

EFFETTI BENEFICI DEGLI SGLT2-INIBITORI SULLA FUNZIONE VENTRICOLARE

Coordinatori
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi
Editor
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Introduzione

Gli SGLT-2 inibitori (SGLT2-i) sono una classe di farmaci anti-diabetici che riduce il riassorbimento del glucosio nel tubulo renale prossimale, con conseguente aumento della glicosuria.

Diversi studi hanno dimostrato che il **trattamento** con queste molecole **riduce l'incidenza di eventi cardiovascolari (CV) e l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco (SC)**, agisce su molteplici fattori di rischio CV, riduce l'incidenza e la progressione della nefropatia diabetica nei pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 (DM2).

Gli **effetti benefici non sono limitati ai pazienti diabetici**: gli studi DAPA-HF, EMPEROR-Reduced ed EMPEROR-Preserved hanno dimostrato che la riduzione dell'incidenza di ospedalizzazione per SC e morte CV è indipendente dalla presenza di DM2.

In base ai risultati di questi studi, dapagliflozin è stato approvato per il trattamento dello SC con frazione d'eiezione ridotta anche in pazienti non diabetici ed empagliflozin per il trattamento dello SC sintomatico.

Diversi sono i **meccanismi** attraverso i quali gli SGLT2-i esercitano il loro effetto **cardio-protettivo**:

- riduzione del pre-carico secondario all'aumento di glicosuria, natriuresi e diuresi osmotica, con effetto diuretico più accentuato a livello del volume interstiziale che intra-vascolare;
- riduzione del post-carico per azione protettiva sull'endotelio e miglioramento della rigidità arteriosa;
- aumento dell'ematocrito e quindi dell'ossigenazione;
- regolazione del meccanismo di *feed-back* tubulo-glomerulare a livello renale;
- aumentata produzione e utilizzo di corpi chetonici, substrato a maggiore efficienza energetica rispetto a glucosio e acidi grassi;
- effetti anti-apoptotici e anti-fibrotici a livello miocardico e stimolazione dell'autofagia (con eliminazione di sostanze potenzialmente pericolose e riciclo delle componenti cellulari degradate).

Se da un lato sono stati dimostrati negli studi clinici gli esiti cardiaci favorevoli degli SGLT2-i e dall'altro sono noti i relativi meccanismi fisiopatologici, rimane poco documentata la manifestazione organica di tale effetto a livello cardiaco. Alcuni studi clinici esplorativi hanno indagato tale aspetto, evidenziando benefici sulla funzione del ventricolo sinistro in persone con o senza DM2. Una recente metanalisi ha sintetizzato le evidenze disponibili in tale ambito, indagando gli effetti di SGLT2-i sui parametri di funzionalità cardiaca.

Lo studio

Questa **metanalisi** ha incluso studi clinici randomizzati (RCT) e studi di coorte, nei quali erano stati arruolati pazienti affetti da DM2 o SC, trattati con SGLT2-i in mono- o poli-terapia verso *placebo* o DPP-4 inibitori, che presentavano tra gli esiti almeno uno tra i seguenti parametri di funzionalità ventricolare:

- massa ventricolare sinistra (*Left Ventricular Mass* - LVM) e massa ventricolare sinistra indicizzata (LVMI), parametri direttamente associati con volume e spessore parietale del ventricolo sinistro (quindi predittori di rischio per eventi CV e mortalità);
- frazione d'eiezione ventricolare sinistra (*LV ejection fraction* - LVEF), parametro che indica la gravità della riduzione della funzione sistolica e indirizza il trattamento, oltre ad essere un predittore di rischio complessivo di ospedalizzazione e morte;
- volume ventricolare sinistro tele-sistolico (*LV end-systolic volume* - LVESV) e tele-diastolico (*LV end-diastolic volume* - LVEDV), anche indicizzati (LVESVI e LVEDVI, rispettivamente), parametri che descrivono il grado di rimodellamento ventricolare e correlano con il rischio di morte e ospedalizzazione;
- volume atriale sinistro (*Left Atrial Volume Index* - LAVI);
- rapporto E/e', parametro utilizzato per definire il grado di disfunzione diastolica.

Dei **1437 pazienti** compresi in tali studi, 830 erano stati trattati con SGLT2-i (dapagliflozin 8.5% del totale, empagliflozin per il 44.5%) e 607 con *placebo* o altri farmaci anti-diabetici.

L'età media dei pazienti variava da 61.3 a 71.0 anni, la percentuale di uomini da 57.6% a 92.8%, la durata del DM2 da 3.9 a 15.4 anni, l'HbA1c al basale da 5.8% a 8.9%, il BMI da 24.3 a 32.5 kg/m².



I **valori medi basali** erano i seguenti:

- classe NYHA I 10.5% (44.6% per dapagliflozin e 4.1% per empagliflozin);
- LVEF 47.8% (59.8% negli studi con dapagliflozin, 41.2% negli studi con empagliflozin);
- LVESVI 54.0 mL/m² (51.6 mL/m² per dapagliflozin e 54.3 mL/m² per empagliflozin);
- LVMI 74.0 mL/m² (62.3 mL/m² per dapagliflozin e 90.3 mL/m² per empagliflozin).

Complessivamente, i pazienti in dapagliflozin presentavano quindi migliori condizioni al basale.

Il **trattamento con SGLT2-i** (rispetto ad altri farmaci o *placebo*) si associava a:

- riduzione significativa di LVM;
- aumento significativo di LVEF;
- riduzione significativa di LVEDV e di LVESV (confermata nell'analisi stratificata solo per empagliflozin e pazienti con SC);
- riduzione significativa di LAVI;
- riduzione significativa di E/e'.

Nell'analisi stratificata per tipo di glicosuria o presenza di SC si riscontravano:

- un'associazione significativa nella riduzione di LVMI per empagliflozin, ma non per dapagliflozin;
- differenze significative nella riduzione di LVEDV e LVESV per empagliflozin e per i pazienti con SC, ma non per dapagliflozin.

Commento

In sintesi, nonostante il meccanismo sottostante l'effetto cardio-protettivo dei SGLT2-i non sia ancora del tutto compreso, i risultati della metanalisi possono fornire una possibile spiegazione al di là dei miglioramenti di glicemia, peso e controllo pressorio. **Il trattamento con SGLT2-i si associa a un miglioramento significativo della funzione ventricolare**, con una stima quantitativa di tali effetti sui principali parametri.

Tale beneficio era più evidente in pazienti con SC o in trattamento con empagliflozin; il minor effetto nei pazienti in trattamento con dapagliflozin potrebbe essere dovuto alle migliori condizioni al basale o al campione di dimensioni inferiori.

Punti di forza dello studio: valutazione complessiva degli effetti sulla funzione ventricolare sinistra da parte degli SGLT2-i rispetto ad altri farmaci, basata su RCT e studi di coorte.

Limiti dello studio: numero relativamente piccolo di partecipanti; differenze tra caratteristiche dei pazienti e del disegno degli studi inclusi (stato di malattia, terapia, controlli e durata del *follow-up*); moderata eterogeneità degli esiti.

Tali risultati richiedono, pertanto, ulteriori validazioni mediante studi *ad hoc* eventualmente estesi a pazienti non affetti da SC o trattati con altri SGLT2-i.

Bibliografia

1. Palmiero G, Cesaro A, Vetrano E, et al. Impact of SGLT2 inhibitors on heart failure: from pathophysiology to clinical effects. *Int J Mol Sci* [2021, 22: 5863](#).
2. Pabel S, Hamdani N, Luedde M, Sossalla S. SGLT2 inhibitors and their mode of action in heart failure - Has the mystery been unravelled? *Curr Heart Fail Rep* [2021, 18: 315-28](#).
3. Shi FH, Li H, Shen L, et al. Beneficial Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on left ventricular function. *J Clin Endocrinol Metab* [2022, 107: 1191-203](#).