

# Inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2-i) nel paziente con diabete e insufficienza cardiaca

*Lidia Irene Staszewsky, Alice Restelli, Luca Pasina*

*Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS*

*Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse in relazione all'argomento trattato*

## Riassunto

L'associazione tra diabete di tipo 2 e insufficienza cardiaca è molto frequente ed è un importante problema di salute pubblica. Queste due malattie singolarmente richiedono terapie specifiche a seconda della classe e della gravità dell'insufficienza cardiaca, nonché delle comorbilità associate. Negli ultimi anni si sono rese disponibili nuove terapie, tra cui gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (in sigla SGLT2-i), per le quali è necessario ancora del tempo per la valutazione del rapporto rischi/benefici nella pratica clinica. Le prime impressioni della comunità medica sono positive, grazie alla loro capacità di protezione di cuore e rene e alla riduzione del rischio di eventi gravi e fatali. Questi nuovi farmaci hanno mostrato la loro efficacia anche in associazione ad altri farmaci già in uso per queste malattie da molti anni, nonostante i nuovi farmaci, come i vecchi, non vengano ancora prescritti in modo adeguato.

## Settembre 2025

© 2025 COSIsiFA

*Questo documento è stato prodotto nell'ambito del progetto COSIsiFA (Cittadini e Operatori Sanitari sempre in-formati sul Farmaco) finanziato con i fondi regionali di farmacovigilanza gestiti dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Le informazioni e le opinioni contenute in questo documento sono quelle degli autori e non riflettono necessariamente l'opinione ufficiale dell'AIFA. L'AIFA non garantisce l'accuratezza dei dati inclusi in questo documento e declina ogni responsabilità per l'uso che potrebbe essere fatto delle informazioni qui contenute.*

## Introduzione

Il diabete mellito e l'insufficienza cardiaca (o scompenso cardiaco) sono di per sé un grave problema di sanità pubblica per la loro elevata prevalenza e per il forte impatto sulla salute e sulla qualità della vita.

Secondo i dati Istat, nel 2020 in Italia si contavano circa 3.500.000 persone affette da diabete, con una prevalenza del 21% tra le persone con più di 75 anni.<sup>1</sup>

Lo scompenso cardiaco, invece, colpisce in Italia circa 600.000 persone e si stima che la sua prevalenza superi il 10% tra le persone con più di 65 anni.<sup>2</sup>

Spesso le due condizioni coesistono nella stessa persona: chi ha un'insufficienza cardiaca ha un rischio aumentato di sviluppare un diabete di tipo 2 e, viceversa, il diabete incrementa la possibilità di sviluppare uno scompenso cardiaco.<sup>3-4</sup>

Questa associazione comporta un aumento del rischio di ricovero in ospedale, morbilità e mortalità. Le persone affette da diabete mellito e insufficienza cardiaca sono quindi spesso sottoposte a polifarmacoterapia (prendono cioè più di cinque farmaci al giorno), anche in ragione della frequente presenza di condizioni concomitanti, come l'essere in sovrappeso, e di comorbilità, come l'ipertensione, le dislipidemie, le aritmie e l'insufficienza renale.<sup>5</sup>

## I dati

L'efficacia degli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2-i), noti anche come gliflozine, nel migliorare gli esiti cardiovascolari e renali è ormai ampiamente riconosciuta, tanto da renderli farmaci di prima linea nel trattamento del paziente con diabete, che abbia o meno una concomitante insufficienza cardiaca.<sup>6-7</sup>

Gli inibitori SGLT2 (dapagliflozin ed empagliflozin) hanno inoltre mostrato la loro efficacia nei pazienti con insufficienza cardiaca, indipendentemente dalla presenza del diabete. In particolare, questi farmaci si sono rivelati efficaci nel ridurre il rischio di mortalità cardiovascolare (-13%) e di ospedalizzazione a causa dell'insufficienza cardiaca (-28%), indipendentemente dal valore di funzionamento della pompa cardiaca (frazione di eiezione del ventricolo sinistro) e del controllo nel tempo dei valori di glicemia misurati grazie all'emoglobina glicata (HbA1c).<sup>8</sup> Un altro effetto importante di questi farmaci è di rallentare la progressione del danno renale che è presente in quasi la metà di questi pazienti.<sup>9</sup>

Il meccanismo d'azione degli inibitori SGLT2, nell'ambito dell'insufficienza cardiaca, in realtà non è ancora del tutto chiarito, ma dai dati degli studi clinici emerge che molecole come

l'empagliflozin e il dapagliflozin riducono significativamente la mortalità e i ricoveri per scompenso cardiaco, migliorando i sintomi e la qualità della vita.

Le più recenti linee guida in ambito cardiologico e diabetologico raccomandano quindi l'uso di empagliflozin o dapagliflozin perché sono i farmaci di questa classe per i quali in letteratura ci sono le prove di efficacia più solide; tuttavia, effetti simili si osservano anche con gli altri agenti di questa classe farmacologica.

È importante segnalare che gli inibitori SGLT2 sono considerati oggi uno dei "quattro pilastri" della terapia dell'insufficienza cardiaca.<sup>10</sup>

## La questione

La terapia farmacologica del paziente diabetico con insufficienza cardiaca è in continua evoluzione grazie alla disponibilità di nuovi farmaci in grado di modificare favorevolmente il decorso di entrambe le condizioni, riducendo sia gli eventi clinici gravi sia quelli fatali. Va ricordato che l'insufficienza cardiaca non è una condizione omogenea, ma si presenta con tre diversi fenotipi in base alla funzione cardiaca (a frazione di eiezione ventricolare ridotta, lievemente ridotta o preservata). Il trattamento farmacologico deve quindi essere personalizzato per il sottotipo di scompenso ma anche in base alla presenza di eventuali comorbidità, come il sovrappeso o l'insufficienza renale, condizioni frequenti nelle persone con diabete.

I benefici documentati negli ultimi anni nell'insufficienza cardiaca, anche in presenza di una malattia renale cronica, grazie all'impiego degli inibitori SGLT2 sono in larga misura indipendenti dai loro effetti sulla glicemia. Inizialmente introdotti come farmaci per il controllo glicemico, questi farmaci sono oggi prescritti anche per i loro effetti favorevoli sulla protezione cardiovascolare e renale.

## Dalla letteratura

La malattia renale diabetica è di per sé un importante fattore di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca e, in alcuni casi, può esserne la causa diretta. Gli inibitori SGLT2 si sono mostrati efficaci nel ridurre la mortalità cardiovascolare in questi pazienti e, secondo le prove di letteratura più recenti, possono essere prescritti anche per il trattamento della malattia renale cronica, incluse le persone con insufficienza renale, fatta eccezione per le forme più gravi.

Va tuttavia sottolineato come gli studi clinici che documentano l'efficacia degli inibitori SGLT2 nel trattamento dell'insufficienza cardiaca includano solo un numero limitato di pazienti di età superiore agli 80 anni. Sebbene due recenti studi osservazionali abbiano riportato una riduzione della mortalità e una buona tollerabilità del trattamento anche nella popolazione degli ultraottantenni, tali risultati necessitano di ulteriori conferme.<sup>11,12</sup> I dati suggeriscono comunque che questi farmaci possano essere presi in considerazione anche nel trattamento dei pazienti anziani fragili.

La reazione avversa più importante, sebbene rara, della terapia con gli inibitori SGLT2 è la chetoacidosi diabetica.<sup>12</sup> Tale condizione è più frequente in presenza di altri fattori di rischio, che includono una dieta a bassissimo contenuto di carboidrati, il digiuno prolungato, la disidratazione, il consumo eccessivo di alcol e la presenza di infezioni.

Le persone a rischio vanno quindi adeguatamente informate sui segni e sintomi della chetoacidosi, sulle modalità di gestione e sull'importanza di disporre di strumenti affidabili per la misurazione dei chetoni. I pazienti che hanno già manifestato episodi di chetoacidosi diabetica non dovrebbero essere trattati con inibitori SGLT2.<sup>13</sup>

Questi farmaci si associano inoltre a un aumento del rischio di infezioni micotiche genitali, in particolare nelle donne, e a un maggior rischio di infezioni delle vie urinarie. Il trattamento deve quindi essere usato con cautela nelle persone con una storia di infezioni urinarie ricorrenti o gravi.

Poiché gli inibitori SGLT2 aumentano tipicamente il volume urinario, è opportuno valutare attentamente anche la presenza di sintomi di incontinenza urinaria prima e dopo l'inizio della terapia.

## Ricadute pratiche

Nel paziente diabetico con insufficienza cardiaca, secondo le più recenti prove dalla letteratura scientifica, è fondamentale che la scelta della terapia antidiabetica tenga conto non solo della sicurezza e della tollerabilità, ma anche degli effetti protettivi sul cuore.

Oltre al semplice controllo glicemico, l'obiettivo terapeutico degli inibitori SGLT2 si estende anche alla protezione d'organo, viste le comprovate proprietà su cuore e reni.

Nonostante le raccomandazioni delle società scientifiche di diabetologia e cardiologia, che indicano gli inibitori SGLT2 come farmaci di prima scelta nel trattamento del diabete di tipo 2 associato a insufficienza cardiaca, il loro impiego nella pratica clinica è ancora limitato. In Italia, tra i pazienti con insufficienza cardiaca idonei alla terapia, solo 1 su 5 la riceve effettivamente.

Le principali cause di questo sottoutilizzo includono barriere economiche, legate al costo dei farmaci, una certa inerzia terapeutica, oltre al timore dei possibili effetti collaterali. Un ulteriore ostacolo all'uso degli inibitori SGLT2, rappresentato dalla necessità di sottoporsi a visita specialistica per il rilascio o il rinnovo del Piano Terapeutico, è stato ridimensionato grazie alla recente decisione dell'AIFA di autorizzarne la prescrizione anche da parte del medico di medicina generale.<sup>14</sup> L'identificazione precoce delle persone con diabete di tipo 2 prive di sintomi conclamati di scompenso cardiaco ma con segni di cardiopatia strutturale potrebbe consentire un intervento precoce per prevenire la progressione verso un'insufficienza cardiaca manifesta, grazie all'impiego di terapie attualmente disponibili e di efficacia documentata.

Nel paziente anziano con multimorbilità, sebbene le prove sul rapporto rischi/benefici della terapia con gli inibitori SGLT2 siano ancora limitate, i dati finora raccolti sono incoraggianti. Nonostante l'età avanzata e la presenza di comorbilità possano teoricamente ridurre l'efficacia dei trattamenti, gli studi disponibili suggeriscono che anche in questa popolazione gli inibitori SGLT2 potrebbero offrire un beneficio clinico rilevante.

## Bibliografia

1. Istituto Superiore di Sanità (ISS). L'epidemiologia per la sanità pubblica. Diabete. 2022, <https://www.epicentro.iss.it/diabete/epidemiologia-italia> ○○○
2. Istituto Nazionale di Statistica (Istat). Decessi e cause di morte. 2023, <https://www.istat.it/wp-content/uploads/2023/04/NOTAINFORMATIVABridgeCoding2020.pdf> ○○○
3. Kristensen S, et al; CHARM Investigators and Committees. Prevalence of prediabetes and undiagnosed diabetes in patients with HFpEF and HFrEF and associated clinical outcomes. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017; 31:545-9. ●●○
4. Dunlay S, et al; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and the Heart Failure Society of America. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2019; 140:e294-324. ●○○
5. Seferović P, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018; 20:853-72. *ND*
6. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD). La terapia del diabete mellito di tipo 2. 2022. [https://www.siditalia.it/pdf/LG\\_379\\_diabete\\_ed2022\\_feb2023.pdf](https://www.siditalia.it/pdf/LG_379_diabete_ed2022_feb2023.pdf) ○○○
7. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes. *Diab Care* 2025; 48:S181-206. ●●○
8. Vaduganathan M, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet* 2022; 400:757-67. ●●○
9. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022; 400:1788-801. ●●○
10. Blazek O, Bakris G. The evolution of "pillars of therapy" to reduce heart failure risk and slow diabetic kidney disease progression. *Am Heart J Plus* 2022; 19:100187. ●○○
11. Nakano K, et al. The efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients aged over 80 years with heart failure. *ESC Heart Fail* 2025; 12:2087-97. *ND*

12. Hacı A, et al. Real-World Outcomes of SGLT2 inhibitors in very elderly patients with heart failure with preserved ejection fraction. JACC Heart Fail 2025;102428. ●○○
13. Butler J, et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in heart failure: systematic review and meta-analysis. ESC Heart Fail 2020; 7:3298-309. ●●○
14. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Comunicato n. 668. Rapporto “L’uso dei farmaci nella popolazione anziana in Italia” - Il CdA AIFA approva la riclassificazione delle gliflozine nella fascia A dei prodotti rimborsabili acquistabili in farmacia. 2025. [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2694929/Comunicato\\_AIFA\\_30-2025.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2694929/Comunicato_AIFA_30-2025.pdf)○○○

**Legenda**

- assenza di conflitti di interesse
- presenza di lievi conflitti di interesse
- presenza di conflitti d’interesse dichiarati e/o fondi da aziende farmaceutiche
- presenza di importanti conflitti d’interesse (per esempio firmatari dell’articolo dipendenti di aziende farmaceutiche)
- ND conflitti non dichiarati