La gestione del paziente cardio-nefro-metabolico: il caso degli SGLT2-inibitori

A cura di: P. Francesconi, A. Rosati, C. Baggiore, M. Milli

Obiettivo di questo approfondimento è fornire informazioni integrate sull'**epidemiologia della condizione cardio-nefro-metabolica** e sull'**utilizzo degli SGLT2-inibitori** in questi pazienti in Toscana. A tal fine, sono utilizzate informazioni contenute nel **portale MaCro** – Banca dati Malattie croniche, prodotte analizzando dati sanitari correnti tramite l'utilizzo di algoritmi validati.

Gli argomenti trattati in questo approfondimento:

- Definizione del paziente, approccio medico multidisciplinare coordinato e trattamento efficace con SGLT2-inibitori
- Nel diabete mellito
- Nell'insufficienza cardiaca
- Nell'insufficienza renale
- Nella multimorbosità cardio-nefro-metabolica
- Insufficienza (e iniquità) prescrittiva degli SGLT2-inibitori

Definizione del paziente, approccio medico multidisciplinare coordinato e trattamento efficace con SGLT2-inibitori

La **gestione del paziente cardio-nefro-metabolico** riguarda un approccio integrato ad assistiti che presentano contemporaneamente **malattie cardiovascolari**, **disfunzione renale** e **disturbi metabolici** (come diabete tipo 2, obesità). Queste condizioni condividono meccanismi patogenetici comuni e si aggravano reciprocamente: per questo è fondamentale una presa in carico coordinata e multidisciplinare.

Per **"paziente cardio-nefro-metabolico"** si intende un paziente in cui coesistono e interagiscono problemi essenzialmente di **scompenso cardiaco**, **insufficienza renale cronica (IRC)**, **diabete di tipo 2.**

Poiché ognuna di queste patologie aumenta il rischio dell'altra, il paziente sviluppa un **rischio cardiovascolare e renale più alto della somma delle singole malattie**.

L'approccio a tale paziente deve essere **multidisciplinare**, coinvolgendo il medico di medicina generale, il cardiologo, il nefrologo ed il diabetologo. Una corretta comunicazione tra specialisti riduce trattamenti conflittuali (es. farmaci che peggiorano la funzione renale o la glicemia) e migliora gli outcome.

Si deve assicurare **una gestione coordinata dei fattori di rischio**:

1. **pressione arteriosa**
   - target spesso <130/80 mmHg (personalizzati)
2. **diabete**
   - riduzione HbA1c tipicamente <7% (ma individualizzata)
3. **lipoproteine**
   - target LDL solitamente <55–70 mg/dl nei pazienti ad alto rischio
4. **peso corporeo**
   - gestione dell'obesità con dieta, attività fisica, farmaci

Per quanto riguarda le terapie farmacologiche, assumono particolarmente rilievo i ***Sodium-Glucose Co-Transporter 2*** **- SGLT2-inibitori** (dapagliflozin, empagliflozin ecc.).

Gli SGLT2-inibitori sono **farmaci inizialmente usati per il diabete di tipo 2**, che agiscono bloccando il riassorbimento di glucosio a livello renale aumentando così la sua eliminazione attraverso le urine. Oltre a controllare la glicemia, **hanno dimostrato benefici significativi a livello cardiovascolare** (riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco) **e renale** (rallentamento della progressione della malattia renale cronica). Il loro utilizzo è stato perciò più recentemente esteso anche a pazienti con scompenso cardiaco e malattia renale cronica, anche in assenza di diabete.

Il funzionamento di questi farmaci è costituito da:

1. **blocco del riassorbimento di glucosio** - nel rene il glucosio viene filtrato a livello del glomerulo e riassorbito dal tubulo renale grazie al co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2). Tutto il glucosio filtrato viene riassorbito fino a livelli di glicemia assai elevati . Normalmente non è presente glucosio nelle urine. Gli SGLT2 inibitori bloccano questo processo di riassorbimento.
2. **glicosuria** - di conseguenza, una maggiore quantità di glucosio viene eliminata attraverso le urine ed è rilevabile all'esame chimico-fisico delle urine. Questo porta ad una riduzione dei livelli di glicemia nel sangue

3. **benefici aggiuntivi** - questo meccanismo non solo abbassa i livelli di glucosio nel sangue, ma determina anche una riduzione del peso, della pressione arteriosa e effetti protettivi a livello cardiaco e renale.

Le indicazioni terapeutiche degli SGLT2-inibitori sono le seguenti:

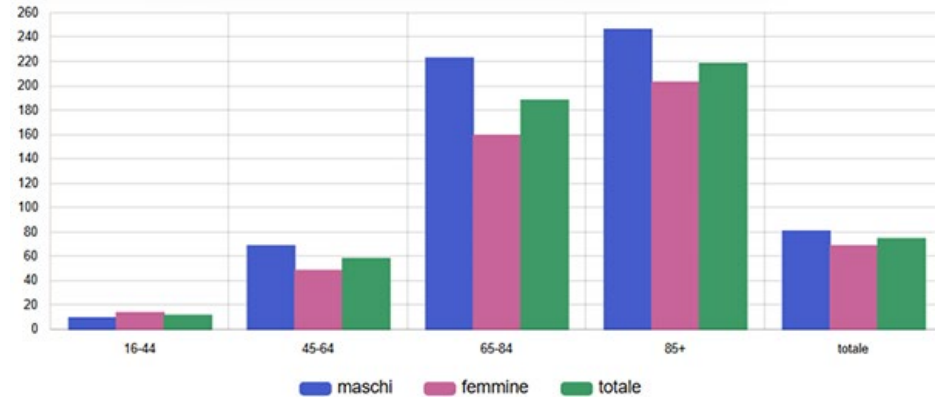
- **diabete di tipo 2**: Per il controllo della glicemia. Inizialmente autorizzati dal 2013
- **scompenso cardiaco**: Per ridurre il rischio di ospedalizzazione e migliorare la prognosi. Autorizzati dal 2020

- malattia renale cronica: Per rallentare la progressione della malattia, anche in pazienti non diabetici. Autorizzati dal 2020

Nel diabete mellito

Secondo i dati MaCro, **al 1.1.2024 risultavano residenti in Toscana circa 260mila assistiti ultra16enni con diabete**, pari a 73 casi ogni 1.000 residenti ultra16enni. Il tasso di prevalenza per sesso ed età è presentato nella **figura 1**.

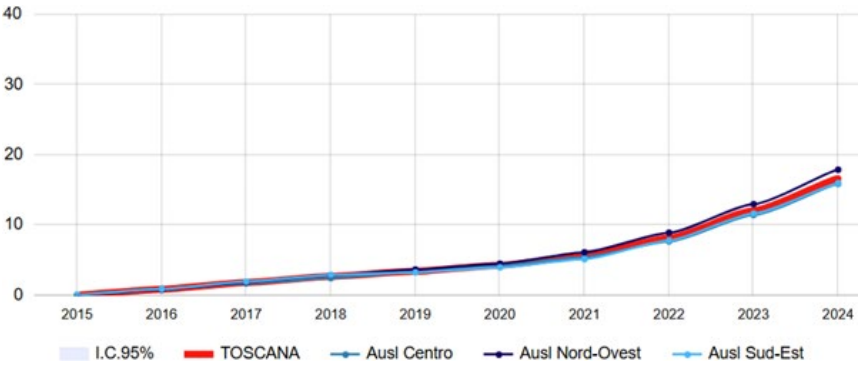
Figura 1. Malati cronici di diabete mellito - Tasso grezzo (x100) - Anno 2024 - Totale



Fonte: RT Anagrafe assistibili Toscana, ARS Banca dati Malattie croniche (MaCro)

Nei pazienti con diabete, **il tasso di utilizzo degli SGLT2-i è andato via via aumentando dal 2015 ad oggi fino agli attuali 17 diabetici su 100 trattati** con questi farmaci, senza evidenti differenze tra le tre AUSL (**figura 2**).

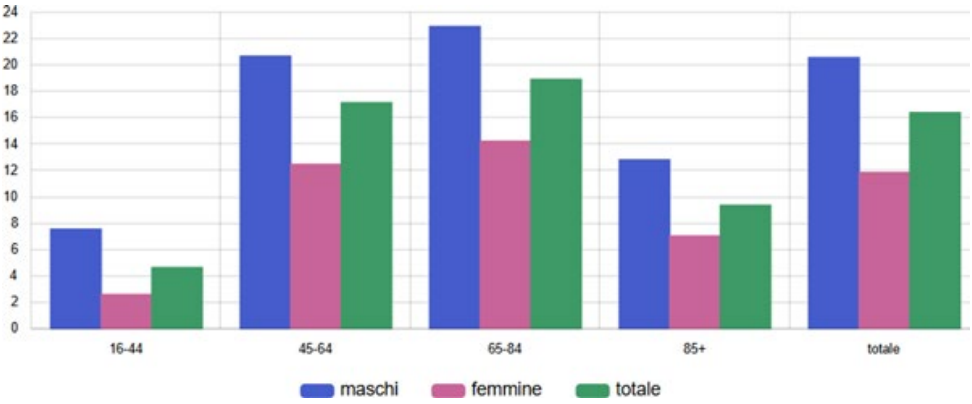
Figura 2. Terapia con SGLT2-inibitori tra malati cronici di diabete mellito - Tasso standardizzato per età (x100) - Totale



Fonte: RT Prestazioni farmaceutiche, (SPF), RT Farmaci erogati direttamente (FED), RT Anagrafe assistibili Toscana, ARS Banca dati Malattie croniche (MaCro)

Tra i diabetici ultra16enni, **il tasso di utilizzo di questi farmaci è più alto nelle fasce d'età tra i 45 e gli 84 anni**, è più basso tra chi ha meno di 45 anni e più di 84 ed è sempre **notevolmente più alto tra gli uomini** che tra le donne (**figura 3**).

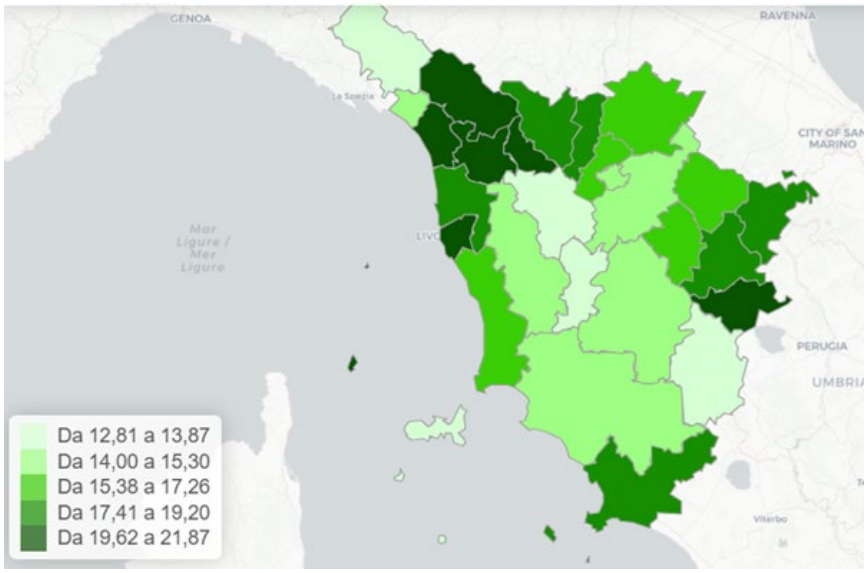
Figura 3. Terapia con SGLT2-inibitori tra malati cronici con diabete mellito - Tasso grezzo (x100) - Anno 2024 - Totale



Fonte: RT Prestazioni farmaceutiche, (SPF), RT Farmaci erogati direttamente (FED), RT Anagrafe assistibili Toscana, ARS Banca dati Malattie croniche (MaCro)

Tra i diabetici ultra16enni, **il tasso di utilizzo di questi farmaci varia notevolmente a seconda della Zona-distretto di residenza** degli assistiti, come mostrato in **figura 4**.

Figura 4. Terapia con SGLT2-inibitori tra malati cronici di diabete mellito - Tasso standardizzato per età (x100) - Totale

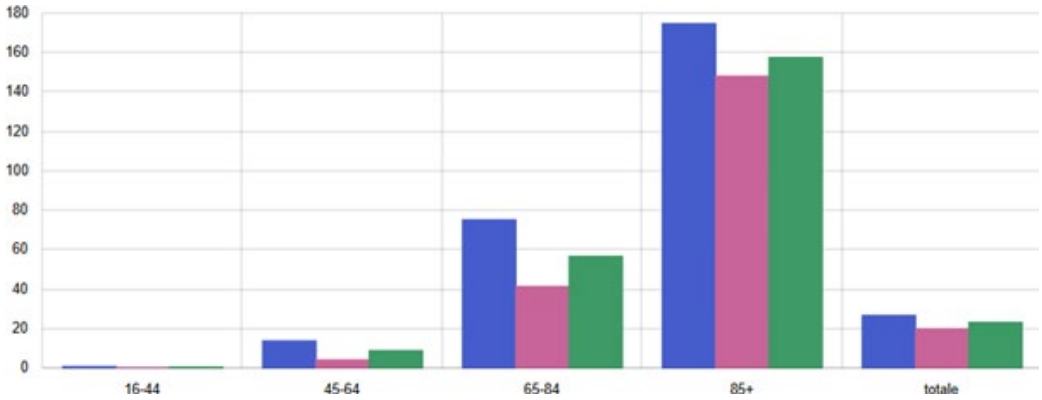


Fonte: RT Prestazioni farmaceutiche, (SPF), RT Farmaci erogati direttamente (FED), RT Anagrafe assistibili Toscana, ARS Banca dati Malattie croniche (MaCro)

Nell'insufficienza cardiaca

Secondo i dati MaCro, **al 1.1.2024 risultavano residenti in Toscana circa 81mila assistiti ultra16enni con scompenso cardiaco**, pari a 22 casi ogni 1.000 residenti ultra16enni. Il tasso di prevalenza per sesso ed età è presentato nella **figura 5**.

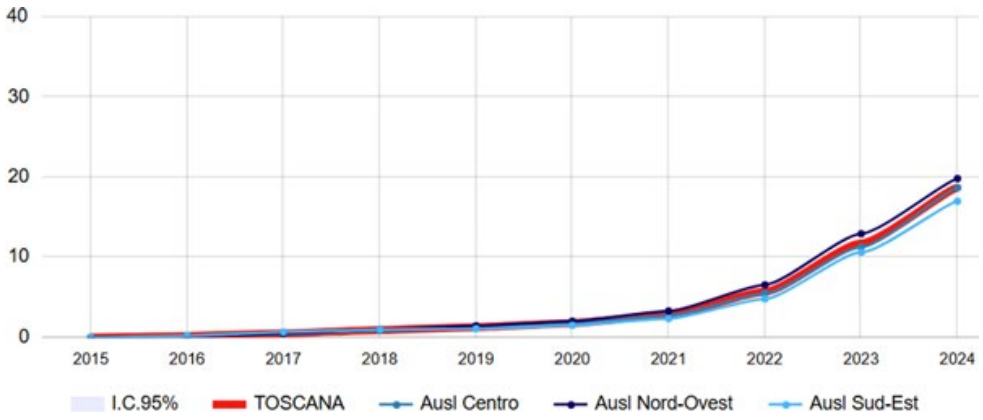
Figura 5. Malati cronici di insufficienza cardiaca - Tasso grezzo (x100) - Anno 2024 - Totale



Fonte: RT Anagrafe assistibili Toscana, ARS Banca dati Malattie croniche (MaCro)

Nei pazienti con scompenso cardiaco, **il tasso di utilizzo degli SGLT2-i è andato via via aumentando dal 2017 fino a 19 scompensati su 100 trattati** con questi farmaci, senza evidenti differenze tra le tre AUSL (**figura 6**).

Figura 6. Terapia con SGLT2-inibitori tra malati cronici di insufficienza cardiaca - Tasso standardizzato per età (x100) - Totale

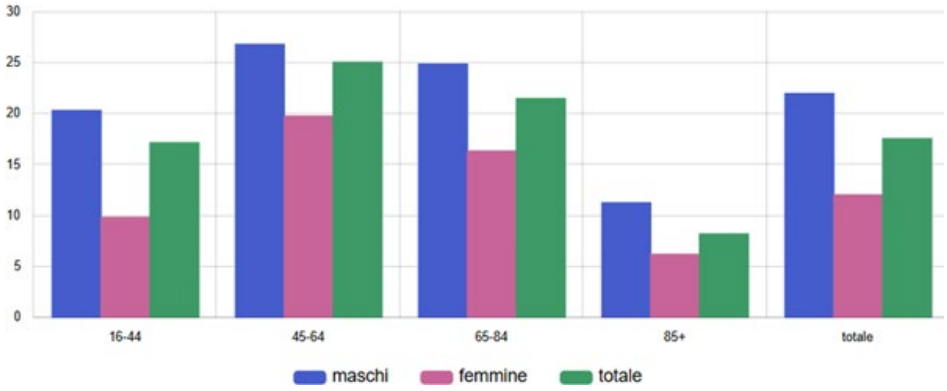


Fonte: RT Prestazioni farmaceutiche, (SPF), RT Farmaci erogati direttamente (FED), RT Anagrafe assistibili Toscana, ARS Banca dati Malattie croniche (MaCro)

Tra gli scompensati ultra16enni, **il tasso di utilizzo di questi farmaci è più alto nelle fasce d'età tra i 45 e gli 84 anni**, è più basso tra chi ha meno di 45 anni e

soprattutto più di 84 anni ed è **sempre notevolmente più alto tra gli uomini** che tra le donne (**figura 7**).

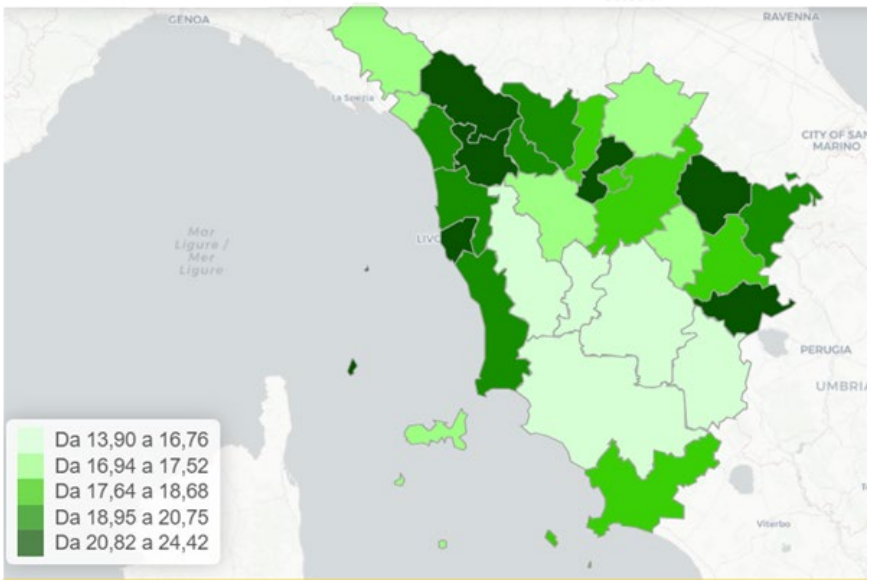
Figura 7. Terapia con SGLT2-inibitori tra malati cronici di insufficienza cardiaca - Tasso grezzo (x100) - Anno 2024 - Totale



Fonte: RT Prestazioni farmaceutiche, (SPF), RT Farmaci erogati direttamente (FED), RT Anagrafe assistibili Toscana, ARS Banca dati Malattie croniche (MaCro)

Tra gli scompensati ultra16enni, **il tasso di utilizzo di questi farmaci varia notevolmente a seconda della Zona-distretto di residenza** degli assistiti, con similitudini rispetto agli assistiti con diabete (**figura 8**).

Figura 8. Terapia con SGLT2-inibitori tra malati cronici di insufficienza cardiaca - Tasso standardizzato per età (x100) - Anno 2024 - Totale

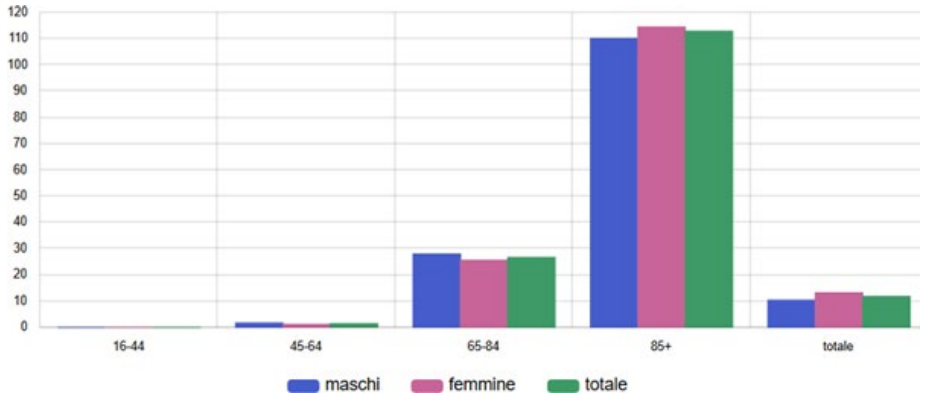


Fonte: RT Prestazioni farmaceutiche, (SPF), RT Farmaci erogati direttamente (FED), RT Anagrafe assistibili Toscana, ARS Banca dati Malattie croniche (MaCro)

Nell'insufficienza renale

Secondo i dati MaCro, **al 1.1.2024 risultavano residenti in Toscana circa 42mila assistiti ultra16enni con insufficienza renale cronica** (CKD; definita come evidenza di tasso di filtrazione glomerulare (GFR) > 45 ml/min non in dialisi), pari a 11 casi ogni 1.000 residenti ultra16enni. Il tasso di prevalenza per sesso ed età è presentato nella **figura 9**.

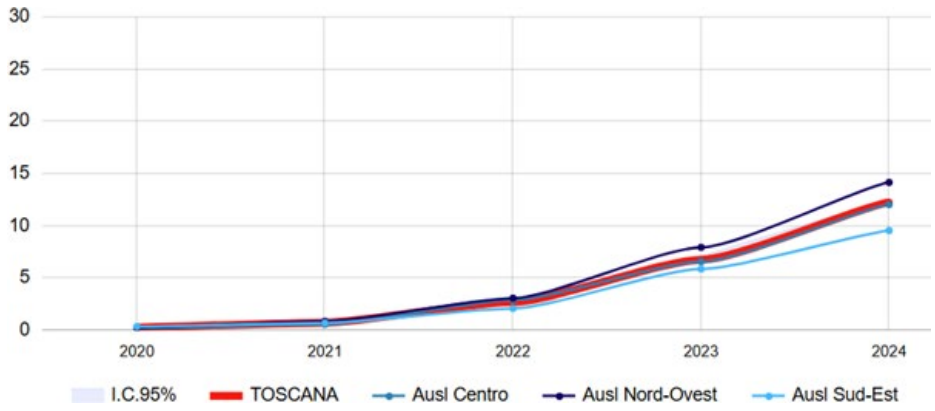
Figura 9. Terapia con SGLT2-inibitori tra malati cronici di insufficienza cardiaca - Tasso standardizzato per età (x100) - Anno 2024 - Totale



Fonte: RT Anagrafe assistibili Toscana, ARS Banca dati Malattie croniche (MaCro)

Nei pazienti con CKD, **il tasso di utilizzo degli SGLT2-inibitori è andato via via aumentando dal 2020** (anno in cui inizia la disponibilità di questo dato) **fino a 12 pazienti con CKD su 100 trattati** con questi farmaci, con tassi di utilizzo più alti in AUSL Nord-ovest e più bassi in AUSL Sud-est (**figura 10**).

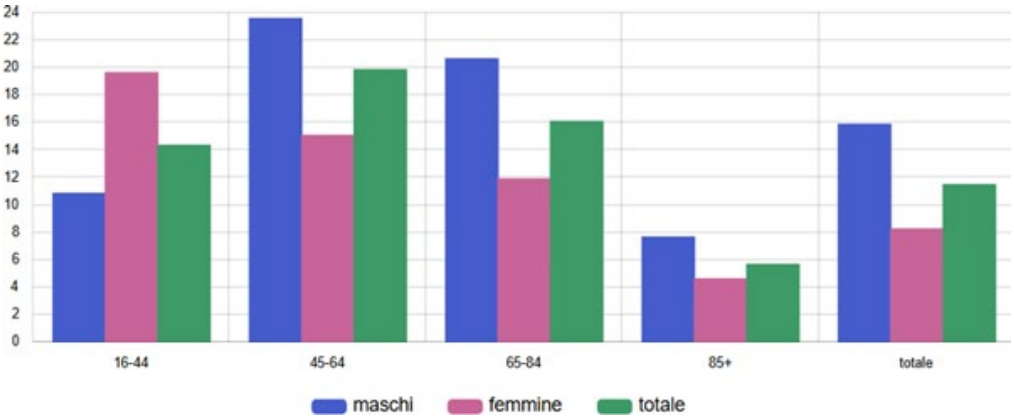
Figura 10. Terapia con SGLT2-inibitori tra malati cronici di insufficienza renale - Tasso standardizzato per età (x100) - Totale



Fonte: RT Prestazioni farmaceutiche, (SPF), RT Farmaci erogati direttamente (FED), RT Anagrafe assistibili Toscana, ARS Banca dati Malattie croniche (MaCro)

Tra gli assistiti ultra16enni con CKD, **il tasso di utilizzo di questi farmaci è più alta nelle fasce d'età tra i 45 e gli 84 anni**, è più basso tra chi ha meno di 45 anni e soprattutto più di 84 anni ed è **sempre notevolmente più alto tra gli uomini** che tra le donne (**figura 11**).

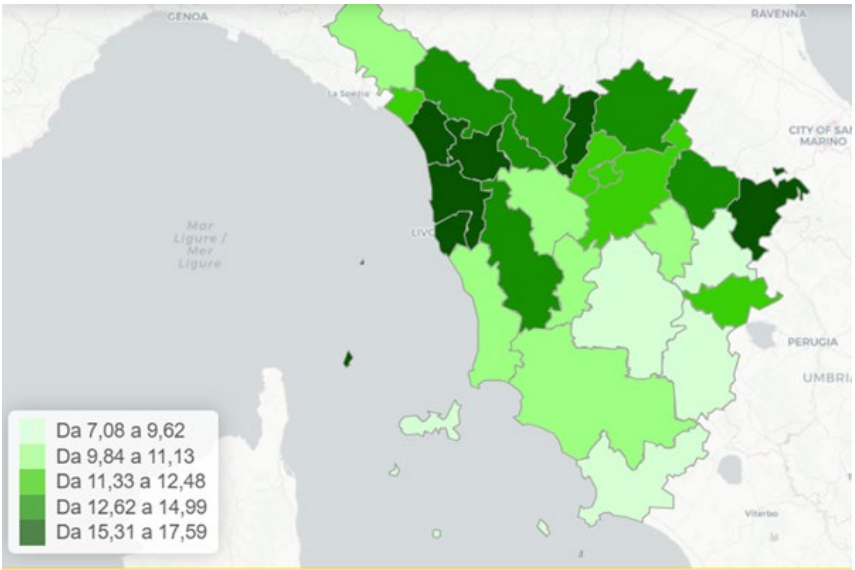
Figura 11. Terapia con SGLT2-inibitori tra malati cronici di insufficienza renale - Tasso grezzo (x100) - Anno 2024 - Totale



Fonte: RT Prestazioni farmaceutiche, (SPF), RT Farmaci erogati direttamente (FED), RT Anagrafe assistibili Toscana, ARS Banca dati Malattie croniche (MaCro)

Tra gli ultra16enni con CKD, **il tasso di utilizzo di questi farmaci varia notevolmente a seconda della Zona-distretto di residenza degli assistiti**, con similitudini rispetto agli assistiti con diabete (**figura 12**).

Figura 12. Terapia con SGLT2-inibitori tra malati cronici di insufficienza renale - Tasso standardizzato per età (x100) - Anno 2024 - Totale

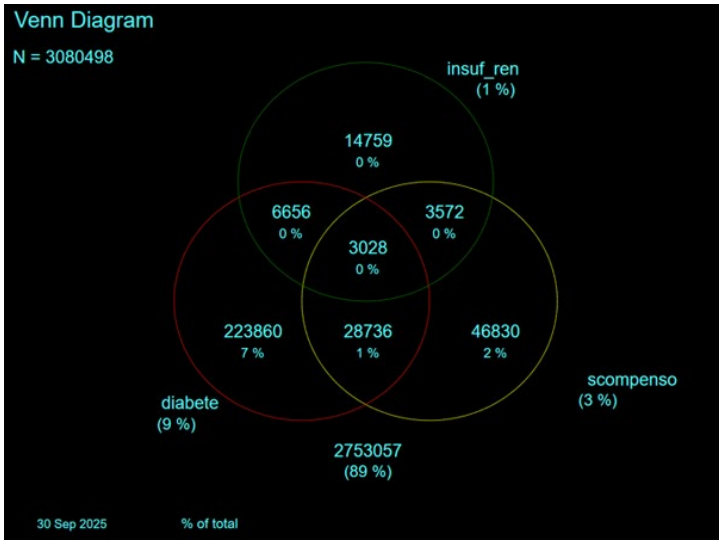


Fonte: RT Prestazioni farmaceutiche, (SPF), RT Farmaci erogati direttamente (FED), RT Anagrafe assistibili Toscana, ARS Banca dati Malattie croniche (MaCro)

Nella multimorbosità cardio-nefro-metabolica

Nonostante la maggior parte degli assistiti affetti diabete e/o da scompenso cardiaco e/o da CKD siano affetti da una sola di queste condizioni, **la comorbosità è frequente**: circa un terzo degli assistiti sia con scompenso cardiaco che con insufficienza renale cronica sono affetti anche da diabete e su 100 pazienti con diabete, circa 10, 3 ed uno sono anche affetti rispettivamente da scompenso cardiaco, CKD o entrambe queste due condizioni (**figura 13**).

Figura 13. Malati cronici affetti da comorbosità (diabete e/o scompenso cardiaco e/o CKD) - *Venn Diagram*



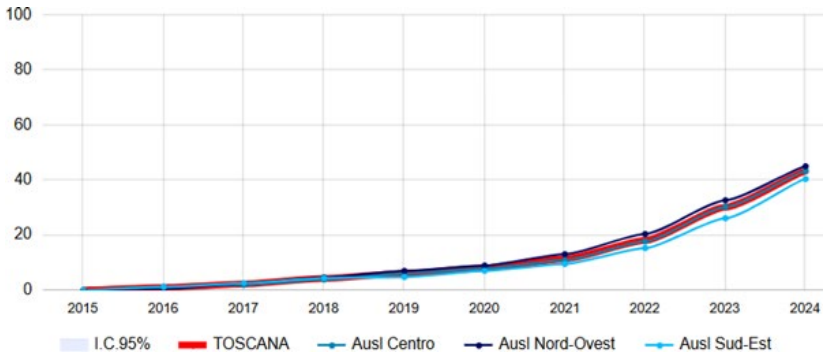
Come atteso, **la prevalenza d'utilizzo degli SGLT2-inibitori è particolarmente elevata tra i diabetici affetti anche da scompenso cardiaco** (gli SGLT2-inibitori sono farmaci di prima linea in questa categoria di pazienti) **ed anche**, pur se in minor misura, **tra i diabetici affetti anche da CKD**. È invece **bassa negli assistiti affetti solo da scompenso cardiaco cronico e/o da CKD** (**figura 14**).

Figura 14. Prevalenza di utilizzo degli SGLT2-inibitori



La prevalenza d'utilizzo negli assistiti con diabete e insufficienza cardiaca (indipendentemente da CKD) **è andata via via aumentando dal 2015 arrivando al 43,3% nel 2024**, senza evidenti differenze tra le tre AUSL (**figura 15**). La percentuale di diabetici affetti anche da insufficienza cardiaca cronica esposti a questa terapia **sale al 52% se consideriamo solo i diabetici con almeno una visita diabetologica durante l'anno di osservazione**.

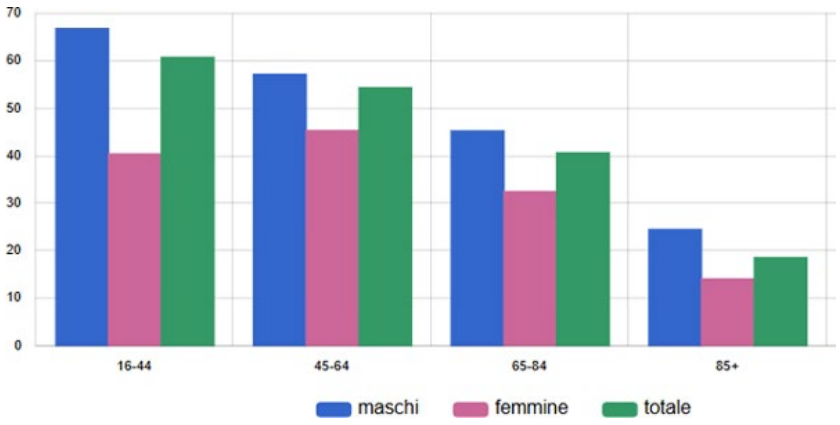
Figura 15. Terapia con SGLT2-inibitori tra malati cronici di diabete mellito e scompenso cardiaco - Tasso standardizzato per età (x100) - Totale



Fonte: RT Prestazioni farmaceutiche, (SPF), RT Farmaci erogati direttamente (FED), RT Anagrafe assistibili Toscana, ARS Banca dati Malattie croniche (MaCro)

La prevalenza d'utilizzo negli assistiti con diabete e insufficienza cardiaca diminuisce con l'aumentare dell'età ed è sempre **significativamente più elevata negli uomini** che nelle donne (**figura 16**).

Figura 16. Terapia con SGLT2-inibitori tra malati cronici di diabete mellito e scompenso cardiaco - Tasso grezzo (x100) - Anno 2024 - Totale

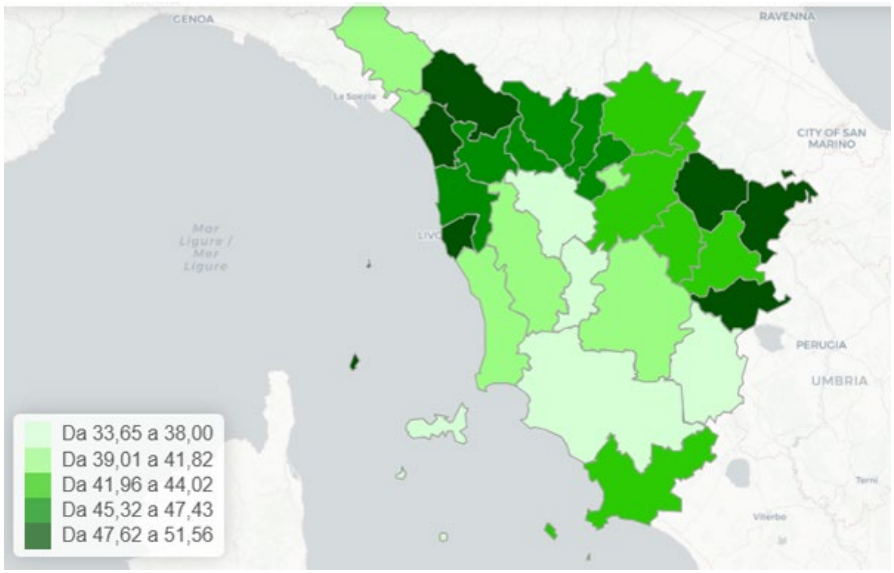


Fonte: RT Prestazioni farmaceutiche, (SPF), RT Farmaci erogati direttamente (FED), RT Anagrafe assistibili Toscana, ARS Banca dati Malattie croniche (MaCro)

La prevalenza d'utilizzo negli assistiti con diabete e insufficienza cardiaca (indipendentemente da CKD) **varia notevolmente al variare della Zona-distretto**

di residenza degli assistiti, essendo più elevata in alcune Zone-distretto della AUSL Nord-ovest e della AUSL Sud-est (**figura 17**).

Figura 17. Terapia con SGLT2-inibitori tra malati cronici di diabete mellito e scompenso cardiaco - Tasso standardizzato per età (x100) - Anno 2024 - Totale



Fonte: RT Prestazioni farmaceutiche, (SPF), RT Farmaci erogati direttamente (FED), RT Anagrafe assistibili Toscana, ARS Banca dati Malattie croniche (MaCro)

Insufficienza (e iniquità) prescrittiva degli SGLT2-inibitori

Gli SGLT2-i sono farmaci di prima linea nel trattamento del diabete, dello scompenso cardiaco e dell'insufficienza renale cronica. In Toscana il loro utilizzo è andato via via crescendo soprattutto tra i diabetici affetti anche da scompenso cardiaco cronico, soprattutto se in carico ai servizi di diabetologia e, ma in minor misura, da CKD. Risultano invece **poco utilizzati tra gli assistiti affetti solo da scompenso cardiaco e/o CKD**, suggerendo che la loro prescrizione è soprattutto a carico dei diabetologi. Risultano **più utilizzati tra gli uomini** che tra le donne, ponendo questioni di salute di genere, e mostrano **tassi di utilizzo variabili a seconda della Zona-distretto di residenza**, ponendo questioni di equità di accesso a questa terapia.

A cura di:

- Paolo Francesconi, dirigente settore Sanitario, osservatorio di Epidemiologia, ARS Toscana
- Alberto Rosati, direttore SOC Nefrologia, Firenze ed Empoli, AUSL Toscana Centro

- Cristiana Baggiore, direttore area Diabetologia e malattie endocrine, Firenze, AUSL Toscana Centro
- Massimo Milli, direttore SOC Cardiologia, Firenze, AUSL Toscana Centro

Per approfondire

- **Vai alla Banca dati ARS delle Malattie croniche - MaCro**

v