

TERAPIA

ASPETTI CLINICI E MOLECOLARI RELATIVI AL METABOLISMO LIPIDICO E ALL'INFIAMMAZIONE DEGLI SGLT2i NEL PAZIENTE AD ALTO RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Clinical and molecular aspects of SGLT2i for the treatment of high cardiovascular risk patients: focus on lipid metabolism and inflammation

UMBERTO CAPECE¹, FABRIZIA BONACINA²

¹Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS;

²Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari "Rodolfo Paoletti",
Università degli Studi di Milano

SUMMARY

Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) are a class of drugs for the treatment of diabetes that increase the urinary excretion of glucose. SGLT2 is a transporter highly expressed in the proximal convoluted tubule of kidneys where it is responsible for approximately 90% of glucose reabsorption. Therefore, its inhibition promotes glycosuria, that improves glucose control in people with diabetes, and a caloric deficit leading to weight loss with a beneficial impact on systemic metabolism. Indeed, numerous clinical and experimental studies have demonstrated cardiovascular and renal benefits that exceed glycemic control and suggest that this class of drugs may also have applications for the prevention of kidney disease, heart failure, and a protective role also in atherosclerosis. The aim of this review is to present the current evidence and indications of SGLT2i in clinical practice, to analyze some of the metabolic processes in which they are involved, highlighting protective mechanisms in the context of atherosclerotic disease.

Key words: SGLT2, atherosclerosis, dyslipidemia, immuno-inflammatory response.

Indirizzi per la corrispondenza

Umberto Capece
Fondazione Policlinico Universitario
A. Gemelli, IRCCS
E-mail: umberto.capece@guest.policlinicogemelli.it
capeceumberto@gmail.com

Fabrizia Bonacina
Dipartimento di Scienze Farmacologiche
e Biomolecolari "Rodolfo Paoletti",
Università degli Studi di Milano
E-mail: fabrizia.bonacina@unimi.it

La lezione dei CVOT in pazienti con e senza diabete di tipo 2

Numerosi trial clinici randomizzati eseguiti nell'ultimo decennio hanno dimostrato come l'uso di SGLT2i si associ ad un beneficio cardio-renale, in aggiunta all'effetto sul controllo glicemico. Infatti l'EMPA-REG OUTCOME, pubblicato nel 2015, ha mostrato che, in pazienti con diabete di tipo 2 (T2D) e malattia cardiovascolare nota (ASCVD), empagliflozin – in aggiunta alla terapia standard – riduca la morte per cause cardiovascolari del 38%, la morte per tutte le cause del 32% e l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca del 35% (1). In questo e in nessuno dei successivi trial è stata osservata una differenza rispetto al gruppo trattato con placebo nel rischio di infarto miocardico e ictus, mentre si è assistito ad una riduzione della nefropatia incipiente, del peggioramento della nefropatia e dell'insorgenza di albuminuria. I successivi CVOT hanno confermato una riduzione consistente dell'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (ad esempio il CANVAS con canagliflozin e il DECLARE-TIMI con dapagliflozin), indipendentemente dalla presenza o assenza di diabete (2, 3). Più recentemente due grandi trial hanno esteso queste osservazioni in pazienti con insufficienza cardiaca a frazione preservata o moderatamente ridotta (3, 4), a tal punto che alcuni autori hanno considerato gli SGLT2i come le statine del 21° secolo per la prevenzione dell'insufficienza cardiaca (5).

I dati incoraggianti dell'EMPA-REG sulla riduzione di insorgenza di nefropatia e albuminuria hanno condotto a trial volti ad indagare gli outcome renali. Ad esempio, il DAPA-CKD ha arruolato pazienti con insufficienza renale cronica con e senza diabete e ha dimostrato nel gruppo dapagliflozin una riduzione dell'outcome primario composito, costituito da riduzione

Elenco degli argomenti trattati

- Indicazione terapeutica degli SGLT2i oltre il trattamento del diabete.
- Evidenze cliniche degli effetti cardio-metabolici protettivi degli SGLT2i.
- Meccanismi d'azione molecolari che influenzano la lesione vascolare: impatto sul metabolismo lipidico e sulla risposta immuno-infiammatoria.

del eGFR >50%, malattia renale terminale, morte per cause renali o cardiovascolari (6). L'insieme di queste forti evidenze ha ampliato l'utilizzo di questa classe di farmaci anche in soggetti senza diabete e affetti da patologie cardiache e renali, rendendo sempre più diffusa la prescrizione di questi farmaci come discusso in seguito.

L'utilizzo degli SGLT2i nella pratica clinica

I soggetti ad alto rischio cardiovascolare necessitano approcci terapeutici più stringenti e pertanto devono essere identificati prontamente. Per quanto riguarda il diabete le linee guida ESC/EAS 2019 considerano ad alto rischio tutti coloro che presentino anche un altro fattore di rischio oltre il diabete oppure una durata di malattia oltre 10 anni, mentre nella categoria molto alto confluiscono i soggetti con più fattori di rischio, complicanze microvascolari, malattia aterosclerotica nota e diabete di tipo 1 da più di 20 anni. La diagnosi di diabete in assenza di altri fattori di rischio costituisce, invece, un rischio moderato di eventi cardiovascolari. Allo stesso modo la presenza di nefropatia a prescindere dalla presenza del diabete aumenta il rischio cardiovascolare per cui un eGFR tra 30 e 59 ml/min conferisce rischio alto, mentre un eGFR <30 ml/min un rischio molto alto.

Diabete

Gli SGLT2i sono una terapia farmacologica di prima o seconda scelta nell'algoritmo proposto dalle più recenti linee guida SID-AMD per la terapia del diabete di tipo 2. Gli elementi che condizionano la decisione sono la presenza di insufficienza renale e insufficienza cardiaca; oltre che la storia anamnestica di precedenti eventi cardiovascolari che mette sullo stesso piano metformina, SGLT2i e GLP1-RA (Figura 1) (7). Pertanto, sebbene si possa discutere sull'ordine di introduzione dei farmaci, l'indicazione è estesa a tutte le classi di rischio cardiovascolare. In alcuni casi, l'indicazione prescinde dal controllo glicemico stesso, ad esempio in presenza di insufficienza renale l'effetto ipoglicemizzante del farmaco è ridotto ma il suo utilizzo è raccomandato in virtù del miglioramento dei parametri renali (8). Il consensus EASD-ADA del 2022 considera gli SGLT2i come farmaci di seconda linea dopo insulina e

GLP1-RA quando la gestione dell'iperglicemia rappresenta l'esigenza principale (9). Per cui in caso di scompenso glicemico possono comunque essere presi in considerazione, dopo le altre classi di farmaci precedentemente menzionate. È raccomandata però una certa cautela, poiché tra gli effetti collaterali rari di questi farmaci vi è la chetoacidosi (10), un evento raro che si verifica quando sussiste una carenza di insulina tale da determinare iperglicemia e produzione di corpi chetonici (11). Tuttavia, in chi assume SGLT2i la glicemia non sempre costituisce una spia di allarme di tale condizione poiché è ridotta dalla glicosuria (12). A prescindere dai valori di glicemia, quindi è raccomandato suggerire la sospensione del farmaco negli individui diabetici con un difetto di secrezione insulinica predominante che vanno incontro ad una malattia acuta o ad un intervento chirurgico (13).

Pertanto, nel trattamento del diabete di

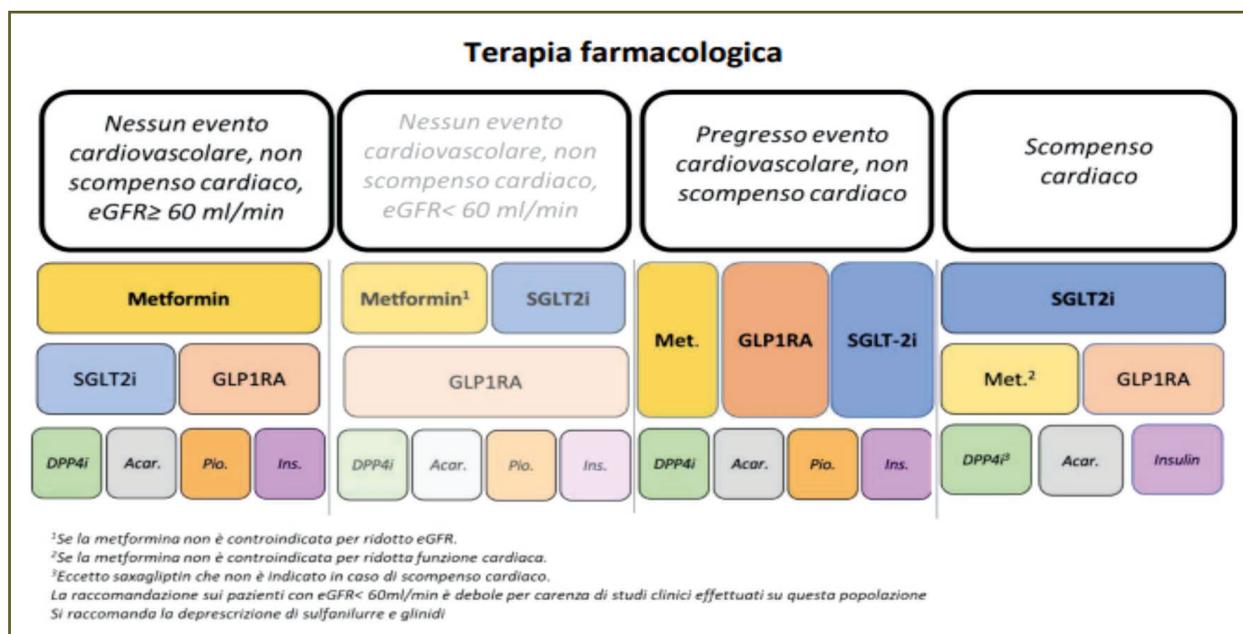


Figura 1 - Linea Guida della società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD). Schematica rappresentazione degli obiettivi terapeutici in pazienti diabetici (7).

tipo 2 questi farmaci trovano un'ampia applicazione che spesso non si limita al controllo della sola glicemia in quanto potrebbero svolgere un effetto positivo sugli altri fattori di rischio. Nel caso della pressione arteriosa, gli SGLT2i svolgono un effetto antinatriuretico in particolare all'inizio del trattamento (14), in questa fase è dunque lecito aspettarsi il maggiore calo della pressione arteriosa (15). Tuttavia, anche dopo 4 settimane queste molecole potrebbero ridurre l'effetto antinatriuretico post-prandiale, indotto dall'iperglicemia mediante l'attivazione del RAAS e l'aumento dei livelli di insulina, senza variare invece l'escrezione urinaria di sodio a digiuno. In questo modo renderebbero la regolazione della volemia meno "sodio-sensibile" e quindi meno legata all'introito giornaliero del sodio (16). A sostegno di questa ipotesi vi è la riduzione del volume atriale e del *global radial strain* del ventricolo sinistro (parametro ecocardiografico che riflette la deformazione del ventricolo) osservati dopo 6 settimane di trattamento con empagliflozin in assenza di modifiche significative dei valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica (17).

Dati contrastanti sono emersi circa l'utilizzo degli SGLT2i nell'arteriopatia periferica, possibile complicanza del diabete e associata a rischio cardiovascolare molto alto. Una metanalisi dei principali RCT aveva infatti documentato un aumento delle amputazioni in chi assumeva canagliflozin (18). Tuttavia più recentemente dati *real world* su oltre 17 milioni di pazienti negli Stati Uniti hanno evidenziato che il rischio di amputazione nel diabete di tipo 2 non è diverso tra farmaci SGLT2i ed altri anti-diabetici, rassicurando circa il loro utilizzo nell'arteriopatia periferica (19).

Insufficienza cardiaca

Gli SGLT2i sono entrati nelle più recenti linee guida come terapia di prima battu-

ta insieme a beta-bloccanti, MRA e ACE-I o ARNI (13), in virtù delle forti evidenze emerse dai trial precedentemente menzionati. L'introduzione di un farmaco SGLT2i in chi assume già le restanti terapie prevede un adeguato controllo della pressione arteriosa. Qualora questa fosse troppo bassa, è preferibile eseguire una down-titolazione degli altri farmaci per poterlo aggiungere in sicurezza. Nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 l'aggiunta della molecola non aumenta il rischio di ipoglicemie in chi non assume insulina o sulfoniluree. In caso contrario si può procedere a seconda del eGFR; se questo è nella norma è opportuno ridurre le dosi dei suddetti farmaci, se è ridotto ciò non sarà necessario in quanto l'effetto glicosurico e ipoglicemizante sarà minore (20). Si precisa come la deprescrizione delle sulfoniluree sia raccomandata dalle linee guida SID-AMD.

Nefropatia

Gli SGLT2i sono comparsi tra le terapie di prima linea anche nelle linee guida KDIGO in riferimento a soggetti con diabete e malattia renale cronica accanto a metformina, inibitori del RAAS e statine ad alta o moderata intensità (21). Nell'ampio spettro di manifestazioni e fenotipi della malattia renale cronica questi farmaci potrebbero essere efficaci in particolar modo nella nefropatia a IgA come indicato in una sotto analisi del DAPA-CKD (22). Inoltre, tra gli effetti benefici a livello renale e cardiovascolare degli SGLT2i va considerata la riduzione dell'uricemia (23) che è maggiore all'aumentare della glicosuria per l'interferenza con l'attività di alcuni trasportatori (24).

Steatosi epatica non alcolica (NAFLD)

Sebbene non compaia nelle classi di rischio cardiovascolare, è ormai accettato che la Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) costituisca un fattore di rischio

per aterosclerosi (25). Dati incoraggianti sono emersi con l'uso degli SGLT2i che hanno documentato riduzione di transaminasi e FIB-4 (26). Ulteriori studi sono necessari per suggerire un utilizzo più ampio anche in questa popolazione.

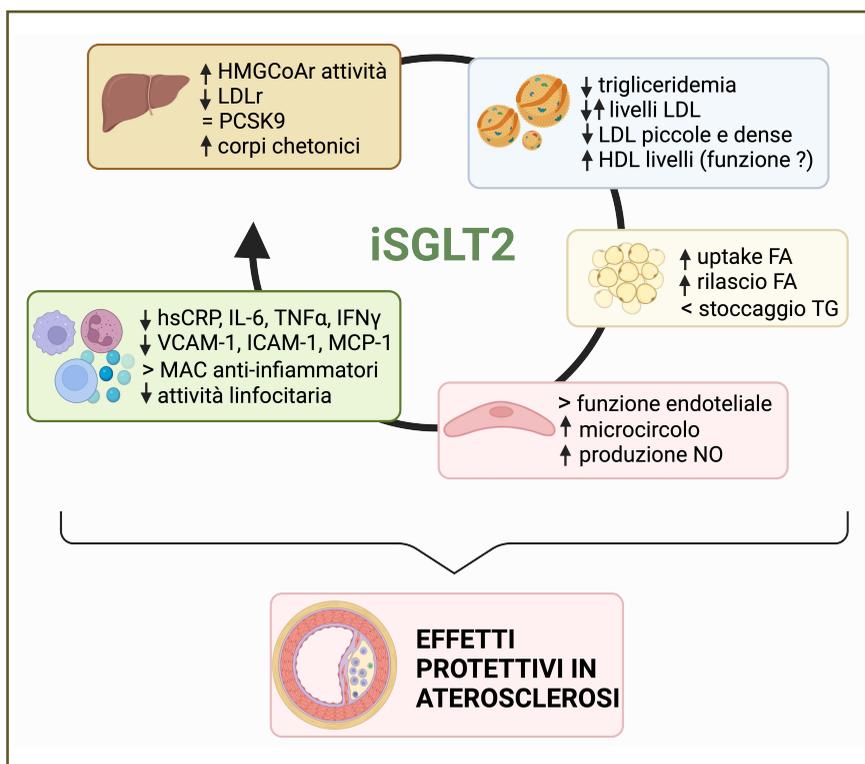
Benefici cardiovascolari degli SGLT2i: evidenze di effetti ateroprotettivi

Un crescente numero di evidenze, soprattutto in ambito sperimentale, suggerisce che l'effetto cardioprotettivo degli SGLT2i possa derivare anche dalla modulazione di alcuni fattori di rischio aterosclerotico, tra questi la dislipidemia e la risposta immuno-infiammatoria. Sebbene manchi una robusta evidenza clinica dell'ateroprotezione degli SGLT2i, data ancora la scarsità di studi *ad hoc*, una recente me-

analisi di 11 studi ha concluso che l'uso degli SGLT2i è superiore ad altri trattamenti ipoglicemizzanti nel miglioramento della funzione endoteliale in pazienti con diabete T2D (27), mentre analisi post-hoc dello studio CANVAS e CREDENCE hanno suggerito una riduzione dell'infarto miocardico NSTEMI sebbene insieme ad un aumento degli STEMI (28). A sostegno di queste prime evidenze, un report preliminare dello studio DAPAHEART ha evidenziato come il trattamento con dapagliflozin per quattro settimane aumenti la riserva di flusso miocardica (MFR) in pazienti diabetici con aterosclerosi coronarica non ostruttiva, suggerendo un miglioramento della disfunzione microvascolare in accordo con i supposti meccanismi anti-aterosclerotici proposti per gli SGLT2i (29). Questo unito all'osservazione, emersa da un precedente studio, che empagliflozin

Figura 2

Meccanismi ateroprotettivi degli iSGLT2. Gli iSGLT2 modulano la sintesi di corpi chetonici e colesterolo a livello epatico, risultando in una alterazione dei livelli di lipoproteine circolanti, riducono l'accumulo di trigliceridi (TG), migliorano la funzione endoteliale e mediano effetti anti-infiammatori e immuno-modulatori. "Immagine creata tramite Biorender.com"



non modifica il consumo di ossigeno e la contrattilità miocardica (30), potrebbe suggerire che l'aumento della riserva di flusso miocardico sia da attribuire ad una riduzione dello stato infiammatorio, con conseguente effetto benefico sul microcircolo cardiaco. A conferma del miglioramento microvascolare vi sono anche alcuni studi in vitro che hanno documentato una ripresa della produzione di ossido nitrico in cellule endoteliali esposte al TNF- α (31, 32). In parallelo, l'uso di modelli sperimentali di aterosclerosi, anche in presenza di diabete, quali topi LDLR KO e ApoE KO con o senza trattamento con streptozotocina, ha dimostrato un effetto ateroprotettivo, mediato da una riduzione e/o stabilizzazione della lesione vascolare, riconducibile al miglioramento del profilo lipidico e/o dell'infiammazione (33,34) (*Figura 2*).

Effetti degli SGLT2i sul profilo lipidico e le sottoclassi di lipoproteine: una questione irrisolta

Le principali metanalisi (35-37) sono concordi nell'individuare un debole miglioramento della trigliceridemia e del colesterolo HDL in pazienti affetti da diabete di tipo 2, mentre non c'è accordo sul colesterolo LDL che appare incrementato in modo significativo in alcune, mentre appare invariato in altre (38). Tuttavia, l'effetto su questi parametri potrebbe essere stato influenzato da molteplici fattori in quanto nessuno dei trial inclusi era stato disegnato nello specifico per valutare variazioni nei principali parametri lipidici. Ad esempio, uno studio con canagliflozin ha dimostrato che, sebbene non vi fossero cambiamenti nel colesterolo LDL nell'intera popolazione di studio, il sottogruppo con LDL-C <120 mostrava un aumento di tale valore, mentre il sottogruppo con LDL-C >120 una riduzione. Pertanto, l'assetto lipidico al baseline potrebbe essere un fattore confonden-

te nell'analisi dei risultati. Di seguito sono illustrati ulteriori elementi da considerare:

- 1) in primis l'effetto delle terapie ipolipemizzanti concomitanti tra cui le statine, come emerso in uno studio con dapagliflozin in pazienti già in terapia con rosuvastatina 10 mg che non ha mostrato sostanziali effetti sui parametri lipidici (39);
- 2) va poi precisato che i trial inclusi in queste metanalisi hanno valutato pazienti affetti da diabete di tipo 2 in cui al variare dei parametri lipidici si assisteva a modifiche dell'emoglobina glicata, per cui non si può escludere che il miglioramento del controllo glicemico in corso di SGLT2i possa avere un'influenza (vedasi l'effetto favorente della glicemia sui livelli di APOCIII (40)) per cui le osservazioni delle metanalisi potrebbero non essere traslabili in soggetti non affetti da diabete;
- 3) in ultimo l'utilizzo di altri ipoglicemizzanti come terapie di background, ad esempio il pioglitazone ha dimostrato una riduzione delle LDL piccole e dense in pazienti obesi non diabetici (41).

Per quanto riguarda i dati sperimentali, l'uso di dapagliflozin ha dimostrato un miglioramento del profilo lipidico associato ad una riduzione dell'aterosclerosi in modelli LDLR KO (42), osservazione riportata anche in un altro studio in cui empagliflozin era stato somministrato in topi ApoE KO (43). La riduzione della trigliceridemia nel modello sperimentale è stata attribuita ad una maggiore attività della lipoproteina lipasi (44), sebbene nell'uomo non siano state identificate modifiche nell'attività dell'enzima, ma piuttosto cambiamenti metabolici dell'adipocita caratterizzato da un maggiore uptake e rilascio di acidi grassi liberi e minore stoccaggio di trigliceridi (45). Più controverse sono le spiegazioni relative ai cambiamenti nel

colesterolo LDL. Infatti, l'aumento del colesterolo LDL riscontrato nell'uomo può essere ricondotto al miglioramento del profilo metabolico sistemico caratterizzato da un aumento dagli acidi grassi rilasciati dal tessuto adiposo che a livello epatico contribuiscono, da un lato, alla sintesi di corpi chetonici, ma dall'altro, promuovono la sintesi di colesterolo. A conferma, è stato riscontrato un aumento dell'attività di HMGCoA-reduttasi, e una maggior clearance del LDLR (46), mentre l'attività di PCSK9 sembrerebbe invariata (47) con il risultato netto di una riduzione dell'uptake di lipoproteine LDL e possibile aumento dei loro livelli circolanti. Tuttavia, non è escluso che queste alterazioni producano dei cambiamenti qualitativi delle lipoproteine verso un fenotipo meno aterogeno, in quanto più larghe e meno dense come evidenziato in uno studio (48). Infine, l'effetto sul sistema HDL è ancora controverso. Sebbene sia stato riscontrato un incremento del colesterolo HDL, non è noto se questo si associ ad un miglioramento della funzione di queste lipoproteine; uno studio farebbe supporre il contrario, in virtù della riduzione della capacità di efflusso di colesterolo riscontrata (49).

Effetti degli SGLT2i sull'infiammazione cardiovascolare: azione diretta o indiretta?

L'infiammazione cronica di basso grado è considerata un fattore di rischio per lo sviluppo delle complicanze cardiovascolari associate alla dislipidemia, all'obesità e al diabete, tanto che terapie in grado di modulare la risposta immuno-infiammatoria hanno dimostrato un beneficio clinico in pazienti ad alto rischio (50). Basandosi su tali premesse è stato ipotizzato che il miglioramento cardiovascolare ottenuto tramite l'uso degli SGLT2i fosse da imputare anche ad un miglioramento del quadro infiammatorio. Infatti, la riduzione di

classici marcatori di infiammazione, quali leptina, hsCRP, IL-6, TNF α e IFN γ , è stata osservata in alcuni studi in pazienti con T2D (estensivamente rivisto (51)), e, sebbene imputabile al miglioramento metabolico sistemico, sono stati riportati meccanismi di modulazione dell'infiammazione diretti. Una metanalisi condotta su modelli sperimentali ha dimostrato come l'uso di SGLT2i riduca i livelli di IL-6, CRP, TNF α e MCP1 suggerendo, a conclusione degli autori, che questi agenti possano svolgere un ruolo anti-infiammatorio (52). Parallelamente, numerose evidenze sperimentali hanno dimostrato come il beneficio sulla riduzione dell'aterosclerosi sia da ricondurre non solo ad effetti vascolari, quali riduzione dell'espressione di molecole di attrazione leucocitaria, come VCAM-1, ICAM-1 e MCP-1, della produzione di eicosanoidi vasocostrittori nel vaso e nel tessuto adiposo perivascolare, riduzione dello stress ossidativo e un aumento della produzione di NO, ma anche ad effetti sulla risposta immuno-infiammatoria con riduzione della formazione di cellule schiumose e della polarizzazione dei macrofagi verso il fenotipo pro-infiammatorio (M1) (estensivamente rivisto (29, 33, 53, 54)). Tuttavia, resta ancora dibattuto se il ruolo anti-infiammatorio sia mediato da effetti diretti o indiretti, ottenuti tramite un miglioramento del profilo metabolico sistemico, degli SGLT2i. Infatti, uno studio in modelli di obesità indotto dalla dieta ha riportato come l'uso di empagliflozin, oltre a proteggere dalle manifestazioni dismetaboliche (guadagno di peso e tolleranza glucidica), fosse in grado di promuovere la polarizzazione dei macrofagi presenti nel tessuto adiposo da un fenotipo M1 pro-infiammatorio a uno M2, anti-infiammatorio, contribuendo a ridurre l'infiammazione cronica sistemica (55). In accordo con l'ipotesi di effetti an-

ti-infiammatori indiretti degli SGLT2i, un recente lavoro ha dimostrato che l'effetto di riduzione dell'aterosclerosi e dell'infiammazione riscontrabile in seguito alla somministrazione di empagliflozin in modelli ApoE KO, possa derivare anche da un miglioramento della composizione della flora batterica competente nella produzione di butirato (56), un acido grasso a corta catena con provata attività anti-infiammatoria e anti-aterosclerotica (57). A favore degli effetti indiretti sono da citare i numerosi dati sperimentali che suggeriscono come gli SGLT2i, tramite la riduzione calorica, siano in grado di attivare segnali di deprivazione nutrizionale che promuovono fenomeni di autofagia, processi intracellulari che riducono lo stress ossidativo e l'infiammazione, mentre stimolano la fibrosi (58). In parallelo, molti studi su cellule isolate hanno riportato l'attivazione delle vie cataboliche (basate principalmente sull'attivazione di AMPK e delle sirtuine) a discapito di quelle anaboliche (che coinvolgono principalmente il complesso di mTORC, estensivamente rivisto (58)) con riduzione dello stress ossidativo e un aumento della sopravvivenza cellulare in seguito a trattamento con SGLT2i, puntando quindi ad effetti indipendenti dalla riduzione della glicosuria sistemica, ma associati a cambiamenti nel metabolismo cellulare. A sostegno di effetti cellulari diretti, ci sono evidenze che suggeriscono che alcune glifozine possono agire su altri target; infatti, canagliflozin è in grado di inibire anche la glutammato deidrogenasi (GDH) e il complesso I mitocondriale (59) e tramite tali meccanismi è stato dimostrato un ruolo inibitorio sull'attivazione linfocitaria in pazienti con SLE e RA (60), suggerendo un riposizionamento terapeutico degli SGLT2i in pazienti con malattia autoimmune come già dimostrato per la metformina (61).

Conclusioni e prospettive

L'utilizzo degli SGLT2i in pazienti a rischio cardiovascolare su base aterosclerotica appare sicuro ed associato ad effetti benefici pleiotropici. Non ci sono ad ora evidenze cliniche circa una protezione da eventi cardiovascolari acuti come infarto e ictus presi singolarmente. Tuttavia, ciò non consente di escludere la presenza di un effetto positivo sull'aterosclerosi tout court, in virtù dei dati provenienti da studi preclinici, traslazionali e clinici che ne attestano l'effetto anti-infiammatorio, di miglioramento del microcircolo e produzione di ossido nitrico, di modulazione del metabolismo lipidico. Questi effetti potrebbero inoltre modificare lesioni aterosclerotiche preesistenti in termini di dimensioni, caratteristiche e composizione così come non si può escludere una riduzione della loro formazione nel tempo. Studi con un follow-up più lungo o anche dati real-life ricavati da database clinici potranno fornire ulteriori informazioni su questi aspetti. Non c'è dubbio, invece, che l'insieme degli effetti protettivi cardio-metabolici e immuno-infiammatori possa almeno in parte spiegare i risultati già osservati e consolidati per l'insufficienza cardiaca e la nefropatia. Per quanto riguarda gli effetti sul metabolismo lipoproteico, va precisato che solo una minoranza di studi tra quelli ad oggi eseguiti è stato disegnato nello specifico per questo endpoint e che per avere una stima reale dell'effetto di tali farmaci bisognerebbe correggere per il colesterolo LDL di partenza, la presenza di diabete o meno, e l'assunzione di altre terapie ipolipemizzanti e per il diabete. Eventuali alterazioni dei valori di lipoproteine non rappresentano in alcun modo un limite alla prescrizione di tali farmaci ma suggeriscono tutt'al più l'aggiunta di farmaci ipolipemizzanti. Ulteriori evidenze sono necessarie per chiarire

Glossario

SGLT2: cotrasportatore 2 sodio-glucosio

T2D: diabete di tipo 2

ASCVD: malattia cardiovascolare aterosclerotica

eGFR: tasso di filtrazione glomerulare stimato

CVOT: cardiovascular outcome trial

ESC-EAS: Società Europea di Cardiologia -
Società Europea dell'Aterosclerosi

SID-AMD: Società Italiana di Diabetologia -
Associazione dei Medici Diabetologi

GLP1-RA: agonisti recettoriali del glucagon-like
peptide 1

EASD-ADA: European Association for the Study
of Diabetes - American Diabetes Association

RAAS: sistema renina-angiotensina-aldosterone

MRA: antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi

ACE-I: inibitore dell'enzima di conversione
dell'angiotensina

ARNI: inibitore del recettore dell'angiotensina
e della nepriliasina

NAFLD: Non-alcoholic Fatty Liver Disease

FIB-4: indice di fibrosi epatica 4

MFR: riserva di flusso miocardica

AMPK: Adenosine MonoPhosphate-activated protein
Kinase

mTORC: mammalian Target of Rapamycin

SLE: lupus eritematoso sistemico

RA: artrite reumatoide

le interazioni tra SGLT2i e sistema HDL, così come i meccanismi antinfiammatori che mettono in luce un possibile risvolto terapeutico anche per le malattie autoimmuni e infiammatorie sistemiche. Appare quindi rilevante che parte della ricerca futura si rivolga all'approfondimento di queste tematiche. Infine, il beneficio osservato sull'endotelio è di stimolo per ulteriori indagini circa i processi molecolari che ne sono alla base.

Bibliografia

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015; (373): 2117-28.
2. 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.* 2017; 377 (7): 644-57.
3. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021; 385 (16): 1451-61.
4. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022; 387 (12): 1089-98.
5. Braunwald E. SGLT2 inhibitors: the statins of the 21st century. *Eur Heart J.* 2022; 43 (11): 1029-30.

RIASSUNTO

Gli inibitori del cotrasportatore 2 sodio-glucosio (SGLT2i) sono una classe di farmaci per il trattamento del diabete che agiscono incrementando l'escrezione urinaria di glucosio. SGLT2 è un trasportatore espresso in larga misura nei reni a livello del tubulo contorto prossimale dove è responsabile di circa il 90% del riassorbimento del glucosio. La sua inibizione determina pertanto glicosuria che migliora la gestione della glicemia in persone con diabete, e un deficit calorico e un calo ponderale, che hanno un impatto benefico sul metabolismo sistemico. Infatti, numerosi studi clinici e sperimentali hanno dimostrato un beneficio cardiovascolare e renale che va oltre il controllo glicemico e suggerisce che questa classe di farmaci possa avere applicazione anche per la prevenzione della malattia renale, dell'insufficienza cardiaca e un possibile ruolo anche nell'aterosclerosi. Obiettivo di questa rassegna è presentare le attuali evidenze e indicazioni degli SGLT2i nella pratica clinica, analizzare alcuni dei processi metabolici nei quali sono coinvolti con il fine di evidenziare i meccanismi protettivi supposti ed emersi nel contesto della malattia aterosclerotica.

Parole chiave: SGLT2, aterosclerosi, dislipidemia, risposta immuno-infiammatoria.

6. McMurray JJV, Wheeler DC, Stefánsson B V, Jongs N, et al. Effect of Dapagliflozin on Clinical Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease, With and Without Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2021; 143 (5): 438-48.
7. Sistema Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD) "La terapia del diabete mellito di tipo 2". 2023; Available from: https://www.siditalia.it/pdf/LG_379_diabete_2_sid_amd.pdf
8. Kelly MS, Lewis J, Huntsberry AM, Dea L, et al. Efficacy and renal outcomes of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Postgrad Med*. 2019; 131 (1): 31-42.
9. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022; 45 (11): 2753-86.
10. Dutta S, Kumar T, Singh S, Ambwani S, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitors: A systematic review and quantitative analysis. *J Fam Med Prim Care*. 2022; 11 (3): 927.
11. Long B, Lentz S, Koyfman A, Gottlieb M. Euglycemic diabetic ketoacidosis: Etiologies, evaluation, and management. *Am J Emerg Med*. 2021; 44: 157-60.
12. Lupsa BC, Inzucchi SE. Use of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: weighing the risks and benefits. *Diabetologia*. 2018; 61 (10): 2118-25.
13. Task A, Members F, McDonagh TA, United C, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2021; 42: 3599-726.
14. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, Astiarraga B, et al. Renal handling of ketones in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2017; 40 (6): 771-6.
15. Sha S, Polidori D, Heise T, Natarajan J, et al. Effect of the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obes Metab*. 2014; 16 (11): 1087-95.
16. Natali A, Nesti L, Tricò D, Ferrannini E. Effects of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors on cardiac structure and function: a narrative review of clinical evidence. *Cardiovasc Diabetol*. 2021; 20 (1).
17. Oldgren J, Laurila S, Åkerblom A, Latva-Rasku A, et al. Effects of 6 weeks of treatment with dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on myocardial function and metabolism in patients with type 2 diabetes: A randomized, placebo-controlled, exploratory study. *Diabetes, Obes Metab*. 2021; 23 (7): 1505-17.
18. Dicembrini I, Tomberli B, Nreu B, Baldereschi GI, et al. Peripheral artery disease and amputations with Sodium-Glucose co-Transporter-2 (SGLT-2) inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019; 153: 138-44.
19. Saftig P, Klumperman J. Lysosome biogenesis and lysosomal membrane proteins: Trafficking meets function. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2009; 10 (9): 623-35.
20. Giaccari A, Pontremoli R, Perrone Filardi P. SGLT-2 inhibitors for treatment of heart failure in patients with and without type 2 diabetes: A practical approach for routine clinical practice. *Int J Cardiol*. 2022; 351: 66-70.
21. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022; 102 (5): S1-127.
22. Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, Jongs N, et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2021; 100 (1): 215-24.
23. Akbari A, Rafiee M, Sathyapalan T, Sahebkar A. Impacts of Sodium/Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Circulating Uric Acid Concentrations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res*. 2022; 2022.
24. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, Nakai Y, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos*. 2014; 35 (7): 391-404.
25. Duell PB, Welty FK, Miller M, Chait A, et al. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022; 42 (6): e168-85.
26. Mo M, Huang Z, Liang Y, Liao Y, et al. The safety and efficacy evaluation of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for patients with non-alcoholic fatty liver disease: An updated meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2022; 54 (4): 461-8.
27. Wei R, Wang W, Pan Q, Guo L. Effects of SGLT-2 Inhibitors on Vascular Endothelial Function and Arterial Stiffness in Subjects With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 826604.

28. Yu J, Li J, Leaver PJ, Arnott C, et al. Effects of canagliflozin on myocardial infarction: a post hoc analysis of the CANVAS programme and CRE-DENCE trial. *Cardiovasc Res.* 2022; 118 (4): 1103–14.
29. Leccisotti L, Cinti F, Sorice GP, D'Amario D, et al. Dapagliflozin improves myocardial flow reserve in patients with type 2 diabetes: the DAPA-HEART Trial: a preliminary report. *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21 (1).
30. Lauritsen KM, Nielsen BRR, Tolbod LP, Johannsen M, et al. SGLT2 inhibition does not affect myocardial fatty acid oxidation or uptake, but reduces myocardial glucose uptake and blood flow in individuals with type 2 diabetes: A randomized double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Diabetes.* 2021; 70 (3): 800-8.
31. Uthman L, Homayr A, Juni RP, Spin EL, et al. Empagliflozin and dapagliflozin reduce ROS generation and restore no bioavailability in tumor necrosis factor α -stimulated human coronary arterial endothelial cells. *Cell Physiol Biochem.* 2019; 53 (5): 865-86.
32. Juni RP, Kuster DWD, Goebel M, Helmes M, et al. Cardiac Microvascular Endothelial Enhancement of Cardiomyocyte Function Is Impaired by Inflammation and Restored by Empagliflozin. *JACC Basic to Transl Sci.* 2019; 4 (5): 575-91.
33. Liu Z, Ma X, Ilyas I, Zheng X, et al. Impact of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors on atherosclerosis: From pharmacology to pre-clinical and clinical therapeutics. *Theranostics.* 2021; 11 (9): 4502-15.
34. Chen YC, Jandeleit-Dahm K, Peter K. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitor Dapagliflozin Stabilizes Diabetes-Induced Atherosclerotic Plaque Instability. *J Am Heart Assoc.* 2022; 11 (1).
35. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes, Obes Metab.* 2016; 18 (8): 783-94.
36. Chen MB, Wang H, Cui WY, Xu HL, et al. Effect of SGLT inhibitors on weight and lipid metabolism at 24 weeks of treatment in patients with diabetes mellitus: A systematic review and network meta-analysis. *Med (United States).* 2021; 100 (6): E24593.
37. Sánchez-García A, Simental-Mendía M, Millán-Alanís JM, Simental-Mendía LE. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of 48 randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2020; 160.
38. Osto E, Bonacina F, Pirillo A, Norata GD. Neutral effect of SGLT2 inhibitors on lipoprotein metabolism: From clinical evidence to molecular mechanisms. *Pharmacol Res.* 2023; 188.
39. Bouter KEC, van Bommel EJM, Jansen H, van Harskamp D, et al. The effect of dapagliflozin on apolipoprotein B and glucose fluxes in patients with type 2 diabetes and well-controlled plasma LDL cholesterol. *Diabetes, Obes Metab.* 2020; 22 (6): 988-96.
40. Caron S, Verrijken A, Mertens I, Samanez CH, et al. Transcriptional activation of apolipoprotein CIII expression by glucose may contribute to diabetic dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011; 31 (3): 513-9.
41. Shadid S, LaForge R, Otvos JD, Jensen MD. Treatment of obesity with diet/exercise versus pioglitazone has distinct effects on lipoprotein particle size. *Atherosclerosis.* 2006; 188 (2): 370-6.
42. Al-Sharea A, Murphy AJ, Huggins LA, Hu Y, et al. SGLT2 inhibition reduces atherosclerosis by enhancing lipoprotein clearance in *Ldlr*^{-/-} type 1 diabetic mice. *Atherosclerosis.* 2018; 271: 166-76.
43. Liu Y, Xu J, Wu M, Xu B, et al. Empagliflozin protects against atherosclerosis progression by modulating lipid profiles and sympathetic activity. *Lipids Health Dis.* 2021; 20 (1).
44. Basu D, Huggins LA, Scerbo D, Obunike J, et al. Mechanism of Increased LDL (Low-Density Lipoprotein) and decreased triglycerides with SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2) inhibition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018; 38 (9): 2207-16.
45. Lauritsen KM, Voigt JH, Pedersen SB, Hansen TK, et al. Effects of SGLT2 inhibition on lipid transport in adipose tissue in type 2 diabetes. *Endocr Connect.* 2022; 11 (4).
46. Briand F, Mayoux E, Brousseau E, Burr N, et al. Empagliflozin, via switching metabolism toward lipid utilization, moderately increases LDL cholesterol levels through reduced LDL catabolism. *Diabetes.* 2016; 65 (7): 2032-8.
47. Tricò D, Raggi F, Distaso M, Ferrannini E, et al. Effect of empagliflozin on plasma proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022; 190.
48. Hayashi T, Fukui T, Nakanishi N, Yamamoto S, et al. Dapagliflozin decreases small dense low-density lipoprotein-cholesterol and increases high-density lipoprotein 2-cholesterol in patients with type 2 diabetes: Comparison with sitagliptin. *Cardiovasc Diabetol.* 2017; 16 (1).
49. Fadini GP, Bonora BM, Zatti G, Vitturi N, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on HDL cholesterol, particle size, and cholesterol efflux capacity in patients with type 2 diabetes: A

- randomized placebo-controlled trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2017; 16 (1).
50. Libby P. Inflammation in Atherosclerosis - No Longer a Theory. *Clin Chem.* 2021; 67 (1): 131-42.
 51. Wang D, Liu J, Zhong L, Li S, et al. The effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on biomarkers of inflammation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol.* 2022; 13.
 52. Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, Antonopoulos AS, et al. The impact of SGLT2 inhibitors on inflammation: A systematic review and meta-analysis of studies in rodents. *Int Immunopharmacol.* 2022; 111.
 53. Ganbaatar B, Fukuda D, Shinohara M, Yagi S, et al. Empagliflozin ameliorates endothelial dysfunction and suppresses atherogenesis in diabetic apolipoprotein E-deficient mice. *Eur J Pharmacol.* 2020; 875.
 54. Pennig J, Scherrer P, Gissler MC, Anto-Michel N, et al. Glucose lowering by SGLT2-inhibitor empagliflozin accelerates atherosclerosis regression in hyperglycemic STZ-diabetic mice. *Sci Rep.* 2019; 9 (1).
 55. Xu L, Nagata N, Nagashimada M, Zhuge F, et al. SGLT2 Inhibition by Empagliflozin Promotes Fat Utilization and Browning and Attenuates Inflammation and Insulin Resistance by Polarizing M2 Macrophages in Diet-induced Obese Mice. *EBioMedicine.* 2017; 20: 137-49.
 56. Hao H, Li Z, Qiao SY, Qi Y, et al. Empagliflozin ameliorates atherosclerosis via regulating the intestinal flora. *Atherosclerosis.* 2023; 371: 32-40.
 57. Bultman SJ. Bacterial butyrate prevents atherosclerosis. *Nat Microbiol.* 2018; 3 (12): 1332-3.
 58. Packer M. Role of Deranged Energy Deprivation Signaling in the Pathogenesis of Cardiac and Renal Disease in States of Perceived Nutrient Overabundance. *Circulation.* 2020; 141 (25): 2095-105.
 59. Villani LA, Smith B, Marcinko K, Ford RJ, et al. The diabetes medication Canagliflozin reduces cancer cell proliferation by inhibiting mitochondrial complex-I supported respiration. *Mol Metab.* 2016; 5 (10): 1048-56.
 60. Jenkins BJ, Blagih J, Ponce-Garcia FM, Canavan M, et al. Canagliflozin impairs T cell effector function via metabolic suppression in autoimmunity. *Cell Metab.* 2023; 35 (7): 1132-46.e9
 61. Ursini F, Russo E, Pellino G, D'Angelo S, et al. Metformin and Autoimmunity: A "New Deal" of an Old Drug. *Front Immunol.* 2018; 9: 1236.