



Guida all'uso delle glifozine nel paziente diabetico

Edoardo Mannucci¹

Accettato: 1 dicembre 2020 / Pubblicato online: 10 agosto 2021
© The Author(s) 2021, corrected publication 2021

Le glifozine: dalla riduzione dell'iperglicemia alla prevenzione delle complicanze

Le glifozine inibiscono il co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (*Sodium-Glucose Transporter-2*, SGLT2), responsabile della maggior parte del riassorbimento di glucosio nei tubuli prossimali del rene. L'inibizione di SGLT2 induce glicosuria, anche in condizioni di normoglicemia, e attraverso questo meccanismo riduce l'iperglicemia nei pazienti con diabete di tipo 2. Nei primi giorni di trattamento, l'assunzione del farmaco si accompagna anche a un aumento della natriuresi, che è però transitorio: il fenomeno viene infatti compensato dall'aumentata espressione di altri trasportatori di sodio in parti più distali dei tubuli renali. La glicosuria si accompagna a una moderata diuresi osmotica, con un aumento modesto del volume urinario, generalmente non percepito dal paziente. La perdita di glucosio con le urine non si associa invece a ipoglicemia, perché si associa, quando la glicemia è normale, a un incremento della gluconeogenesi epatica. Le glifozine, quindi, riducono l'iperglicemia senza provocare ipoglicemia (a meno che non vengano combinate con sulfaniluree o insulina), mentre non hanno effetto sulla glicemia nelle persone non diabetiche.

Grazie a queste loro proprietà, le glifozine trovano impiego nella terapia del diabete di tipo 2, sia in monoterapia che in associazione ad altri farmaci, compresa l'insulina, determinando una riduzione sostenuta nel tempo dell'emoglobina glicata con ottima tollerabilità. Nei trial clinici, le glifozine inducono anche un moderato calo ponderale (dell'ordine

del 3% del peso corporeo iniziale, rispetto al placebo) e una riduzione della pressione arteriosa negli ipertesi. Sono generalmente ben tollerate; l'unico effetto collaterale piuttosto frequente sono le infezioni genitali (prevalentemente vaginiti o balanopostiti da Candida). Eventi avversi rari sono la disidratazione e la chetoacidosi.

Gli studi di sicurezza cardiovascolare condotti con alcune glifozine (in particolare empagliflozin e canagliflozin) hanno mostrato la capacità di questi farmaci di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori e la mortalità cardiovascolare nei pazienti con malattia cardiovascolare nota [1]. Inoltre, con tutte le molecole della classe si osserva una riduzione dell'incidenza di ricoveri per scompenso cardiaco; per due glifozine (dapagliflozin e empagliflozin) questo effetto, che è indipendente dalla glicemia, è stato dimostrato anche in pazienti non diabetici con scompenso cardiaco [2, 3].

Le glifozine hanno anche effetti importanti sul rene, indipendentemente dalla riduzione della glicemia. In acuto, questi farmaci provocano una moderata riduzione del filtrato glomerulare, reversibile con la sospensione della terapia e determinata dalla riduzione del volume extracellulare e della portata ematica renale. Nel medio-lungo termine, però, le glifozine riducono la pressione intra-glomerulare e, di conseguenza, hanno un effetto nefroprotettivo, inibendo la progressiva riduzione della funzione renale che si osserva nei pazienti diabetici con nefropatia [4].

Un riepilogo degli effetti terapeutici e degli effetti collaterali delle glifozine è riportato nella Tabella 1.

In pratica: a chi, quando, come

Il complesso degli effetti terapeutici (sulla glicemia, sul rischio cardiovascolare, sullo scompenso cardiaco e sulla nefropatia diabetica) aiuta nella scelta dei pazienti da indirizzare verso la terapia con glifozine. Questi farmaci possono

✉ E. Mannucci
edoardo.mannucci@unifi.it

¹ Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche "M. Serio", Università di Firenze; SODc Diabetologia e Malattie Metaboliche, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze, Italia

Tabella 1 Effetti terapeutici e effetti collaterali delle glifozine

Effetti terapeutici	Effetti collaterali
Riduzione iperglicemia	Infezioni genitali
Riduzione del peso	Disidratazione (modesta)
Riduzione della pressione arteriosa	Chetoacidosi (rara)
Prevenzione eventi cardiovascolari	
Riduzione ricoveri per scompenso cardiaco	
Nefroprotezione	

Tabella 2 Limiti minimi di filtrato glomerulare stimato (ml/min) per la prescrizione di glifozine. *, massimo 100 mg/die se < 60 ml/min

Molecola	Inizio terapia	Mantenimento
Canagliflozin	30*	Nessuno*
Dapagliflozin	60	45
Empagliflozin	60	45
Ertugliflozin	60	45

essere usati in una gamma molto ampia di pazienti con diabete di tipo 2, anche in fasi precoci della storia naturale della malattia. Indirizzano in modo particolare verso la scelta di una gliptina la presenza di scompenso cardiaco, pregressi eventi cardiovascolari maggiori o fattori multipli di rischio cardiovascolare, così come una nefropatia diabetica iniziale.

L'unica controindicazione di rilievo è l'insufficienza renale: le glifozine non possono essere prescritte quando il filtrato glomerulare è ridotto (Tabella 2). Esistono però cautele da osservare, legate agli effetti collaterali del farmaco. È preferibile non prescrivere glifozine a pazienti con storia di infezioni genitali ricorrenti. Inoltre, è opportuno essere cauti nei pazienti molto anziani, in cui aumenta il rischio di disidratazione.

Le glifozine sono farmaci semplici da usare, per i quali non occorre titolazione della dose. È comunque utile istruire i pazienti all'uso del farmaco, raccomandando una scrupolosa igiene intima (per ridurre il rischio di infezioni genitali). È bene inoltre accertarsi che i pazienti che assumono glifozine non seguano diete chetogene per il controllo del peso, che aumenterebbero il rischio di chetoacidosi.

Funding Note Open access funding provided by Università degli Studi di Firenze within the CRUI-CARE Agreement.

Conflitto di interesse L'autore Edoardo Mannucci dichiara di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali L'autore di questo articolo non ha eseguito studi sugli animali.

Nota della casa editrice Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Bibliografia

1. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al (2019) SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 393:31–39
2. Packer M, Anker SD, Butler J et al (2020) Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 383:1413–1424
3. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al (2019) Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 381:1995–2008
4. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al (2019) Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 380:2295–2306