

COMUNICAZIONE EMA SUGLI INIBITORI DEL SGLT₂

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

SGLT-2 è una proteina trasportatrice, responsabile di circa il 90% del riassorbimento renale del glucosio filtrato dal sangue. Nelle persone con diabete mellito di tipo 2 (DMT2) vi è una sovra-espressione di SGLT-2, che contribuisce all'innalzamento dei livelli glicemici.

Gli **inibitori di SGLT-2** sono una nuova classe di farmaci per il diabete: agiscono sul tubulo prossimale renale inibendo il riassorbimento di glucosio, permettendo l'eliminazione dello zucchero in eccesso e la riduzione della glicemia, con il vantaggio di ridurre i valori glicemici e l'HbA1c e indurre perdita di peso e diminuzione della pressione arteriosa. La glicosuria, da sempre interpretata negativamente, con questa nuova classe di farmaci diventa fattore positivo, perché l'escrezione diretta dello zucchero attraverso le urine determina tre fenomeni positivi insieme: la riduzione della glicemia, la riduzione delle calorie e la perdita di liquidi, che portano a un calo del peso e della pressione.

L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha avviato una revisione di canagliflozin, dapagliflozin ed empagliflozin, appartenenti a questa classe di farmaci, per valutare il rischio di cheto-acidosi diabetica.

Questa revisione è stata richiesta dalla Commissione Europea in seguito alla **segnalazione di casi di cheto-acidosi diabetica** in pazienti affetti da DMT1 (trattamento *off-label*) o DMT2 in terapia con questi farmaci. La fase finale della procedura di rivalutazione è l'adozione da parte della Commissione Europea di una decisione giuridicamente vincolante, applicabile in tutti gli Stati membri della UE, riguardo all'eventuale necessità di cambiare le modalità con cui questi medicinali sono attualmente utilizzati.

Un recente articolo (1) ha analizzato i motivi potenzialmente correlabili al riscontro di aumentato rischio di cheto-acidosi in pazienti trattati con questa categoria di farmaci.

Quali sono i **meccanismi** farmacologicamente indotti che possono predisporre allo sviluppo di cheto-acidosi?

1. Quando la terapia con SGLT2-inibitori viene aggiunta a quella insulinica, è spesso necessario ridurre il dosaggio di insulina per evitare episodi ipoglicemici. Nei pazienti insulino-privi, il ridotto livello di insulina circolante potrebbe però essere a questo punto insufficiente, inducendo un aumento della lipolisi nel tessuto adiposo e della chetogenesi nel fegato. Il risultato sarebbe un aumento della chetonemia.
2. La florizina, inibitore non selettivo della famiglia dei trasportatori SGLT, riduce l'escrezione urinaria di corpi chetonici. La combinazione di aumentata produzione di corpi chetonici e ridotta *clearance* renale comporta un effetto predisponente allo sviluppo di cheto-acidosi, anche in questo caso soprattutto in pazienti affetti da DMT1 o DMT2 in terapia insulinica per *failure* β -cellulare.
3. Un ulteriore meccanismo potrebbe determinare cheto-acidosi anche in pazienti con DMT2 non in terapia insulinica, perché sia dapagliflozin che empagliflozin sembrano aumentare i livelli di glucagone, che promuove la chetogenesi epatica.

In conclusione: diversi meccanismi possono predisporre il paziente diabetico, soprattutto quello insulino-dipendente, a sviluppare cheto-acidosi diabetica, sebbene questo grave evento avverso non sia stato finora frequente.

Bibliografia

1. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. Perspective: SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis. J Clin Endocrinol Metab [2015](#), DOI: [jc20151884](#).
2. Mormile A. Inibitori del co-trasportatore sodio/glucosio di tipo 2. [Endowiki](#).

