demografiche al baseline. Sono stati arruolati 220 soggetti maggiorenni in trattamento con SGLT2-i (N= 19 canagliflozin, 8,6%; N=91 dapagliflozin, 41,4%, N=110 empagliflozin, 50%) in monoterapia o in associazione secondo le indicazioni AIFA) con follow-up a 18 mesi

RISULTATI L'effetto sul metabolismo glucidico (già statisticamente significativo dopo 6 mesi) si è confermato a 18 mesi (HbA1c: -1,0%; glicemia basale: -34,8mg/dL) così come la riduzione del peso corporeo e del BMI. Non risultano variati i valori di pressione arteriosa, la colesterolemia totale e la funzionalità renale. Purtroppo, una elevata percentuale di soggetti (39%) è costretta alla sospensione di SGLT2-i o per inefficacia terapeutica (15,7%), o per la comparsa di infezioni del tratto genito-urinario (14,3%).

CONCLUSIONI Viene confermata la rapidità d'azione e l'efficacia dei farmaci SGLT2-i nel modificare i principali parametri metabolici e antropometrici. L'elevato tasso di sospensione deve però far riflettere sul mancato beneficio nefro-cardiovascolare che i pazienti con DMT2 avrebbero potuto trarre dall'azione di tali farmaci. Una possibile opportunità di ridurre simili eventi avversi non gravi può giungere proprio dalle associazioni tra questi farmaci e i DPP4-i.

PAROLE CHIAVE diabete mellito tipo 2, SGLT2 inibitori, infezioni genito-urinarie, osservazione real-world, educazione sanitaria.

Introduzione

Gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) o "gliflozine" sono una classe di farmaci il cui meccanismo d'azione è indipendente dall'insulina, utilizzati nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 (DMT2) sia in monoterapia, sia in associazione a metformina, insulina basale e (più recentemente) con DPP4-i (Di-Peptidyl Peptidasi tipo 4-inibitori) e GLP1-RA (agonisti recettoriali del GLP-1: Glucagon Like Peptide 1). Il principale target degli SGLT2-i è il rene, nel cui tubulo prossimale sono localizzati SGLT 1 e 2, responsabili rispettivamente del 10 e 90% del riassorbimento del glucosio filtrato: il risultato finale è una diminuzione dei livelli glicemici circolanti, con diminuzione della glucotossicità e dell'insulino-resistenza, decremento della produzione epatica di glucosio e miglioramento della funzione beta-cellulare⁽¹⁻⁴⁾. Oltre agli effetti glicemici, si ottiene un calo ponderale per l'incremento della glicosuria, e la riduzione della pressione arteriosa per l'aumentata escrezione urinaria di sodio. Relativamente a possibili eventi avversi gravi correlabili all'utilizzo di SGLT2-i, è segnalato il rischio di chetoacidosi diabetica (DKA), spesso definita "euglicemica" per il rilievo di valori glicemici non particolarmente elevati⁽⁵⁾. Il meccanismo sottostante l'associazione tra SGLT2-i e DKA non è ben noto⁽⁶⁻⁸⁾: elementi scatenanti possono risultare disidratazione, scarsa assunzione di cibo, perdita di peso corporeo, infezioni, vomito, oppure recenti interventi chirurgici, riduzione eccessiva della dose di insulina o scarso controllo glicemico. Un altro grave evento avverso è la gangrena di Fournier, una emergenza urologica rara, seppur temibile, caratterizzata da infezione necrotizzante dei genitali esterni, del piano perineale e perianale che, fortunatamente, ha una prevalenza estremamente bassa come indicato da un recente analisi del sistema di reportistica degli eventi avversi della Food and Drug Administration (FDA) statunitense⁽⁹⁾. Considerando altri eventi avversi gravi, la stessa FDA ha pubblicato un documento di "warning"⁽¹⁰⁾ sul possibile rischio di aumento di fratture in soggetti trattati con canagliflozin. Tale reazione indesiderata era già stata inserita nel foglio RCP, ma FDA ha inteso sottolineare come alcune fratture che hanno interessato gli arti superiori siano occorse dopo sole 12

settimane dall'inizio della terapia con canagliflozin, a seguito di minimi traumatismi. Si è osservata anche una riduzione della densità minerale ossea a carico dell'anca e delle vertebre lombari. Anche nel foglio RCP di dapagliflozin viene riportato un piccolo aumento del numero di fratture in pazienti con insufficienza renale, mentre nel foglio di empagliflozin non vi è menzione di maggior rischio di cedimenti fratturativi. La fisiopatologia di tali cedimenti ossei è stata oggetto di una recente pubblicazione⁽¹¹⁾. Secondo tali Autori, gli SGLT2-i determinano un aumento delle concentrazioni di fosfato nel siero, probabilmente mediante un aumentato riassorbimento tubulare, che potrebbe causare effetti avversi a livello osseo. Inoltre, gli SGLT2-i aumentano le concentrazioni di ormone paratiroideo (PTH) nel plasma che, a loro volta, favoriscono il riassorbimento osseo e aumentano il rischio di fratture. Nello studio CANVAS⁽¹²⁾ svolto su pazienti ad alto rischio cardiovascolare, inoltre, come evento avverso grave venne riscontrato un aumentato rischio di amputazioni degli arti inferiori; tale dato è stato successivamente confermato in soggetti con o senza malattia cardiovascolare o arteriopatia periferica o pregresse amputazioni in uno studio di registro di coorte svolto su nuovi utilizzatori di SGLT2-i in confronto a soggetti posti in trattamento con GLP1-RA⁽¹³⁾. Una analisi cumulativa dei trials effettuati con dapagliflozin non ha raggiunto il potere statistico per valutare il rischio di amputazione degli arti inferiori⁽¹⁴⁾, mentre su questo endpoint non si sono osservate differenze significative nello studio EMPA-REG OUTCOME tra coloro in trattamento con empagliflozin o placebo⁽¹⁵⁾. Dal punto di vista della "safety" cardiovascolare, invece, vi sono robuste evidenze scientifiche relative a tali farmaci. La prima pubblicazione che ha suscitato l'interesse dei clinici è stata quella sugli outcomes cardiovascolari in pazienti con DMT2 posti in trattamento con empa-

gliflozin: studio EMPA-REG OUTCOME⁽¹⁶⁾, un ampio RCT effettuato su 7020 pazienti posti in trattamento con empagliflozin o placebo. Dopo una osservazione clinica media di 3.1 anni, il 10.5% dei soggetti trattati con empagliflozin (490 su 4687) ha manifestato un outcome primario (composito di morte per causa cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale) ridotto del 12.1% vs soggetti nel braccio placebo (282 su 2333, con p=0,04 per superiorità). Il gruppo trattato con empagliflozin ha mostrato una minor probabilità di morte cardiovascolare (38% di riduzione relativa del rischio: RRR), ospedalizzazione per scompenso cardiaco (35% RRR), e morte per tutte le cause (32% RRR). Da segnalare che nei soggetti trattati con empagliflozin si è verificato, come evento avverso non grave, un maggior numero di infezioni genitali, ma non altri eventi indesiderati seri. Successivamente sono comparsi gli studi RCT con dapagliflozin (DECLARE-TIMI 58)⁽¹⁷⁾, canagliflozin (CANVAS)⁽¹²⁾, vari SGLT2-i utilizzati "real-world" (CVD-REAL Nordic e CVD-REAL 2 study, studio EMPRISE)⁽¹⁸⁻²⁰⁾, mentre i dati relativi a ertugliflozin (VERTIS-CV) saranno disponibili dopo la metà del 2020⁽²¹⁾. Relativamente agli effetti renali, ricordando che il DMT2 è tra le cause principali di insufficienza renale a livello mondiale, segnaliamo lo studio CREDENCE⁽²²⁾ precocemente interrotto per i benefici ottenuti da canagliflozin sui rischi compositi renali (insufficienza renale terminale, raddoppio della creatinemia, morte per cause renali). Anche in questa popolazione, oltretutto, si sono evidenziati benefici su mortalità CV, infarto miocardico, ictus e ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Interessante, infine, il mancato riscontro di aumentati casi di amputazioni arti inferiori o fratture nel gruppo trattato con canagliflozin. La tabella 1 riassume schematicamente gli effetti collaterali (gravi e non gravi), evidenziando anche i benefici ottenibili con l'utilizzo di SGLT2-i.

Tabella 1 | Rappresentazione schematica riassuntiva dei possibili effetti (collaterali e benefici) degli SGLT2-i.

SGLT2-i: effetti collaterali gravi	SGLT2-i: benefici
DKA	Metabolismo glucidico: ~HbA1c, ~PPG, ~FPG
Gangrena di Fournier	Riduzione peso corporeo
rischio fratture	Riduzione pressione arteriosa
rischio amputazione arti inferiori	Riduzione morte CV
SGLT2-i: effetti collaterali non gravi	Riduzione IMA e Ictus non fatali
Infezioni micotiche e batteriche genitali	Riduzione ricoveri e mortalità per scompenso (anche soggetti non diabetici)
Infezioni micotiche e batteriche urinarie	Riduzione progressione IRC e mortalità renale

DKA: chetoacidosi diabetica; PPG: glicemia post-prandiale; FPG: glicemia basale; CV: cardiovascolare; IMA: infarto miocardico acuto; IRC: insufficienza renale cronica.

Materiali e metodi

SIDECAR (SGLT2-Inhibitors in Diabetes: Evaluation of metabolic Control and Adverse events in the Real-world), è uno studio monocentrico prospettico osservazionale, approvato dal Comitato Etico della provincia di Bergamo. Ha lo scopo di monitorare nella pratica clinica i pazienti con DMT2 in trattamento con SGLT-2-i autorizzati in monoterapia (dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin e più recentemente ertugliflozin) o in associazione pre-costituita con metformina o con DPP4-i, con l'associazione di insulina e (più recentemente) di GLP1-RA, valutando l'andamento nel tempo dei dati metabolici ed antropometrici, osservando l'insorgenza di possibili effetti avversi quali: difficoltà respiratorie, confusione, sensazione di sete eccessiva, vomito, dolore addominale, nausea, perdita di appetito e stanchezza insolita (potenziali segni di DKA); bruciori e fastidi a livello genito-urinario: disuria, stranguria, pollachiuria con o senza iperpiressia; comparsa di vulvo-vaginiti o balanopostiti; segni di irritazione perineale (Genito Urinary Tract Infections: GUTIs); comparsa di fratture sia in segmenti ossei sottoposti a carico, sia in segmenti ossei non sottoposti a carico strutturale. Secondo indicazione dell'AIFA, i pazienti sono stati monitorati ogni 6 mesi dall'inizio del trattamento anche al fine del rinnovo del piano terapeutico. Sulla base della letteratura e dei dati osservati in una casistica composta da pazienti con diabete, reclutati presso il nostro stesso centro, abbiamo ipotizzato una distribuzione multi-normale per l'emoglobina glicata alla visita basale, a 6, 12 e a 24 mesi, con vettore delle medie (8.4%, 7.9%, 7.9%, 8.0%), deviazione standard pari a 1.4 e covarianza 0.8. Inoltre, abbiamo considerato tre scenari di drop-out prima della visita a 6 mesi, ovvero 20%, 25% e 30%. Nello scenario di drop-out peggiore, una numerosità campionaria pari a 75 pazienti è sufficiente per evidenziare come statisticamente significativo un calo medio pari allo 0.5% a 6 mesi con un potere superiore al 90%. Il potere è stato stimato attraverso n=1000 simulazioni ed utilizzando un modello di regressione per misure ripetute (SAS 9.4 PROC MIXED). Le principali caratteristiche demografiche dei pazienti, la durata della malattia, e i parametri clinici quali emoglobina glicata, glicemia a digiuno e post-prandiale, peso e pressione arteriosa sistolica e diastolica alla visita di inclusione nello studio sono state sintetizzate utilizzando media e deviazione standard per variabili continue, e la distribuzione di frequenza per le variabili discrete. Per l'andamento nel tempo dei parametri è stato utilizzato un model-

lo di regressione a misure ripetute come quello utilizzato per il calcolo della numerosità campionaria. È stata analizzata anche la frequenza di insorgenza di eventi avversi e la loro gravità (come riassunto in tabella 1) nella casistica complessiva e stratificando per le principali caratteristiche cliniche e demografiche alla visita di inclusione nello studio.

Risultati

Sono stati presi in esame 220 soggetti maggiorenni (M: 130; F: 90), età media 60.7 anni (DS ± 11.3), durata media di malattia 12.3 anni (± 8.3), con livello di scompenso metabolico: HbA1c media 8.9 (± 1.7), posti per la prima volta in trattamento con SGLT2-i, le cui caratteristiche cliniche al baseline sono riassunte in tabella 2. Sono stati esclusi pazienti con DMT1; soggetti con patologie oncologiche; donne in età fertile non utilizzatrici di metodiche di controllo della fertilità; soggetti con episodi di cistite ricorrente o infezioni micotiche recidivanti delle vie urinarie o degli organi genitali; soggetti con recente (<6 mesi) evento cardio-cerebro-vascolare acuto; soggetti con recente evento fratturativo non traumatico; soggetti con patologia psichiatrica o incapaci di fornire consenso allo studio; pazienti con nota intolleranza ai farmaci inibitori SGLT-2. Tutti i soggetti posti in trattamento con tale classe di farmaci sono stati preventivamente educati a sottoporsi a test per rilevare la presenza di chetoni nel momento in cui avessero presentato sintomi di acidosi al fine di evitare un ritardo nella diagnosi e nella gestione del caso; sono stati inoltre tutti educati ad un adeguato apporto idrico quotidiano, a non rinviare mai la minzione, ad avere una igiene intima preventiva assoluta, a portare indumenti intimi non irritanti, riferendo al medico qualsiasi disturbo o segno irritativo sospetto per GUTIs. I soggetti maggiorenni, senza distinzione di genere, portatori di DMT2, per i quali è disponibile un follow-up sino a 18 mesi, sono stati posti in trattamento con canagliflozin (n=19 pazienti; 8.6%), dapagliflozin (n=91 pazienti, 41.4%) o empagliflozin (n=110 pazienti; 50%) in monoterapia o in associazione con metformina (N=158; 71.8%) e/o DPP4-i e/o GLP-1-RA (N=3; 1.4%) e/o insulina (N=188; 85.5%) e/o sulfaniluree (rappresentata dalla sola gliclazide, N=13; 6%). Nel presente studio non vi sono pazienti posti in trattamento con ertugliflozin, in quanto tale molecola è stata introdotta solo recentemente nel mercato italiano All'arruolamento 151 pazienti (68,6%) risultavano ipertesi, 68 pazienti (30,9%) soffrivano di cardiopatia ischemica

Tabella 2 | Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti sottoposti a terapia con inibitori di SGLT-2 alla visita basale (n=220).

	Uomini (n=130) / Donne (n=90)		
	Media (DS)	Media (DS)	Media (DS)
Età (Anni)	60.7 (11.3)	59.9 (12.0)	61.8 (10.0)
Durata Malattia (Anni)	12.3 (8.3)	11.9 (8.3)	12.8 (8.2)
Emoglobina Glicata (%)	8.9 (1.7)	8.8 (1.7)	9.0 (1.7)
Glicemia Basale (mg/dl)	183 (63.6)	185.7 (69.5)	178.8 (54.1)
Microalbuminuria (mg/l)	35.5 (96.6)	50.8 (122.9)	13.9 (21.3)
Peso (kg)	94.2 (19.6)	98.4 (19.2)	88.0 (18.5)
Altezza (cm)	166.2 (9.5)	171.7 (7.0)	158.3 (6.6)
Body Mass Index (Kg/m ²)	34.0 (6.4)	33.3 (6.0)	35.0 (6.8)
Sottopeso n. (%) BMI <18.5(Kg/m ²)	0	0	0
Normopeso n. (%) BMI 18.5-24.9 (Kg/m ²)	10 (4.5%)	7/130 (5.4%)	3/90 (3.3%)
Sovrappeso n. (%) BMI 25-29.9 (Kg/m ²)	53 (24%)	38/130 (29.2%)	15/90 (16.7%)
Obesità I grado n. (%) BMI 30-34.9 (Kg/m ²)	70 (32%)	42/130 (32.3%)	28/90 (31.2%)
Obesità II grado n. (%) BMI 35-39.9 (Kg/m ²)	45 (20.5%)	23/130 (17.7%)	22/90 (24.4%)
Obesità III grado n. (%) BMI >39.9 (Kg/m ²)	42 (19%)	20/130 (15.4%)	22/90 (24.4%)
Colesterolo Totale (mg/dl)	178.7 (39.3)	170.0 (38.1)	191.6 (37.8)
Colesterolo HDL (mg/dl)	46.3 (12.7)	42.6 (11.1)	51.7 (13.0)
Colesterolo LDL (mg/dl)	100.2 (35.3)	93.6 (35.2)	110.0 (33.3)
Trigliceridi (mg/dl)	165.7 (89.0)	173.0 (94.2)	155.0 (80.2)
Circonferenza vita (cm)	111.4 (14.2)	112.7 (14.1)	109.5 (14.2)
PA Sistolica (mmHG)	135.6 (16.4)	134.8 (17.8)	136.7 (14.2)
PA Diastolica (mmHG)	78.7 (10.3)	78.8 (11.2)	78.4 (8.9)
Creatinina (mg/dl)	0.92 (0.5)	1.02 (0.6)	0.78 (0.2)
Albuminuria (mg/24 h)	5.05 (93.4)	50 (118.4)	14.06 (20.9)
< 30 mg/24 h	161/220 (73.2%)	87/130 (66.9%)	74/90 (82.2%)
30-300 mg/24 h	56/220 (25.4%)	40/130 (30.7%)	16/90 (17.8%)
>300 mg/24 h	3/220 (1.4%)	3/130 (2.4%)	0

cronica, 22 (10%) manifestavano scompenso cardiaco cronico; in 86 (39%) soggetti erano presenti complicanze microangiopatiche e in 77 (35%) complicanze macroangiopatiche. Le condizioni cliniche concomitanti dei pazienti richiedevano l'assunzione delle seguenti classi di farmaci (citate in ordine decrescente le principali categorie terapeutiche): inibitori del sistema renina-aldosterone-angiotensina (RAAS) (152 pazienti; 69%), antiaggreganti piastrinici (90 pazienti; 40,9%), ipolipemizzanti (87 pazienti; 39,5%), diuretici (72 pazienti; 32,7%), beta-bloccanti (77 pazienti; 35%), calcio-antagonisti (36 pazienti; 16,8%). La tabella 3 riassume l'evoluzione nel tempo dei principali parametri clinici e metabolici. È risultato molto soddisfacente l'effetto sul metabolismo glucidico (rapida riduzione del valore di HbA1c già dopo 6 mesi, e sua persistenza ridotta dopo 12 e 18 mesi) ($p < 0.001$ ad ogni momento di follow-up), con buona evoluzione della glicemia basale, ridottasi di oltre 30mg/dL già al primo semestre e successivamente in ulteriore riduzione dopo 12 e 18 mesi ($p < 0.001$ ad ogni momento di follow-up). Anche l'andamento del peso corporeo e del BMI è rapido ($p < 0.0001$ dopo 6, 12 e 18 mesi), mentre la riduzione dell'adiposità addominale (espressa dalla misura della circonferenza vita) raggiunge la significatività solo dopo 12 ($p < 0.002$), ma non al termine dell'osservazione ($p = 0.06$). Non risultano significativamente variati i valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica, la colesterolemia totale e la funzionalità renale (espressa dalla creatininemia). A parte la soddisfacente risposta terapeutica "diabetologica", dobbiamo rilevare che, nonostante l'attento processo educativo, ben 86 pazienti (39%) hanno dovuto sospendere il trattamento precocemente o per mancata efficacia della terapia stessa (HbA1c non a target né in riduzione: 15,7%) mediamente dopo 7 mesi oppure per intolleranza al farmaco causata da GUTIs (14,3%) mediamente dopo 6,5 mesi o, infine, per espressa volontà di non prosecuzione (4,9%) in media dopo 6 mesi (Tabella 4). Nella presente casistica, fortunatamente, non si sono rilevati eventi avversi gravi (DKA, gangrena di Fournier, amputazioni degli arti inferiori), né sono stati riportati casi fratturativi in entrambi i generi.

Discussione

I dati di follow-up a medio termine in una casistica prospettica monocentrica confermano la rapidità d'azione e l'efficacia delle gliflozine nel modificare in senso favorevole i principali para-

Tabella 3 | Variazione tra visita basale e visite successive per i principali parametri di indagine.

Parametro	Media	Deviazione standard	Δ dal basale (ass)	Δ dal basale (%)	p-value ¹
HbA1c (%)					
Basale	8,9	±1.7	-	-	-
6 Mesi	8,0	±1.4	-0.9 (-1.1; -0.8)	-10.5 (-12.2; -8.7)	<.0001
12 Mesi	7,9	±1.3	-1 (-1.2; -0.8)	-11.2 (-13.1; -9.3)	<.0001
18 Mesi	7,9	±1.5	-1 (-1.2; -0.8)	-11.4 (-13.4; -9.4)	<.0001
Glicemia Basale (mg/dl)					
Basale	183,0	±63.6	-	-	-
6 Mesi	151,6	±48.7	-31.3 (-37.6; -25)	-17.4 (-20.9; -13.8)	<.0001
12 Mesi	148,9	±41.4	-34 (-40.8; -27.3)	-18.1 (-21.9; -14.3)	<.0001
18 Mesi	148,2	±51.7	-34.8 (-42; -27.6)	-19.2 (-23.2; -15.2)	<.0001
Peso (kg)					
Basale	94,2	±19.6	-	-	-
6 Mesi	91,2	±19.0	-3 (-3.5; -2.4)	-3.2 (-3.8; -2.7)	<.0001
12 Mesi	90,7	±19.3	-3.5 (-4; -2.9)	-4 (-4.6; -3.3)	<.0001
18 Mesi	90,3	±19.3	-3.9 (-4.5; -3.3)	-4.4 (-5; -3.7)	<.0001
Body Mass Index (BMI)					
Basale	34,0	±6.4	-	-	-
6 Mesi	33,0	±6.2	-1.1 (-1.3; -0.9)	-3.2 (-3.8; -2.7)	<.0001
12 Mesi	32,8	±6.4	-1.2 (-1.4; -1)	-3.9 (-4.6; -3.3)	<.0001
18 Mesi	32,6	±6.1	-1.4 (-1.6; -1.2)	-4.3 (-5; -3.7)	<.0001
Circonferenza Vita (CV)					
Basale	111,4	±14.2	-	-	-
6 Mesi	110,6	±13.1	-0.9 (-2; 0.2)	-0.7 (-1.7; 0.3)	0,1
12 Mesi	109,4	±14.4	-2.1 (-3.4; -0.8)	-2 (-3.2; -0.8)	0,002
18 Mesi	110,2	±12.3	-1.3 (-2.6; 0.1)	-1 (-2.2; 0.2)	0,06
Pressione arteriosa sistolica					
Basale	135,6	±16.4	-	-	-
6 Mesi	134,8	±15.3	-0.7 (-3.1; 1.6)	-0.4 (-2.1; 1.4)	0,5
12 Mesi	136,2	±19.1	0.6 (-2; 3.3)	0.5 (-1.5; 2.4)	0,6
18 Mesi	134,4	±16.9	-1.2 (-3.9; 1.6)	-0.9 (-2.9; 1.1)	0,4
Pressione arteriosa diastolica					
Basale	78,7	±10.3	-	-	-
6 Mesi	77,8	±8.1	-0.8 (-2.3; 0.7)	-0.7 (-2.6; 1.2)	0,3
12 Mesi	78,5	±8.7	-0.1 (-1.7; 1.5)	0.1 (-2; 2.2)	0,9
18 Mesi	78,0	±8.7	-0.6 (-2.3; 1.1)	-0.4 (-2.6; 1.7)	0,5
Colesterolo totale					
Basale	178,7	±39.3	-	-	-
6 Mesi	177,1	±46.8	-1.4 (-7.3; 4.4)	-1.4 (-4.6; 1.8)	0,6
12 Mesi	180,8	±43.2	2.3 (-3.6; 8.1)	1.1 (-2.1; 4.3)	0,44
18 Mesi	181,5	±44.2	2.9 (-3.7; 9.6)	1.5 (-2.1; 5.2)	0,39
Creatinina					
Basale	0,92	±0.5	-	-	-
6 Mesi	0,95	±0.2	0.03 (-0.02; 0.08)	3.7 (1.1; 6.4)	0,25
12 Mesi	0,90	±0.3	-0.02 (-0.08; 0.04)	1.2 (-2; 4.4)	0,47
18 Mesi	0,94	±0.3	0.03 (-0.04; 0.09)	2.9 (-0.6; 6.3)	0,41

Δ dal basale (ass): differenza media da visita basale, per ciascuna visita successiva. Tra parentesi: Intervallo di confidenza al 95%

Δ dal basale (%): differenza media da visita basale, espressa in percentuale, per ciascuna visita successiva. Tra parentesi: Intervallo di confidenza al 95%

1: p-value test differenza ASSOLUTA dal basale diversa da zero.

Stime aggiustate per età, durata della malattia alla visita basale e valore basale del parametro.

Tabella 4 | Cause principali di sospensione del trattamento in 86 (39%) pazienti a 18 mesi di follow-up.

	N	%	Durata trattamento (mesi)
Pazienti che discontinuano			
Perso al follow-up	2	0,9	0 (0; 0)
Intolleranza farmaco	32	14,3	6.5 (4; 12)
Inefficacia terapeutica	35	15,7	7 (4; 11)
Volontà del paziente	11	4,9	6 (4; 7)
Sospeso per intervento chirurgico	6	2,7	17.5 (8; 19)

metri metabolici e antropometrici. Si auspica che tali benefici possano perdurare nei pazienti che persistono con il trattamento. Purtroppo, nonostante l'opera di educazione sanitaria preventiva, una notevole percentuale di soggetti è costretta alla sospensione degli SGLT2-i o per inefficacia terapeutica (15,7%), oppure per la comparsa di GUTIs (14,3%) o per condizioni tali da rendere difficoltosa la prosecuzione della terapia, come nel gruppo di pazienti che volontariamente sospende il trattamento (4,9%). La sospensione è stata definitiva anche in molti soggetti ai quali era stata consigliata momentanea sospensione di SGLT2-i e successivo "re-challenge" (spesso con posologia inferiore rispetto a quanto precedentemente consigliato). L'elevato tasso di sospensione deve far riflettere sul mancato beneficio cardiovascolare che i pazienti con DMT2 avrebbero potuto trarre dall'azione di tali farmaci. In una recente metanalisi⁽²³⁾ non sono state riportate differenze statisticamente significative tra utilizzatori di SGLT2-i e placebo relativamente alla comparsa di eventi avversi seri, mentre si ribadisce l'aumentato rischio di infezioni del tratto urinario (UTI) e genitale (GTI) (eventi considerabili "non-seri"). In confronto con placebo, gli SGLT2-i erano associati ad un significativo aumentato rischio di UTI. Tali aumenti di rischio di infezione erano presenti anche in confronto con altri farmaci comparatori (quali metformina, sulfaniluree, DPP4-i). Il livello di aumentato rischio di GUTIs da SGLT2-i nella pratica clinica quotidiana non è ben chiaro, né è ben noto se questo rischio sia dipendente dal genere o da classi di età e se sia più frequente

all'inizio dell'instaurarsi della terapia con SGLT2-i. A tali quesiti ha tentato di rispondere uno studio retrospettivo di coorte⁽²⁴⁾ basato su dati commerciali statunitensi. In una prima analisi è stata valutata la comparsa di infezioni genitali da candida (vaginiti e vulvovaginiti nelle donne; balaniti, balanopostiti, fimosi e parafimosi negli uomini) in coloro che assumevano SGLT2-i vs DPP4-i. Utilizzando un'analisi PSM (Propensity Score Matched) su 129.994 donne e 156.074 uomini, l'eccesso di rischio (HR) è risultato particolarmente elevato sia per le donne, sia per gli uomini. Tale aumentato rischio era simile comparando gli utilizzatori di SGLT2-i vs GLP1-RA, con maggior evidenza per persone ≥60 anni. Non sono state rilevate differenze rispetto al tipo di SGLT2-i utilizzato, ma l'aumento di rischio è già evidente nel primo mese di trattamento e rimane elevato durante tutto il periodo di terapia. Gli Autori concludono che l'utilizzo di SGLT2-i è associato a un rischio triplo di infezioni genitali nella pratica clinica quotidiana. Una possibile opportunità di ridurre tali eventi avversi certamente non gravi, ma limitativi l'utilizzo di SGLT2-i, può giungere proprio dalle associazioni (precostituite o estemporanee) tra questi farmaci e i DPP4-i recentemente immesse sul mercato (associazioni non rimborsabili dal SSN al momento dell'inizio della presente osservazione). Una interessante metanalisi pubblicata da Fadini et. Al⁽²⁵⁾ ha valutato se l'associazione con DPP4-i fosse in grado di ridurre il rischio di GUTIs durante trattamento con SGLT2-i. Gli Autori hanno utilizzato 2 approcci: innanzitutto hanno valutato gli RCTs presenti in letteratura comparando la frequenza di GUTIs in coloro in trattamento con associazione SGLT2-i/DPP4-i rispetto a coloro in trattamento solo con SGLT2-i rilevando come il rischio di infezioni genitali (GTIs) fosse circa dimezzato nei pazienti in terapia combinata rispetto a coloro che assumevano solo SGLT2-i (ratio 0.51, con 95% CI 0.28-0.92). Successivamente hanno valutato la frequenza di GUTIs nel sistema di farmacovigilanza e reportistica di eventi avversi della FDA (FDA AE Reporting System) rilevando come tale rischio era statisticamente ridotto in pazienti in terapia combinata SGLT2-i + DPP4-i (ratio: 0.74, 95% CI 0.61-0.90). L'auspicio, quindi, è che si possa proporre ai pazienti, specie se ad elevato rischio CV e/o a rischio di scompenso cardiaco o di malattia renale evolutiva, un trattamento che risulti ben tollerato, che sia efficace nel controllo glicometabolico e possa garantire una protezione nefro-cardiovascolare nel tempo.

Punti chiave

- Sono stati valutati 220 soggetti maggiorenni (M: 130; F: 90) con diabete mellito tipo 2, di età media 60.7 anni (DS \pm 11.3), durata media di malattia 12.3 anni (\pm 8.3), con livello di scompenso metabolico [HbA1c media 8.9% (\pm 1.7)], posti in trattamento con SGLT2-i che presentano un follow-up sino a 18 mesi.
- I dati confermano la rapidità e l'efficacia delle gliflozine nel modificare in senso favorevole i principali parametri metabolici e antropometrici. Si auspica che tali benefici possano perdurare nei pazienti che persistono con il trattamento a lungo termine.
- Non sono risultati significativamente variati i valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica, della colesterolemia totale e della funzionalità renale (espressa dalla creatinemia).
- Una notevole percentuale di soggetti è stata costretta alla sospensione degli SGLT2-i per inefficacia terapeutica (15,7%) oppure, nonostante l'opera di educazione sanitaria preventiva, per la comparsa di GUTIs (14,3%) o per condizioni tali da rendere difficoltosa la prosecuzione della terapia, come nel gruppo di pazienti che volontariamente sospende il trattamento (4,9%).
- L'elevato tasso di sospensione deve far riflettere sul mancato beneficio cardiovascolare che i pazienti con DMT2 avrebbero potuto trarre dall'azione di tali farmaci.

Key points

- 220 patients (M: 130; F: 90) suffering from type 2 diabetes, median age 60.7 years (SD \pm 11.3), median duration of the disease 12.4 years (\pm 8.3), in poor metabolic control [median HbA1c 8.9% (\pm 1.7)], treated with SGLT2-i as add-on, with a follow-up duration of 18 months were included in the study.
- Our data confirm the speed of action and the effectiveness of gliflozins in favorably modifying the main metabolic and anthropometric parameters, wishing lasting benefits in patients who persist with this treatment.
- The values of systolic and diastolic blood pressure, total cholesterol and renal function (expressed by creatinemia) did not significantly change.
- A considerable percentage of subjects presented non-serious AEs: so, patients were

forced to suspend SGLT2-i either for therapeutic ineffectiveness (15.7%) or for the appearance of GUTIs (14.3%) or for difficulties in therapy prosecution, as in the group of subjects who voluntarily discontinued treatment (4.9%) despite the preventive health education performed.

- 5) Such a high prevalence of non-serious AEs limits the potential nephro-cardiovascular benefits related to SGLT2-i utilization.

Gli Autori sono particolarmente grati a tutto il personale sanitario del team diabetologico che ha collaborato al processo di educazione sanitaria continua ed alla raccolta dei dati clinici.

Gli autori dichiarano i seguenti conflitti di interesse per gli ultimi 2 anni

ACB ha ricevuto finanziamenti per ricerca clinica e per partecipazione ad advisory board dalle seguenti aziende farmaceutiche (al di fuori del presente lavoro): Lilly SpA, Novo Nordisk SpA, Sanofi SpA, MSD Italia SpA, Astra Zeneca SpA, Johnson & Johnson SpA, Boehringer Ingelheim SpA, Takeda SpA, Pikdare SpA, Bayer SA. Gli altri Autori non hanno potenziali conflitti d'interesse da dichiarare.

Bibliografia

1. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S. et al. Metabolic response to sodium glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 124:499-508. <https://DOI.org/10.1172/JCI72227>, 2014.
2. Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, Eldor R et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest* 124: 509-514. <https://DOI.org/10.1172/JCI70704>, 2014.
3. Bays H. Sodium Glucose Co-transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors: Targeting the kidney to improve glycemic control in diabetes mellitus. *Diabetes Ther* 4:195-220. <https://DOI.org/10.1007/s13300-013-0042-y>, 2013.
4. Abdul-Ghani MA, Norton L, De Fronzo RA. Role of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 32:515-31. <https://doi.org/10.1210/er.2010-0029>, 2011.
5. European Medicines Agency, EMA/390062/2015 Avviata la rivalutazione dei medicinali per il diabete denominati inibitori del SGLT2 Rischio di chetoacidosi diabetica da esaminare, 2015.
6. Erond N, Desai M, Ways K, Meininger G. Diabetic Ketoacidosis and Related Events in the Canagliflozin Type 2 Diabetes Clinical Program. *Diabetes Care* 38:1680-1686. DOI: 10.2337/dc15-1251, 2015.
7. Rosenstock J. and Ferrannini E. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern With

- SGLT2 Inhibitors. *Diabetes Care* 38:1638–1642. DOI: 10.2337/dc15-1380, 2015.
8. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P et al. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care* 38:1687–1693. DOI: 10.2337/dc15-0843, 2015.
 9. Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, Korpeter C, et al. Fournier Gangrene Associated With Sodium–Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: A Review of Spontaneous Postmarketing Cases. *Ann Intern Med* 170: 764–769. DOI: 10.7326/M19-0085, 2019.
 10. FDA Drug Safety Communication: FDA revises label of diabetes drug canagliflozin (Invokana, Invokamet) to include updates on bone fracture risk and new information on decreased bone mineral density <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm461449.htm> (visitato il 06/04/2020).
 11. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. Possible adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3:8–10. Epub 2014 Dec 16. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70227-X, 2015.
 12. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 377:644–57, 2017.
 13. Ueda P, Svanstrom H, Melbye M, Eliasson B et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ* 363:k4365, 2018.
 14. Jabbour S, Seufert J, Scheen A, Bailey CJ et al. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: A pooled analysis of safety data from phase IIb/III clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 20:620–8. doi:10.1111/dom.13124, 2018.
 15. Inzucchi SE, Iliev H, Pfarr E, Zinman B. Empagliflozin and Assessment of Lower-Limb Amputations in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care* 41:e4–5. DOI: 10.2337/dc17-1551, 2018.
 16. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D et al. for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 373:2117–28, 2015.
 17. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 380:347–57, 2019.
 18. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, Kim DJ, et al. Lower Cardiovascular Risk Associated with SGLT-2i in >400,000 Patients: The CVD-REAL 2 Study. *J Am Coll Cardiol* 71:2628–39, 2018.
 19. Birkeland KI, Jørgensen ME, Carstensen B, Persson F et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5:709–17, 2017.
 20. Paterno E, Pawar A, Franklin JM, Najafzadeh M et al. Empagliflozin and the Risk of Heart Failure Hospitalization in Routine Clinical Care. A First Analysis From the EMPRISE Study. *Circulation* 139, 2822–2830. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039177, 2019.
 21. Cannon CP, McGuire DK, Pratley R, Gagogo-Jaks S et al. Design and baseline characteristics of the eValuation of ertugliflozin efficacy and safety cardiovascular outcomes trial (VERTIS-CV). *Am Heart J* 206:11–23, 2018.
 22. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, et al, for the CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 380:2295–2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744, 2019.
 23. Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, Mangus F et al. Benefits and Harms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 11: e0166125. DOI: 10.1371/journal.pone.0166125, 2016.
 24. Dave CV, Schneeweiss S, Paterno E. Comparative Risk of Genital Infections Associated With Sodium-Glucose co-transporter-2 Inhibitors. *Diabetes Obes Metab*, 21:434–438. DOI: 10.1111/dom.13531, 2019.
 25. Fadini GP, Bonora B, Mayur S, Rigato M, et al. Dipeptidyl peptidase-4 Inhibitors Moderate the Risk of Genitourinary Tract Infections Associated With Sodium-Glucose co-transporter-2 Inhibitors. *Diabetes Obes Metab*, 740–744, 2018.